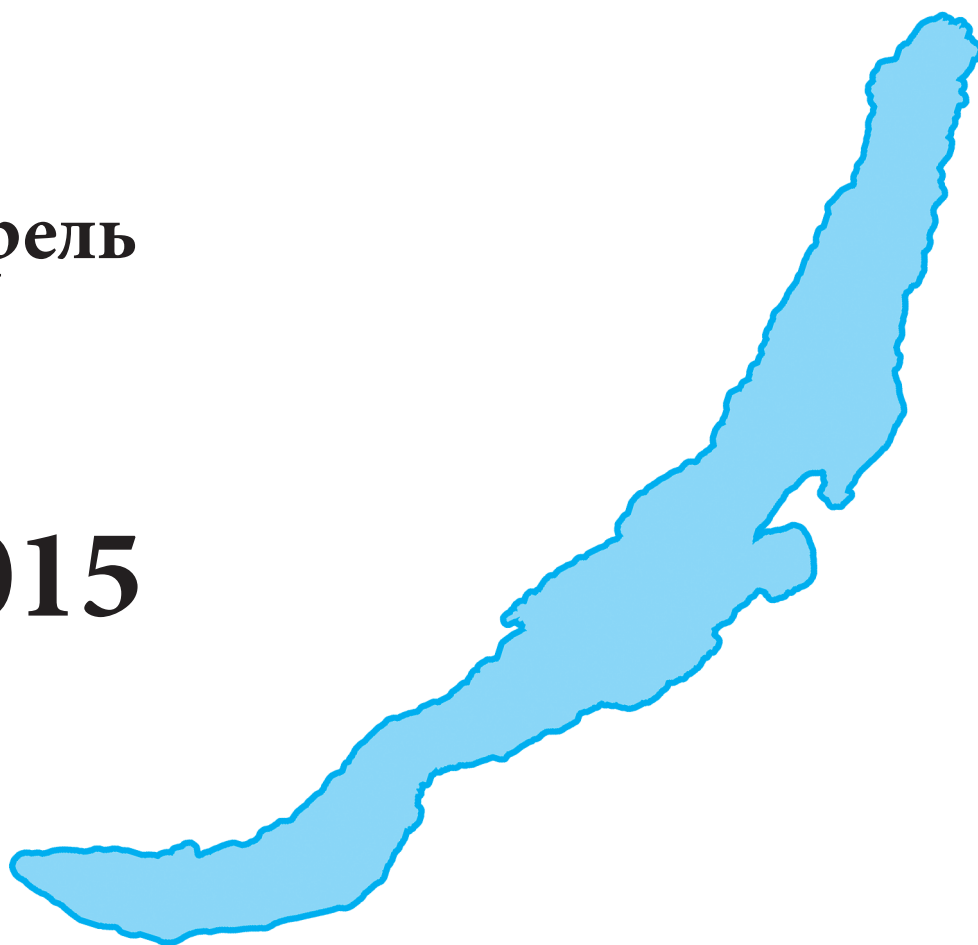


**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(Иркутск)**

4

апрель

2015



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 4

апрель

2015

ТОМ 135

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф., д.б.н.

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

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, 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.
Г.Н. Ковальская, проф. д.ф.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
В.М. Минович, д.ф.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
В.С. Рукавишников, проф., д.м.н.,
чл.-корр РАН
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.н.
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Научно-практический рецензируемый журнал

Основан в 1994 г.
8 номеров в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2015 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 2015 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

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

Наш адрес:

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

E-mail: sibmedjur@mail.ru

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

| | |
|--|---|
| И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск) | В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск) |
| А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита) | G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция) |
| Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск) | J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция) |
| С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ) | G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия) |
| В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ) | Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай) |
| С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск) | B.F. Yang, 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

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» с 2002 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.
Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

| | |
|--|----|
| Бикбова И.А., Киргизова О.Ю. Немедикаментозное лечение в раннем восстановительном периоде после инсульта | 5 |
| Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г., Мистяков М.В. Ожирение и гестационный сахарный диабет | 9 |
| Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г. Биология менингеальных опухолей головного мозга | 15 |

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|---|----|
| Цяо Гуанда, Лепехова С.А., Тишков Н.В., Бубнов А.С. Математическое моделирование и опыт применения нового устройства при переломах костей голени | 20 |
| Лазницкая А.М., Илларионова Е.А., Токарева М.Г. Спектрофотометрический анализ тофизопама | 25 |
| Колпинский Г.И., Захаров И.С. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в комплексной диагностике постменопаузального остеопороза | 27 |
| Ушаков Р.В., Царев В.Н., Ушаков А.Р., Герасимова Т.П., Чухаджян Г.А. Доклиническое изучение стоматологической пленки с комбинированным антимикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действием | 30 |
| Баканач Е.В., Храмова Н.А. Вариабельность сердечного ритма при ревматоидном артрите (клинико-функциональные взаимосвязи с активностью воспаления) | 34 |
| Иванова А.В., Голомидов А.В., Бессонова О.В., Черных А.А., Григорьев Е.В. Мониторинг гемодинамики с применением ультразвуковых методов у новорожденных в критическом состоянии | 37 |
| Жигалова О.В., Балабина Н.М. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у пациентов с остеоартрозом | 41 |
| Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С., Чулков Вл.С., Чулков В.С., Ожигина Е.В., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением | 44 |
| Петрунько О.В., Клименко О.Г. Депрессивные расстройства в аспекте медико-социальной экспертизы | 47 |
| Поровский Я.В. Результаты клинического обследования лиц, подвергшихся облучению в диапазоне малых доз ионизирующего излучения | 50 |
| Абрамович С.Г., Долбилкин А.Ю., Распопин Ю.А. Особенности терморегуляции у больных артериальной гипертензией под влиянием комплексной магнитотерапии | 55 |
| Пересторонина М.В., Корпачева О.В., Долгих В.Т. Значение кислородных показателей капиллярной крови для прогноза летального исхода у новорожденных с экстремально низкой массой тела | 58 |
| Щеглова Е.Л., Высокогорский В.Е., Долгих В.Т. Факторы неспецифической резистентности у подростков при острой алкогольной интоксикации | 60 |
| Брыжинская И.Е., Шпрах В.В. Частота, структура и факторы риска цереброваскулярной патологии у больных множественной миеломой | 63 |
| Илларионова Е.А., Чмелевская Н.В., Муравьева Г.М. Разработка методик обнаружения пикамилона и циннаризина в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными средствами | 68 |

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

| | |
|--|----|
| Баженова Ю.В. Проблемные вопросы в анализе деятельности службы лучевой диагностики | 71 |
|--|----|

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

| | |
|--|----|
| Нансалмаа Ш., Эрдэнэчимэг Э. Современные проблемы ожогов у детей до 5 лет в Улан-Баторе | 73 |
| Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Гигиеническая оценка фактического питания студентов младших курсов | 76 |
| Баранова М.А., Тейхриб Л.В., Бадлеева М.В., Жданова С.Н., Озарков О.Б., Савилов Е.Д. Генотипы <i>M. tuberculosis</i> у больных основных этнических групп в Восточной Сибири (Республика Бурятия, Иркутская область и Забайкальский край) | 79 |
| Боева А.В., Тармаева И.Ю. Оценка питания детей в дошкольных образовательных организациях г. Иркутска | 82 |

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

| | |
|---|----|
| Акмурадов А., Шайымов Б.К. Лекарственные растения флоры Койтендага, применяемые в народной медицине | 86 |
| Торопова А.А., Разуваева Я.Г., Лемза С.В., Николаев С.М., Ерентуева А.Ю., Верлан Н.В. Влияние комплексного средства «Тиреотон» на свободнорадикальные и энергетические процессы в мозге крыс при гипоксии/реоксигенации | 89 |

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

| | |
|--|-----|
| Белобородов В.А., Кельчевская Е.А., Дертышников Е.Г., Гилева И.И. Желчнокаменная обтурационная кишечная непроходимость | 92 |
| Филимонова Е.С., Дыхно Ю.А., Тарасенко С.Л., Хлебникова Ф.Б. Клиническое наблюдение острого мегакариобластного лейкоза у ребенка 18 месяцев | 95 |
| Ангархаева Л.В., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Перловская В.В., Ли И.Б. Первый опыт эндоскопического удаления обширных забрюшинных лимфангиом у детей | 98 |
| Еремина Е.Р., Назаренко Л.П. Клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии | 100 |

| | |
|---|-----|
| <i>Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Нахаметян Н.А., Бурдинская Ж.С.</i> Трудность дифференциальной диагностики тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острым почечным повреждением | 104 |
| <i>Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В., Маточкин В.В.</i> Редкое наблюдение нейроэндокринной опухоли внепеченочных желчных путей | 108 |
| <i>Плеханов А.Н., Шабатина О.А.</i> Оценка фармакотерапевтического действия геля «Квотлан» на заживление трофических язв венозной природы | 111 |
| <i>Злобина Т.И., Казанцева Н.Ю.</i> Трудная диагностика системной красной волчанки | 114 |
| <i>Кужеливский И.И.</i> Болезнь Пертеса: современное состояние проблемы и пути её решения | 117 |

ЛЕКЦИИ

| | |
|--|-----|
| <i>Мартынович Н.Н., Толстикова Т.В.</i> Современное представление о клинических маркерах синдрома дисплазии соединительной ткани у детей | 121 |
| <i>Усова Н.Ф.</i> Перспективы российской геронтостоматологии | 125 |
| <i>Зедгендзе И.В., Тишков Н.В.</i> Сравнительная характеристика систем аппаратов внешней фиксации, используемых при лечении диафизарных и внутрисуставных переломов длинных костей | 130 |

ПЕДАГОГИКА

| | |
|--|-----|
| <i>Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С.</i> Некоторые психолого-педагогические аспекты оценивания качества усвоения знаний студентов на кафедре судебной медицины | 136 |
|--|-----|

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

| | |
|--|-----|
| <i>Алексеев И.В.</i> О возможности переквалификации действий обвиняемых по статьям Уголовного кодекса Российской Федерации в зависимости от тяжести вреда, причиненного здоровью одного человека | 140 |
|--|-----|

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

| | |
|--|-----|
| <i>Анкудинов А.С.</i> III Международный Образовательный форум «Российские дни сердца» (15-17 апреля 2015 г., Москва) | 142 |
|--|-----|

ЮБИЛЕИ

| | |
|---|-----|
| <i>Абрамович Станислав Григорьевич</i> (к 60-летию со дня рождения) | 144 |
|---|-----|

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БИКБОВА И.А., КИРГИЗОВА О.Ю. – 2015
УДК 616.831-005.1-085.8

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Инара Асхатовна Бикбова¹, Оксана Юрьевна Киргизова²

(¹Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Красноярск, генеральный директор – Б.В. Баранкин; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра рефлексотерапии и косметологии, зав. – д.м.н. О.Ю. Киргизова)

Резюме. Обзор посвящен вопросам немедикаментозного лечения больных с ишемическим инсультом в остром периоде. Приведены сведения об эффективности ранней реабилитации больных с использованием физиотерапии, мануальной терапии. В статье подробно представлены литературные данные об использовании методов рефлексотерапии в ранние сроки после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, ранняя реабилитация, рефлексотерапия.

DRUG-FREE TREATMENT IN EARLY REHABILITATION PERIOD AFTER CARDIOVASCULAR ACCIDENT

I.A. Bikbova¹, O.Yu. Kirgizova²

(¹Siberian Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Krasnoyarsk;
²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The review is devoted to the issues of non-drug treatment of patients with ischemic stroke in the acute period. The information about the effectiveness of early rehabilitation of patients with use of physiotherapy and manual therapy is presented in the paper. Literature data on the use of acupuncture methods on early stages after stroke is given in detail.

Key words: stroke, early rehabilitation, reflexology.

Инсульт – одно из самых распространенных заболеваний в мире. Заболеваемость инсультом в разных странах варьирует от 100 до 300 случаев на 100 000 населения в год [10,13,30]. Как в России, так и в большинстве стран мира, преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80% [24,40]. Ишемический инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с повреждением ткани головного мозга, нарушением ее функций в результате затруднения или прекращения церебрального кровотока вследствие тромбоза или эмболии, связанных с заболеваниями сосудов, сердца или системы крови [7,9,40]. Причинами ОНМК, наряду с артериальной гипертензией и сопутствующим поражением сонных артерий, являются искусственное кровообращение, манипуляции на восходящем отделе аорты [1,23].

Смертность от инсульта увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% [5,12,20]. Уровень инвалидизации при инсультах превышает 60%, а 5-13% людей, по данным отдельных авторов, полностью лишены способности к самообслуживанию [3,14,16,18].

Исход инсульта во многом определяется своевременностью и качеством оказываемой медицинской помощи, а так же вовремя началом восстановительного лечения. В связи с этим, в 2006 г. ВОЗ была определена основная цель реабилитации – более 70% выживших больных должны иметь возможность самостоятельно осуществлять повседневную деятельность через 3 месяца после развития инсульта [38].

В настоящее время возможности медикаментозной терапии в лечении инсультов достаточно широки и включают большое количество лекарственных препаратов, влияющих на многие звенья патогенеза ОНМК [18], не редко использование только медикаментозных методов лечения оказывается недостаточно эффективным [8,9,10,14].

М.П. Бандаков (2011) считает, что наибольшая эффективность реабилитационных мероприятий отмечается в раннем периоде восстановления [3].

Известно, что наиболее частыми последствиями инсульта являются двигательные расстройства в виде различной выраженности параличей и парезов [38]. Для

улучшения двигательных функций немедикаментозные методы, такие как акупунктура, мануальная терапия, методы физической и физиотерапевтической реабилитации являются наиболее оптимальными [1,3,38].

Для лечения двигательных расстройств, с целью уменьшения тонуса мышц и предупреждения развития мышечных контрактур, у лиц, перенесших ОНМК, по данным литературы, основными методами рефлексотерапевтического воздействия являются иглокальвание, точечный массаж и электростимуляция [4,15,36,39].

В рамках борьбы со спастичностью наиболее эффективным методом является электростимуляция [27,28].

Описан способ лечения коррекции двигательных нарушений при ишемическом инсульте в остром периоде с помощью комплексного применения магнитно-лазерной терапии (МЛТ), акупунктуры и лечебной физкультуры [26]. Также, описана методика иглокальвания, так называемая краниопунктура (церебральная акупунктура). Основой этой методики является наличие на коже головы проекций анатомических структур головного мозга – двигательной, чувствительной, зрительной, речевой и т.д. При гемипарезах воздействие проводится на стороне, контралатеральной гемипарезу. В восстановительном лечении инсультов целесообразно воздействие на следующие зоны краниопунктуры: моторную, речевую, сенсорную, вазомоторную и психомоторную [27].

Разработана методика сочетания медикаментозного лечения с рефлексотерапией у больных с ОНМК по ишемическому типу в остром периоде. В течение курса лечения используют, в определенном сочетании, акупунктуру корпоральных и аурикулярных точек, точек краниопунктуры, микроиглорефлексотерапию, цуботерапию, игльчатый массаж и терморефлексотерапию. Данный метод расширяет возможности реабилитационного лечения благодаря взаимодополняющему влиянию его составляющих на мозговой кровоток, а так же за счет активации собственных саногенетических механизмов организма больных [2,11,18,22].

Проводилось сравнительное изучение эффективности применяемых методик рефлексотерапии, отмечена наиболее высокая эффективность корпоральной

рефлексотерапии во всех периодах восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. В раннем восстановительном периоде наиболее целесообразно использование скальпопунктуры, отмечается так же эффективность аурикулотерапии в раннем восстановительном периоде у больных с минимальным двигательным дефицитом и болевыми синдромами в паретичных конечностях [17].

Рефлексотерапия эффективна при нарушениях функций органов малого таза. Метод и зоны воздействия выбираются в зависимости от характера нарушений [8,27].

Помимо двигательных нарушений, у больных с ОНМК необходимо проводить коррекцию нарушений системной и церебральной гемодинамики, вегетативной регуляции. К преимуществам рефлексотерапии относится ее способность к мобилизации собственных функциональных резервов организма, эффективно стимулировать утраченные двигательные функции, чувствительные, когнитивные, сосудисто-вегетативные и другие нарушения [11,22,25,31,34].

По данным транскраниальной доплерографии, после применения рефлексотерапии наблюдается положительная динамика восстановления показателей кровотока по интракраниальным артериям [8,9].

Для коррекции когнитивных нарушений используют по тонизирующей методике корпоральные и аурикулярные точки [17,27,37]. В целях повышения уровня сознания в остром периоде ОНМК, улучшения сна и эмоционального фона рекомендованы к использованию точки меридиана печени и сердца [6,20,32].

В последние годы получено множество доказательств того, что тревога и депрессия не только часто встречаются при различных соматических заболеваниях, но и осложняют их клиническое течение и ухудшают прогноз у этих больных [19,21]. Установлено, что депрессивные расстройства встречаются более чем у 60% у больных, страдающих артериальной гипертензией, при этом частота их встречаемости увеличивается по мере нарастания тяжести гипертензии [21]. Ряд авторов рассматривают наличие депрессии как фактор риска атеросклероза, артериальной гипертонии, ИБС, аритмического синдрома, а также как предиктор сердечно-сосудистых катастроф [19]. Известно, что рефлексотерапия обладает выраженным антидепрессивным действием [42,46]. В ходе использования рефлексотерапевтического лечения наблюдается изменение показателей мозгового кровотока (увеличение скорости кровотока, нормализация пульсаторного индекса, уменьшение коэффициента асимметрии), а так же отмечается восстановление показателей биоэлектрической активности головного мозга. Рефлексотерапия оказывает влияние на функциональное состояние крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и вязкости крови, способствует увеличению сердечного выброса, улучшая перфузию головного мозга [6,17,25].

Также акупунктура используется с нейропротективной и нейрометаболической целью и для уменьшения степени гипоксии и улучшения клеточного дыхания [6,25].

В последние годы в нашей стране для лечения больных стали широко применяться методы мануальной терапии (МТ). Появились работы, свидетельствующие о нормализации кровообращения в вертебробазиллярном бассейне с помощью мануальной терапии у больных с экстравазальной компрессией позвоночной артерии [33,35,40]. Существуют специальные техники краниальной остеопатии, направленные на улучшение внутричерепного артериального и венозного кровообраще-

ния, стимуляцию ликвородинамики и нормализацию баланса напряжения мембран головного мозга [40]. Использование мануальной терапии в составе комплекса реабилитационных мероприятий в раннем периоде инсульта улучшает церебральную оксигенацию как в поражённом, так и в интактном полушариях головного мозга, позволяя достичь оптимальной церебральной перфузии в остром периоде заболевания [29]. Комплексное применение метода МТ в остром периоде значительно сокращает сроки лечения и восстановления трудоспособности больных [29,40].

Отмечена эффективность сочетания методов лечебной физкультуры и рефлексотерапии в комплексном восстановительном лечении [26].

Также разработан способ лечения, уменьшающий сроки восстановления утраченных функций у больных, перенесших ишемический инсульт. В основе данного способа лежит одновременное воздействие динамической электростимуляцией (ДЭНС) и рефлексотерапией. Использование активного аппарата ДиаДЭНС-кардио у больных с АГ позволяет достичь целевых значений АД со снижением лекарственной нагрузки [28].

Одним из основных направлений при лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта является патогенетическая терапия, направленная на восстановление нарушенного кровотока и нейропротекцию, с попыткой нормализации энергообеспечения клетки, прерыванием быстрых механизмов глутаматной эксайтотоксичности, оксидативного стресса и подавление явлений отсроченного локального воспаления. Восстановление кровотока в ишемизированной области достигается проведением реперфузионной терапии [18,34]. С этой целью также рекомендуется комбинированная бальнеотерапия хлоридными натриевыми ваннами в комплексах с общей и транскраниальной магнитотерапией [1].

Таким образом, применение немедикаментозных методов и рефлексотерапии повышает эффективность проводимой двигательной реабилитации, способствует более быстрому регрессу основных клинических проявлений, уменьшает проявления очаговой симптоматики, увеличивает мышечную силу и объема движений в паретичных конечностях, снижению мышечного тонуса, уменьшению уровня личностной и реактивной тревоги, улучшение психоэмоционального состояния, оказывая положительное влияние на качество жизни больных, перенесших ОНМК [6,8,17,22,35,37]. Кроме этого, стресслимитирующее, адаптогенное и профилактическое действие рефлексотерапии обеспечивает обширную область показаний к ее использованию в лечебно-профилактических и реабилитационных целях во всех разделах восстановительной медицины [11,37,44]. Дальнейшие перспективы развития рефлексотерапии обусловлены современными тенденциями расширения сфер применения нефармакологических подходов в здравоохранении и их рациональным сочетанием с действующими стандартами медицинской помощи [6,11,14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 20.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г., Долбилкин А.Ю., Распопин Ю.А. Комплексная магнитотерапия у больных артериальной гипертонией: вопросы механизма действия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 129. №6. – С.41-44.
2. Авакян Г.Н. Современная концепция доказательной рефлексотерапии // Материалы Международного конгресса

«Рефлексотерапия и мануальная терапия в XXI веке». – М., 2006. – С.5-6.

3. Бандаков М.П., Ковязина Г.В. Обоснование содержания методики физической реабилитации последствий инсульта в различные периоды заболевания // Вестник Вятского государственного гуманитарного университета. – 2011. – №1. – С.90-94.

4. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. – М., 2010. – 1288 с.

5. Бурмаа Б., Отгонбаяр Р., Чимэдсүрэн О., Сэрод Х. Некоторые аспекты медицинской помощи при артериальной гипертензии в Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118. №3. – С.57-59.

6. Василенко А.М., Радзиевский С.А., Агасаров Л.Г., Бугаев С.А. Рефлексотерапия в формате восстановительной медицины // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – №1. – С.32-38.

7. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. – СПб, 2005. – 283 с.

8. Гафуров Б.Г., Аманова Н.З. Рефлексотерапия в комплексном лечении больных с острым ишемическим мозговым инсультом // Медицинский альманах. – 2009. – №4. – С.190-192.

9. Гафуров Б.Г., Аманова Н.З., Мاستибекон Н. Оценка эффективности рефлексотерапии у больных с ишемическим инсультом в остром периоде при различных типах церебральной гемодинамики // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 43. №6. – С.66-71.

10. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – №8. – С.4-10.

11. Елфимов М.А. Рефлексология и рефлексотерапия в практике современного врача // Заместитель главного врача. – 2009. – №8. – С.35-48.

12. Иркин О.И., Пархоменко А.Н. Современная тактика лечения больных с гипертензивными кризами // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №2. – С.23-25.

13. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта // Трудный пациент – 2010. – Т. 8. №4 – С.21-24.

14. Ковальчук В.В., Богатырева М.Д., Минуллин Т.И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – №6. – С.101-105.

15. Королев А.А., Сулова Г.А., Кузьмина С.В., Шарипова Р.Р. Особенности клиники двигательных нарушений и методики рефлексотерапии при спастических гемипарезах у больных после мозгового инсульта // Фундаментальные исследования. – 2010. – №6. – С.54-57.

16. Королев А.А., Сулова Г.А. Точечный массаж, как метод восстановительного лечения постинсультных спастических парезов и параличей // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №9. – С.200-202.

17. Кошелева М.А. Возможность применения методов рефлексотерапии в комплексном лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в остром периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 28 с.

18. Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения // Фармакоэкономика. – 2013. – №3. – С.17-22.

19. Ларева Н.В., Валова Т.В. Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117. №2. – С.53-56.

20. Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбакоол Р.Ч. Медицинская помощь больным с инсультом на этапах скорой помощи // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118. №3. – С.81-84.

21. Ооржак Н.С., Петрова М.М., Каскаева Д.С., Евсюков А.А. Особенности психосоциального статуса у больных с артериальной гипертензией в мужской популяции на примере города Кызыла // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 107. №8. – С.49-52.

22. Панкратова Н.А. Дифференцированное применение корпоральной и микросистемной рефлексотерапии в восстановительном периоде больных, перенесших ишемический

инсульт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 28 с.

23. Подкаменный В.А., Лиханди Д.И., Желтовский Ю.В. и др. Динамика когнитивных функций у больных ИБС, оперированных без искусственного кровообращения на «работающем сердце» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 129. №6. – С.55-58.

24. Попельничева А.Э., Калягин А.Н., Родиков М.В., Лебедева П.В. Артериальная гипертензия в остром периоде ишемического инсульта: нерешенные вопросы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №3-2. – С.189-193.

25. Радзиевский С.А., Бобровницкий И.П., Солодовникова Т.С. и др. Адаптивные механизмы кардио- и сосудопротекторного действия рефлексотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – №1. – С.55-59.

26. Савельева И.Е. Эффективность сочетания лечебной физкультуры с рефлексотерапией в медицинской реабилитации больных с инсультами // Современные научные исследования и инновации. – 2012. – №6.

27. Самосюк И.З., Лысенко В.П. Акупунктура: Энциклопедия. – М.: АСТ Пресс, 2004. – 526 с.

28. Свинцова Г.А., Кобалева Ж.Д., Багманова Н.Х., Котовская Ю.В. Клиническая эффективность динамической электростимуляции в комплексном лечении гипертонической болезни // Вестник Российской Федерации друзей народов. Серия: Медицина. – 2011. – №2. – С.93-98.

29. Сидякина И.В., Шаповаленко Т.В., Лядов К.В., Иванов В.В. Вопросы реабилитации в остром периоде инсульта // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – Т. 117. №2. – С.9-13.

30. Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 75. №8. – С.5-10.

31. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни: Учебное пособие – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 552 с.

32. Способ лечения церебрального ишемического инсульта в остром периоде / Е.Е. Молчанова, Ю.С. Грищенко, В.А. Ананенко. – Патент РФ №2531693 №2013148202/14; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 30. – 9 с.

33. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.

35. Сулова Е.Ю., Вахнина Н.В. Ведение больных в раннем восстановительном периоде инсульта // Медицинский совет. – 2014. – №18. – С.6-10.

35. Тарнуев В.А., Николаев С.М., Кожевников В.В. и др. Восточная медицина. – Улан-Удэ: изд-во ГБУЗ РЦМП МЗ РБ – 2014. – 440 с.

36. Тькочинская Э.Д. Основы иглорефлексотерапии – М.: Медицина 1979. – 344 с.

37. Тькочина Н.В., Новосельский А.Н., Карманова И.В. и др. Рефлексотерапия как часть комплексного восстановительного лечения инсульта на стационарном этапе в условиях реабилитационного центра // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – №2. – С.47-50.

38. Хабиров Ф.А., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. и др. Организация ранней реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. №1. – С.97-100.

39. Чжу Лянь. Руководство по современной чжэнь-цзютерапии – СПб.: Комета, 1992. – 315 с.

40. Шпрых В.В., Молоков Д.Д. Результаты комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом с применением мануальной терапии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 129. №6. – С.70-73.

41. Anderson C.S., et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P.391-399.

42. Lanza U. Acupuncture practica. – Torino, 1976. – 169 p.

43. Lebarbier A. Acupuncture pratique – Sainte-Ruffine, France Maisonneuve, 1975.

44. Mann F. The treatment of disease by acupuncture. – London, 1974.

45. Mori H. Introductory acupuncture. – Japan, 1977.

46. Xinnong Cheng. Chinese Acupuncture and Moxibustion – Beijing, China, 1999. – 591 p.

REFERENCES

1. Abramovich S.G., Dolbilkin A.Yu., Raspopin Yu.A. General magnetic therapy of arterial hypertension: action mechanism questions // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – Vol. 129. №6. – P.41-44. (in Russian)
2. Avakyan G.N. Modern concept of the evidence-based reflexotherapy // Proceedings of the International Congress "Reflexotherapy and Manual Therapy in the XXI Century". – Moscow, 2006. – P.5-6. (in Russian)
3. Bandakov M.P. Validation of the contents of G.V. Kovyazin's method of physical rehabilitation of cerebral accident consequences for different stages of the disease // Vestnik Vyatskogo Gosudarstvennogo Gumanitarnogo Universiteta. – 2011. – №1. – P.90-94. (in Russian)
4. Belova A.N., Prokopenko S.V. Neurorehabilitation: Guidance for doctors – Moscow, 2010. – 1288 p. (in Russian)
5. Burmaa B., Otgonbayar R., Chimedsuren O., Serod H. Certain aspects of medical aid for artery hypertension in Mongolia // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 118. №3. – P.57-59. (in Russian)
6. Vasilenko A.M., Radzievskij S.A., Agasarov L.G., Bugaev S.A. Reflexotherapy within the frame of rehabilitation medicine // Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoy Fizicheskoy Kultury. – 2013. – №1. – P.32-38. (in Russian)
7. Vilenskij B.S. Modern methods of cerebral accident management. – St. Petersburg, 2005. – 283 p. (in Russian)
8. Gafurov B.G., Amanova N.Z. Reflexotherapy in combined treatment of acute ischemic cerebral stroke cases // Medicinskij Almanakch. – 2009. – №4. – P.190-192. (in Russian)
9. Gafurov B.G., Amanova N.Z., Mastibekov N. Evaluation of reflexotherapy efficiency in patients with the acute stage of ischemic stroke at different types of cerebral haemodynamics // Vrach-aspirant. – 2010. – Vol. 43. №6. – P.66-71. (in Russian)
10. Gusev E.I., Skvorcova V.I., Stakhovskaja L.V. The problem of cerebral accident in the Russian Federation: the time for extensive joint measures // Zhurnal Neurologii i Psichiatrii. – 2007. – №8. – P.4-10. (in Russian)
11. Elfimov M.A. Reflexology and reflexotherapy in the practice of a modern physician // Zamestitel Glavnogo Vracha. – 2009. – №8. – P.35-48. (in Russian)
12. Irkin O.I., Parkhomenko A.N. Modern methods of hypertensive crisis management // Medicina Neotlozhnykh Sostojanij. – 2010. – №2. – P.23-25. (in Russian)
13. Isajkin A.I. Pathogenetical aspects of the ischemic stroke therapy // Trudnyj Pacient – 2010. – Vol. 8. №4. – P.21-24. (in Russian)
14. Kovalchuk V.V., Bogatyreva M.D., Minullin T.I. Modern aspects of the rehabilitation for patients after a cerebral accident // Zhurnal Neurologii i Psichiatrii. – 2014. – №6. – P.101-105. (in Russian)
15. Korolev A.A., Suslova G.A., Kuzmina S.V., Sharipova R.R. Specific clinical picture of the motor disturbance and reflexotherapy methods to treat spastic hemiparesis in patients after a cerebral stroke // Fundamentalnyye Issledovaniya. – 2010. – №6. – P.54-57. (in Russian)
16. Korolev A.A., Suslova G.A. Acupressure as a method of rehabilitation treatment for postinsult spastic paresis and paralysis // Sovremennyye Naukoemkiye Tekhnologii. – 2010. – №9. – P.200-202. (in Russian)
17. Kosheleva M.A. The opportunities of applying reflexotherapy methods in a combined therapy for acute ischemic type cerebrovascular disturbance in the acute stage: abstract of a thesis for the degree of Cand.Sc. (Med.) – Moscow, 2004. – 28 p. (in Russian)
18. Kulikov A.Yu., Zinchuk I.Yu. Pharmacoeconomic analysis of neuroprotective medicines in acute cerebrovascular disturbance therapy // Farmakoekonomika. – 2013. – №3. – P.17-22. (in Russian)
19. Lareva N.V., Valova T.V. Anxiety and depression in elderly patients with arterial hypertension and ischemic heart disease // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 117. №2. – P.53-56. (in Russian)
20. Mongush H.D., Ondar A.B., Chylbakool R.Ch. Medical aid to patients with a cardiovascular accident at the ambulance stage // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 118. №3. – P.81-84. (in Russian)
21. Oorzhak N.S., Petrova M.M., Kaskaeva D.S., Evsyukov A.A. Specific features of the psychosocial status of patients with arterial hypertension in a masculine population, as exemplified by Kyzyl city // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – Vol. 107. №8. – P.49-52. (in Russian)
22. Pankratova N.A. Differential application of corporal and microsystem reflexotherapy in the rehabilitation period for patients after an ischemic stroke: abstract of a thesis for the degree of Cand.Sc. (Med.) – Moscow, 2003. – 28 p. (in Russian)
23. Podkamennyj V.A., Likhandi D.I., Zheltovskij Yu.V., et al. Dynamics of the cognitive functions in patients with ischemic heart disease operated on "a working heart" without an artificial blood circulation // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – Vol. 129. №6. – P.55-58. (in Russian)
24. Popelysheva A.E., Kalyagin A.N., Rodikov M.V., Lebedeva P.V. Arterial hypertension in the ischemic stroke acute stage: unsolved issues // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2011. – №3-2. – P.189-193. (in Russian)
25. Radzievskij S.A., Bobrovnickij I.P., Solodovnikova T.S., et al. Adaptive mechanisms of the cardio- and vascular-protective effect of reflexotherapy // Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoy Fizicheskoy Kultury. – 2013. – №1. – P.55-59. (in Russian)
26. Saveljeva I.E. Effectiveness of a combination of exercise therapy and reflexotherapy in medical rehabilitation of patients with cerebral accidents // Sovremennyye Nauchnyye Issledovaniya i Innovacii. – 2012. – №6. (in Russian)
27. Samosyuk I.Z., Lysenyuk V.P. Acupuncture: Encyclopedia. – Moscow: AST Press, 2004. – 526 p. (in Russian)
28. Svincova G.A., Kobalava Zh.D., Bagmanova N.Kh., Kotovskaya Yu.V. Clinical efficiency of the dynamic electroneurostimulation in a combined hypertonic disease therapy // Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzby Narodov. Seriaa. – 2011. – №2. – P.93-98. (in Russian)
29. Sidyakina I.V., Shapovalenko T.V., Lyadov K.V., Ivanov V.V. Issues of rehabilitation in the most acute stage of cerebral accident // Vestnik Vostanovitelnoj Mediciny. – 2011. – Vol. 117. №2. – P.9-13. (in Russian)
30. Sinkova G.M. Epidemiology of arterial hypertension // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2007. – Vol. 75. №8. – P.5-10. (in Russian)
31. Skoromec A.A., Skoromec A.P., Skoromec T.A. Neural diseases: Study guide. – Moscow: MEDpress-inform, 2008. – 552 p. (in Russian)
32. A method of treatment for cerebral ischemic stroke in the acute stage / E.E. Molchanova, Yu.S. Grishchenko, V.A. Ananenko. – RF patent No.2531693 No.2013148202/14; published 27.10.2014, Bul. № 30. – 9 p. (in Russian)
33. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. Vascular cerebral diseases: Epidemiology. Principles of preventive treatment. – Moscow: MEDpress-inform, 2006. – 256 p. (in Russian)
34. Suslova E.Yu., Vakhnina N.V. Attending patients in the early rehabilitation stage of cerebral accident // Medicinskij Sovet. – 2014. – №18. – P.6-10. (in Russian)
35. Tarnuev V.A., Nikolaev S.M., Kozhevnikov V.V., et al. Oriental medicine. – Ulad-Ude: publishing house of GBUZ RCMP MZ RB. – 2014. – 440 p. (in Russian)
36. Tykochinskaya E.D. Principles of accupuncture – Moscow: Meditsina, 1979. – 344 p. (in Russian)
37. Tychkova N.V., Novoselskij A.N., Karmanova I.V., et al. Acupuncture as a part of rehabilitation therapy for cerebral accident in-patient stage in the conditions of a rehabilitation center // Vestnik Ivanovskoj Meditsinskoy Akademii. – 2014. – №2. – P.47-50. (in Russian)
38. Khabirov F.A., Kochergina O.S., Rakhmatullina E.F., et al. Management of early rehabilitation for postinsult patients with movement deficiency // Kazanskij Meditsinskij Zhurnal. – 2011. – Vol. 92. №1. – P.97-100. (in Russian)
39. Zhu Lian. Modern zhen-jiu therapy manual – St. Petersburg: Kometa, 1992. – 315 p. (in Russian)
40. Shprakh V.V., Molokov D.D. Results of a combined rehabilitation for patients with ischemic stroke using manual therapy // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – Vol. 129. №6. – P.70-73. (in Russian)
41. Anderson C.S., et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P.391-399.
42. Lanza U. Acupunctura practica. – Torino, 1976. – 169 p.
43. Lebarbier A. Acupuncture pratique – Sainte-Ruffine, France Maisonneuve, 1975.

44. Mann F. The treatment of disease by acupuncture. – London, 1974.
45. Mori H. Introductory acupuncture. – Japan, 1977.

46. Xinnong Cheng. Chinese Acupuncture and Moxibustion – Beijing, China, 1999. – 591 p.

Информация об авторах:

Киргизова Оксана Юрьевна – заведующий кафедрой рефлексотерапии и традиционной китайской медицины, д.м.н., e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru; Бикбова Инара Асхатовна – врач-невролог, рефлексотерапевт, e-mail: Inaraaaa@mail.ru.

Information About the Authors:

Kirgizova Oksana Yu. – Head of Department of acupuncture and traditional Chinese medicine ISMACE, MD, PhD, DSc in Medicine, 664079, Russia, Irkutsk, Jubileiny, 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia, e-mail: kirgizova.ok@rambler.ru; Bikbova Inara A. – reflexologist, e-mail: Inaraaaa@mail.ru

© БАРДЫМОВА Т.П., БЕРЕЗИНА М.В., МИХАЛЕВА О.Г., МИСТЯКОВ М.В. – 2015
УДК 616-008.9:[618.3-06:616.379-008.64]

ОЖИРЕНИЕ И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

*Татьяна Прокопьевна Бардымова, Марина Витальевна Березина,
Оксана Григорьевна Михалева, Максим Викторович Мистяков*
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова)

Резюме. Распространенность ожирения в мире достигла угрожающих масштабов и продолжает расти как в развитых, так и развивающихся странах. Материнское ожирение стало одним из наиболее часто встречающихся факторов риска в акушерско-гинекологической практике. Для матери ожирение повышает риск акушерских осложнений в антенатальном, интранатальном и постнатальном периоде. Наиболее распространенным нарушением обмена веществ во время беременности является гестационный сахарный диабет (ГСД), который значительно чаще выявляется у матерей с ожирением. Согласно международным исследованиям, ГСД во время беременности самостоятельно ассоциируется с высоким риском развития перинатальных и акушерских осложнений. Дети, рожденные от матерей с ожирением и ГСД, также имеют более высокие показатели перинатальной заболеваемости и повышенный риск долгосрочных проблем со здоровьем.

Ключевые слова: ожирение, беременность, гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, гликемические параметры, скрининг, диабетическая фетопатия.

OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

T.P. Bardymova, M.V. Berezina, O.G. Mikhaleva, M.V. Mistyakov
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The prevalence of obesity in the world has reached menacing proportions and continues to grow in both developed and developing countries. Maternal obesity has become one of the most commonly occurring risk factors in obstetric practice. For the mother, obesity enhances the risk of obstetric complications in antenatal, intrapartum and postnatal period. The most common metabolic disorder during pregnancy is gestational diabetes mellitus (GDM), which is significantly more frequently revealed among mothers with obesity. According to international studies GDM during pregnancy is independently associated with high risk of perinatal and obstetric disorders. Children who were born by mothers with obesity and GDM have higher rates of perinatal morbidity and an increased risk of long term health problems.

Key words: obesity, pregnancy, gestational diabetes, insulin resistance, glycemic factors, screening, diabetic fetopathy.

Ожирение – это хроническое заболевание, ведущее к серьезным медицинским последствиям. Отношение официальной медицины к ожирению коренным образом изменилось в последние десятилетия. Доказано, что избыточное накопление жира представляет серьезную проблему для здоровья, поскольку ассоциируется с риском развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. У тучных людей высока вероятность возникновения ортопедической патологии, нарушений со стороны пищеварительной и дыхательной систем, развития офтальмологических и почечных осложнений, а также изменений в репродуктивной функции [2,5,31].

Ожирение относится к наиболее распространенным заболеваниям человечества. По данным экспертов ВОЗ, более полутора миллиарда человек на планете имеют лишний вес, в том числе более 400 млн. – ожирение [31]. В России по данным официальной статистики – до 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение [5]. Согласно прогнозам ВОЗ к 2025 году половина населения планеты будут иметь избыточный вес [31]. В силу сформировавшихся в процессе эволюции гендерных особенностей, женщины имеют

большее содержание жира в организме, чаще страдают ожирением. Основные гормональные перестройки, влияющие на композиционный состав тела женщин, относятся к периоду пубертата, беременности и климактерического периода. По данным различных авторов, среди беременных ожирение регистрируется с частотой от 15,5 до 26,9% [11,16,19,32].

Роль жировой ткани в организме женщины весьма значительна. Жировая ткань является важнейшим энергетическим депо, участвует в фосфорно-кальциевом обмене, метаболизме половых гормонов, а в период беременности жизненно необходима для нормального вынашивания и защиты плода. Однако избыточное накопление жира в период беременности может привести к неблагоприятным последствиям. Как показали исследования, материнское ожирение связано с большим риском осложнений во время беременности, родов и послеродового периода, повышая риск развития гестозов, аномалий родовой деятельности, кровотечений [9,14,15,18,37,42]. Такие нарушения в последующем могут привести к отклонению в адаптации новорожденных в постнатальном периоде, которые проявляются развитием более пролонгированной желтухи, отеками,

транзиторными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако нарушения в состоянии здоровья новорожденных могут быть и более значительными: это – инфекции, респираторный дистресс-синдром и аномалии развития. Кроме того, показано, что, у женщин с ожирением по сравнению с женщинами нормального веса после родов чаще возникают проблемы с лактацией, и существует больший риск раннего прекращения грудного вскармливания [28,34,49].

Наиболее частым нарушением обмена веществ во время беременности является гестационный сахарный диабет (ГСД). ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД [3]. Согласно эпидемиологическим данным частота ГСД в разных странах варьирует от 1 до 14% (в среднем 7%) в зависимости от исследуемой популяции и используемых критериев диагностики [6]. В настоящее время распространенность гестационного сахарного диабета растет вместе с пандемией ожирения. Высокий индекс массы тела женщин репродуктивного возраста рассматривается как один из существенных факторов риска ГСД, в совокупности с наследственностью по сахарному диабету 2 типа, возрастом, национальностью, многоплодием, мертворождением в анамнезе и др. [21,22,25,33,35,41].

В 2009 году Torloni и соавт. [50] опубликовали систематический обзор с метаанализом исследований за последние 30 лет, в котором была проведена оценка и измерение риска развития гестационного сахарного диабета в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) женщины до беременности. В обзор было включено 70 исследований, в общей сложности с 671 945 беременными женщинами. Согласно результатам проведенного анализа, избыточная масса тела до беременности тесно ассоциирована с риском развития ГСД. По сравнению с женщинами с нормальной массой тела объединенное отношение шансов развития ГСД для женщин с дефицитом массы тела составило 0,75, а для женщин с избыточной массой тела, ожирением I-II степени и морбидным ожирением – 1,97, 3,01 и 5,55 соответственно. Было подсчитано, что на каждую единицу повышения индекса массы тела (ИМТ) частота развития ГСД увеличивается на 0,92%.

Как известно, во время беременности происходит физиологическая адаптация организма, необходимая для удовлетворения потребности плода в энергии, а также для подготовки организма матери к кормлению грудью. Возникают эндокринные и метаболические изменения, включающие увеличение массы тела, количества жировой ткани и развитие резистентности к инсулину. Причинами нарастающей инсулинорезистентности считаются действие плацентарных контринсулярных гормонов и снижение активности транспортеров глюкозы. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, позволяет вначале поддержать углеводный обмен в норме. Однако при наличии факторов риска, таких как ожирение, наследственная предрасположенность к сахарному диабету второго типа (СД 2) и т.д., секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что приводит к появлению гипергликемии и развитию ГСД [10,25,29]. Частота и выраженность инсулинорезистентности при ожирении и ГСД возрастают при увеличении общей жировой массы и, особенно, при наличии висцерального ожирения. Группа исследователей под руководством L.R. De Souza [17] оценили связь между абдоминальным ожирением в ранние сроки беременности и инсулинорезистентностью. Проспективное исследование включало 79 беременных женщин. Выраженность развития висцеральной жировой ткани измерялась по УЗИ с 11 до 14 недель беременности, во время рутинной оценки толщины воротничкового пространства у плода. Помимо этого на сроке 16-22 недели гестации проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением гликемии, С-пептида и инсулина в последующем

с подсчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Согласно полученным данным у беременных с более выраженным висцеральным ожирением при скрининговом УЗИ на сроке 16-22 недели определялся более высокий индекс инсулинорезистентности. Из чего можно предположить, что измерение материнской висцеральной жировой ткани по УЗИ в первом триместре может дать дополнительную информацию о степени выраженности инсулинорезистентности.

Кроме того, к факторам, определяющим развитие патологической инсулинорезистентности, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора СИР-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы), а также дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани). В то же время у беременных с ГСД могут выявляться антитела (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (АТ-GAD) и β -клеткам, к инсулину и инсулиновым рецепторам, а также предрасполагающие к сахарному диабету первого типа (СД 1) аллели HLA-генов (DR3, -DR4) [53].

ГСД, как правило, возникает во вторую половину беременности. L. Bozkurt и соавт. [10] в своем исследовании оценили клинические и патофизиологические особенности беременности с ранним и поздним началом ГСД. Всего в исследование была включена 221 беременная женщина, всем проводился ПГТТ с несколькими измерениями глюкозы, инсулина и с-пептида. Клиническое наблюдение длилось до конца беременности. По результатам исследования у 23% беременных женщин ГСД определялся в сроке гестации до 21 недели включительно, 15% показали положительный ПГТТ в 24 недели беременности и позднее, у 62% беременных женщин показатели гликемии остались в норме. Индекс инсулинорезистентности у женщин с выявленным ГСД на более ранних сроках (до 21 недели включительно) был значительно выше по сравнению с тем же показателем на сроке выше 24 недель. Помимо этого, в исследовании было подтверждено, что выявление ГСД на более ранних сроках положительно коррелирует с более выраженной степенью ожирения по ИМТ. Однако, как ранее, так и позднее выявление ГСД, по мнению авторов, было связано с нарушениями функции β -клеток, которое отражалось в повышении гликемии натощак. Таким образом, на раннее проявление ГСД влияет инсулинорезистентность, что частично объясняется более высокой степенью ожирения. Однако, β -клеточная дисфункция указывает на нарушение компенсаторных механизмов, возникающих уже на ранних сроках беременности.

Фактор избыточной массы тела имеет различное значение в разных этнических группах. Избыточная масса тела имеет большее значение для развития ГСД у коренных жителей Северной Америки, скандинавской популяции [41]. Последние исследования демонстрируют значительно более высокую предрасположенность к ГСД беременных женщин из Южной Азии по сравнению с женщинами европеоидного происхождения. S. Sommer и соавт. [47] опубликовали данные, согласно которым распространенность ГСД значительно преобладает у азиаток. Целью исследования было изучение различий между европейцами и выходцами из Южной Азии в ИМТ, выраженностью подкожно-жировой клетчатки и уровень лептина во время и после беременности и их взаимосвязи с ГСД. Всего было обследовано 353 беременных женщин европеоидного и 190 азиатского происхождения. Всем пациенткам определялся ИМТ, лептин, а также выраженность подкожно-жировой клетчатки (в области трицепсов, подлопаточной кожной складки). Эти параметры были измерены на 14 и 28 неделях беременности, а также на 14 неделе после родов. ГСД был диагностирован по критериям ВОЗ (2013). Результаты исследования показали, что выходцы из Южной Азии имели сходную с европейцами толщину

трицепса, однако более выраженную толщину подлопаточной кожной складки и выше уровень лептина, чем европейцы, несмотря на более низкие показатели ИМТ в начале беременности. Помимо того, через 14 недель после родов женщины-выходцы из Южной Азии сохранили значимо более выраженную подкожно-жировую клетчатку, более высокий ИМТ и значительно меньшее снижение уровня лептина по сравнению с европейскими женщинами. Распространенность ГСД составила 23,8% (n=84) в группе европеоидных женщин и 42,6% (n=81) в группе Южно-азиаток. Такие показатели диктуют дальнейшее изучение этнических особенностей с целью коррекции подходов к диагностике ГСД, определению потенциальных рисков развития ожирения и ГСД в будущей беременности.

Своевременная диагностика ГСД имеет большое значение, поскольку позволяет принять меры, направленные на коррекцию гипергликемии и соответственно уменьшить нежелательные исходы беременности как для матери, так и для плода. Как показали крупнейшие исследования, беременность и роды на фоне гестационного сахарного диабета чаще протекают с осложнениями. Гипергликемия во втором и третьем триместре может привести к развитию диабетической фетопатии, увеличению частоты гестозов, преждевременных родов и травматизма во время родов, повышению необходимости в проведении кесарева сечения [13,36,44,45]. Период адаптации новорожденных от матерей с ГСД чаще характеризуется дисфункциями нервной системы, обусловленными хронической внутриутробной гипоксией и неонатальной гипогликемией, синдромом дыхательных расстройств, функциональной кардиомиопатией, пролонгированной желтухой [23,36,44].

Как известно, плацента действует как естественный селективный барьер между материнской и фетальной кровью, поэтому гипергликемия приводит к соответствующим адаптационным изменениям структуры и функции плаценты. Альтерация плацентарного развития и последующая сосудистая дисфункция при хронической гипергликемии проявляется утолщением стенок сосудов, атеросклеротическим поражением спиральных артерий, фокальными некрозами. В итоге снижается кровоток в фетоплацентарном комплексе и возникает хроническая гипоксия плода [26,51]. Избыточное поступление глюкозы к плоду со второго триместра беременности приводит к гипертрофии, гиперплазии его β -клеток и, соответственно к фетальной гиперинсулинемии, чем в основном и обусловлены дальнейшие патологические изменения, развивающиеся у плода. Фетальная гиперинсулинемия является основной причиной развития синдрома опережения внутриутробного развития плода вследствие стимулированной активации липогенеза. При динамическом ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется увеличение основных размеров плода в сравнении с реальным сроком гестации. Другими УЗ-признаками начинающейся диабетической фетопатии являются многоводие, диспропорция размеров плода, отечность тканей и подкожной жировой клетчатки, что также обусловлено гиперинсулинемией у плода вследствие гипергликемии матери. В свою очередь, гипоксия является причиной увеличения эритропоэза у плода, развивается органомегалия, в основном за счет печени и селезенки. Имеет место значительная задержка формирования и развития легочной ткани у плода на фоне декомпенсации ГСД у матери. Таким образом, под диабетической фетопатией понимают специфические отклонения в развитии плода, которые возникают во время беременности у матерей с плохо компенсированным гестационным сахарным диабетом. К фенотипическим признакам диабетической фетопатии при рождении ребенка относятся макросомия, диспластическое ожирение, лунообразное лицо, короткая шея, заплывшие глаза, гипертрихоз, пастозность, отеки на ногах, пояснице, выраженный плечевой пояс, длинное туловище, короткие конечности, кардиомиопатия,

гепатомегалия, спленомегалия [1,4,30,38,39].

Одной из особенностей ГСД являются трудности диагностики. Заболевание часто остается нераспознанным, так как клинические проявления его либо отсутствуют, либо неспецифичны. В то же время правильная организация скринингового обследования беременных является чрезвычайно важной. Как было ранее отмечено, выявляемость ГСД напрямую зависит от методов и критериев, применяемых для диагностики ГСД [7,36,40]. Существовало значительное количество национальных рекомендаций и консенсусов в разные годы, согласно которым для диагностики ГСД применяли различные вариации ПГТТ с оценкой уровня гликемии. Оставался нерешенным и открытым вопрос о единой тактике скрининга ГСД. Однако, в 2008 г. в Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) были предложены новые критерии диагностики и классификации нарушений углеводного обмена во время беременности. Такому предложению предшествовали результаты многоцентрового исследования НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), которое длилось 6 лет. Основной целью было определение влияния гликемии на исходы беременности. В этом крупномасштабном исследовании приняли участие 25505 беременных женщин в 15 центрах по всему миру. Все женщины были скринированы на ГСД путем проведения ПГТТ с 75 граммами глюкозы в сроки от 24 до 32 недель. В зависимости от результатов исследования женщины были разделены на группы, критериями отнесения к которым была гликемия натощак, через 60 и 120 мин. после нагрузки (с «шагом» 0,2 ммоль/л для тощаковой гликемии и соответственно 0,8/1,2 ммоль/л для постпрандиальной). В каждой группе проводилось изучение возникновения следующих неблагоприятных исходов: вес плода >90-го перцентиля для измеряемого гестационного возраста, необходимость проведения кесарева сечения, неонатальная гипогликемия, повышение уровня сывороточного С-протеина в пуповинной крови >90-го перцентиля (фетальная гиперинсулинемия), преждевременные роды (до 37 недель гестации), родовая травма с повреждением плечевого сплетения, необходимость интенсивного ведения неонатального периода, гипербилирубинемия и преэклампсия. В ходе оценки результатов было значимо показано наличие прямой зависимости перинатальных исходов от уровня гликемии матери. Оказалось, что среди наблюдаемых женщин неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятые ранее критерии ГСД [3,6,36].

С 2010 г ряд европейских стран, США, Япония и др., основываясь на данных крупнейшего международного исследования (НАРО), приняли новые критерии диагностики ГСД [3]. В нашей стране национальный консенсус был совместно принят в 2013 г. экспертами Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов. Согласно консенсусу, скрининг на ГСД включает две независимые фазы. Первая фаза состоит в выявлении женщин с манифестным диабетом, не диагностированным до беременности или ранним развитием ГСД. Очень важно, что рекомендуется всеобщее раннее тестирование при первом обращении в перинатальный центр, так как беременность сама по себе рассматривается как риск развития нарушений углеводного обмена и как состояние физиологической инсулинорезистентности. Вторая фаза заключается в проведении ПГТТ с 75 г глюкозы на 24-28-й неделе беременности у всех женщин с невыявленным ранее манифестным СД или ГСД. Консенсус не предусматривает рутинного проведения ПГТТ с 75 г глюкозы раньше 24–28-й недели беременности, так как имеет недостаточно исследований для того, чтобы в полной мере оценить пользу от всеобщего тестирования для

диагностики и лечения ГСД ранее указанных сроков беременности. Диагностика с использованием ПГТТ в более поздние сроки (до 32 недель беременности) может проводиться в исключительных случаях: при наличии высокого риска ГСД, УЗ-признаков диабетической фетопатии и в случае, если размеры плода по данным УЗ-таблиц внутриутробного роста ≥ 75 перцентиля [3,6].

Помимо изменений в сроках проведения скрининга, изменились и диагностические критерии ГСД, а также отдельно выделен диагноз «манифестного» СД. В настоящее время рекомендовано отнести уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 5,1$ ммоль/л на всех сроках беременности уже к категории ГСД. При проведении ПГТТ во втором триместре беременности уровень гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, через 1 час $\geq 10,0$, через 2 часа $\geq 8,5$ будет соответствовать ГСД. Стоит отметить, что для постановки диагноза достаточно даже одного аномального значения гликемии. Манифестный сахарный диабет 1 или 2 типа устанавливается согласно принятым ВОЗ (1999 г.) критериям диагностики СД [3,6].

Согласно международным и российским рекомендациям терапия ГСД заключается в назначении диетических ограничений, расширении физической активности и при необходимости в применении инсулина [3,22,24,35]. В настоящее время назначение любых таблетированных сахароснижающих препаратов при ГСД запрещено. Тем не менее, в США практикуется назначение метформина и глибенкламида для лечения ГСД, хотя эти решения не закреплены FDA (Food and Drug Administration) – ведущего органа по контролю за лекарственными препаратами и качеством лечения. Вместе с тем, в настоящее время проводится рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по применению метформина у беременных женщин с ожирением без ГСД и манифестного сахарного диабета. В исследование вошли 850 беременных женщин с ИМТ > 35 кг/м². Завершение проекта планируется в сентябре 2015, публикация результатов – в октябре 2015 года. По мнению ученых, данное исследование позволит понять, будет ли улучшение чувствительности к инсулину во время беременности снижать некоторые неблагоприятные риски, связанные с ожирением матери. В качестве маркера в данном исследовании оценивается вес ребенка, поскольку известно, что рождение крупного плода ассоциируется с развитием у него в дальнейшем ожирения во взрослой жизни [14]. Тем не менее, даже при получении положительных результатов исследования, в последующем потребуется долгосрочная оценка выгоды или негативных последствий применения метформина в антенатальном периоде.

Несмотря на то, что у большинства ГСД проходит после родов, риск возникновения нарушений углеводного обмена в последующем у таких женщин значительно выше [12,46,48,52]. В крупном мета-анализе 20 когортных исследований в 2009 году, L. Bellamy с соавт. [8] показали, что у женщин с ГСД более чем в семь раз

повышен риск развития сахарного диабета 2 типа по сравнению с женщинами с нормогликемией во время беременности. Тем не менее, заболеваемость диабетом у этих женщин варьирует, вероятно, из-за различий в скрининговых и диагностических критериях, ассоциированных факторах риска и возможного включения испытуемых с манифестным сахарным диабетом во время беременности. D.S. Feig и соавт. [20] также продемонстрировали увеличение вероятности развития диабета с 3,7% через 9 месяцев, до 18,9% через 9 лет после родов, что говорит о необходимости длительного наблюдения и мониторинга женщин, имеющих в анамнезе ГСД. Такой мониторинг должен осуществляться через 6 недель после родов, далее – ежегодно. Однако результаты исследования Kakad и соавт. [27], в котором были проанализированы ретроспективные данные 470 женщин, показали, что использование такого критерия, как определение гликемии натощак у женщин с предсуществующим ГСД, не является достаточным для диагностики сахарного диабета после родов. Исследователи выявили, что у 26% женщин с имеющимся сахарным диабетом после родов, гликемия натощак была в норме, и только результат ПГТТ стал основанием для постановки диагноза. Такой дополнительный параметр как гликированный гемоглобин, по мнению авторов, также является неподходящим для использования в послеродовой период женщин из-за своей низкой чувствительности даже в сочетании с гликемией плазмы натощак. Таким образом, в настоящее время ПГТТ с 75 г глюкозы остается предпочтительным методом скрининга для женщин с предсуществующим ГСД.

В заключение необходимо отметить, что наличие физиологической инсулинорезистентности во время беременности закономерно, однако в условиях дополнительной нагрузки на β -клетки могут проявляться скрытые дефекты, что реализуется в ГСД. При этом единственным модифицируемым фактором риска является только ожирение. В связи с чем, женщины с ожирением, планирующие беременность, должны быть обязательно осведомлены о риске развития ГСД и мотивированы на снижение веса еще до наступления беременности [43,46,48,52]. Это поможет снизить показатели акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и уменьшить риск долгосрочных проблем со здоровьем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 01.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмукулова Ф.Ф., Троицкая М.В., Петрухин В.А. и др. Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом // Лечение и профилактика. – 2013. – №2. – С.125-132.
2. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // Новости медицины и фармации. – 2013. – №1. – С.24-28.
3. Дедов И.И., Краснополянский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. – 2012. – №4. – С.4-10.
4. Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. №1. – С.78-86.
5. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой

ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №1. – С.3-8.

6. Рагозин А.К., Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю. и др. Гестационный сахарный диабет: новые критерии диагностики // Доктор РУ. – 2011. – №9. – С.47-52.

7. Anderberg E., Landin-Olsson M., Kalen J., et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes after gestational diabetes mellitus comparing different cut-off criteria for abnormal glucose tolerance during pregnancy // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2011. – Vol. 90. №11. – P.1252-1258.

8. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2009. – Vol. 373(9677). – P.1773-1779.

9. Boots C., Stephenson M.D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29. – P.507-513.

10. Bozkurt L., Gucl C.S., Pfligl L., et al. Pathophysiological

characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. №3. – P.13-20.

11. *Brustman L.E., Langer O., Bimson B., et al.* Weight gain in gestational diabetes: the effect of treatment modality // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 22. – P.1-5.

12. *Capula C., Chiefari E., Vero A., et al.* Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Vol. 105. – P.223-230.

13. *Catalano P.M., McIntyre H.D., Cruickshank J.K., et al.* The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. №4. – P.780-786.

14. *Chiswick C.A., Reynolds R.M., Denison F.C., et al.* Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5. №1. – P.54-68.

15. *Choi J., Fukuoka Y., Lee J.H.* The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on bodyweight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Preventive Medicine.* – 2013. – Vol. 56. №6. – P.351-364.

16. *Cnattigius S., Lambe M.* Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes // *Semin Perinatol.* – 2002. – Vol. 26. №4. – P.286-295.

17. *De Souza L.R., Kogan E., Berger H., et al.* Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – Vol. 36. №11. – P.69-75.

18. *Denison F., Price J., Graham C., et al.* Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term // *Br J Obs Gyn.* – 2008. – Vol. 115. – P.720-772.

19. *Dodd J.M., Crowther C.A., Robinson J.S.* Dietary and lifestyle interventions to limit weight gain during pregnancy for obese or overweight women: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2008. – Vol. 87. №7. – P.702-706.

20. *Feig DS, Zinman B, Wang X., et al.* Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 179. – P.229-234.

21. *Gary T., Baptiste-Roberts K., Barone B.G.* Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review // *Am. J. Med.* – 2009. – №3. – P.207-209.

22. *Gilmartin A.B., Ural H.H., Repke J.T.* Gestational diabetes mellitus // *Rev. Obst. Gynec.* – 2008. – №3. – P.129-131.

23. *Graves E., Hill D.J., Evers S.* The impact of abnormal glucose tolerance and obesity on fetal growth // *J Diabetes Res.* – 2015. – Vol. 5. – P.74-84.

24. *Hayes L., Mcparlin C., Kinnunen T.I., et al.* Change in level of physical activity during pregnancy in obese women: findings from the UPBEAT pilot trial // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 1. – P.15-20.

25. *Hunt K.J., Schuller K.L.* The increasing prevalence of diabetes in pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2007. – Vol. 34. №2. – P.173-199.

26. *Jarmuzek P., Wielgos M., Bomba-Opon D.* Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2015. – Vol. 13. – P.101-105.

27. *Kakad R., Anwar A., Dyer P., et al.* Fasting plasma glucose is not sufficient to detect ongoing glucose intolerance after pregnancy complicated by gestational diabetes // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2010. – Vol. 118. – P.234-236.

28. *Khashan A.S., Kenny L.C.* The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome // *Eur J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 24. – P.697-705.

29. *Kim S.Y., England L., Wilson H.G., et al.* Percentage of Gestational Diabetes Mellitus Attributable to Overweight and Obesity // *Am J Public Health.* – 2010. – Vol. 100. №6. – P.1047-1052.

30. *Kim S.Y., Sharma A.J., Sappenfield W., et al.* Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births // *Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – Vol. 123. №4. – P.737-744.

31. *Kronenberg G.M., Williams H., Hardin R., et al.* Williams

Textbook of Endocrinology. – Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2008. – 1911 p.

32. *Lim C.C., Mahmood T.* Obesity in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29. №3. – P.309-319.

33. *Mao L., Ge X., Xu Y.* Pre-gestational body mass index, weight gain during first half of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 36. №5. – P.416-420.

34. *Marchi J., Berg M., Dencker A., et al.* Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // *Obes Rev.* – 2015. – Vol. 28. – P.24-34.

35. *Meinilä J., Koivusalo S.B., Valkama A., et al.* Nutrient intake of pregnant women at high risk of gestational diabetes // *Food Nutr Res.* – 2015. – Vol. 59. – P.266-276.

36. *Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with neonatal anthropometrics // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. №2. – P.453-459.

37. *Mission J.F., Marshall N.E., Caughey A.B.* Pregnancy Risks Associated with Obesity // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 42. №2. – P.335-353.

38. *Mitanchez D., Zyzdorzyc C., Simeoni U.* What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6. №5. – P.734-743.

39. *Moore T.R.* Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P.643-649.

40. *Mpondo B.C., Ernest A., Dee H.E.* Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management // *J Diabetes Metab Disord.* – 2015. – Vol. 12. – P.14-42.

41. *O'Sullivan E.P., Avalos G., O'Reilly M., et al.* Atlantic diabetes in pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P.1670-1675.

42. *Ovesen P., Rasmussen S., Kesmodel U.* Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 118. – P.305-312.

43. *Persson M., Winkvist A., Mogren I.* Lifestyle and health status in a sample of Swedish women four years after pregnancy: a comparison of women with a history of normal pregnancy and women with a history of gestational diabetes mellitus // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 13. – P.55-57.

44. *Reece E.A.* The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus // *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2010. – №3. – P.199-203.

45. *Rosenn B.* Obesity and diabetes: a recipe for obstetric complications // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2008. – Vol. 21. №3. – P.159-164.

46. *Simmons D.* Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Where are we now? // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – Vol. 14. – P.38-42.

47. *Sommer C., Jennum A.K., Waage C.W. et al.* Ethnic differences in BMI, subcutaneous fat, and serum leptin levels during and after pregnancy and risk of gestational diabetes // *Eur J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172. №6. – P.649-656.

48. *Stage E., Ronneby H., Damm P.* Lifestyle change after gestational diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2004. – Vol. 63. №1. – P.67-72.

49. *Subramaniam A., Jauk V.C., Tita A., et al.* Interaction between Maternal Obesity and 1-Hour Glucose Challenge Test Results on Maternal and Perinatal Outcomes // *Am J Perinatol.* – 2014. – Vol. 29. – P.22-28.

50. *Torloni M.R., Betrán A.P., Horta B.L., et al.* Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis // *Obes. Rev.* – 2009. – Vol. 10. №2. – P.194-203.

51. *Uhl O., Demmelmair H., Segura M.T., et al.* Effects of obesity and gestational diabetes mellitus on placental phospholipids // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2015. – Vol. 16. – P.262-274.

52. *Wasalathanthri S.* Attenuating type 2 diabetes with postpartum interventions following gestational diabetes mellitus // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6. №4. – P.648-653.

53. *Zhang C., Bao W., Rong Y., et al.* Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review // *Hum Reprod Update.* – 2013. – Vol. 19. – P.376-390.

REFERENCES

1. *Burumkulova F.F., Troitskaya M.V., Petrukhin V.A., et al.* Diabetic fetopathy and perinatal pathology in pregnancies

- complicated by gestational diabetes mellitus // *Lechenie i profilaktika*. – 2013. – №2. – P.125-132. (in Russian)
2. *Butrova S.A.* From the obesity epidemic to the epidemic of diabetes // *Novosti mediciny i farmacii*. – 2013. – №1. – P.24-28. (in Russian)
3. *Dedov I.I., Krasnopolsky V.I., Sukhikh G.T.* Russian national consensus on gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postnatal care // *Saharnyi diabet*. – 2012. – №4. – P.4-10. (in Russian)
4. *Mikhalev E.V., Shanina O.M., Sabrina T.V.* Hormonal, electrolyte disruptions and peculiarities of hemostasis in full-term newborn infants of mothers with gestational diabetes mellitus // *Saharnyi diabet*. – 2015. – Vol. 18. №1. – P.78-86. (in Russian)
5. *Petunina N.A., Kuzina I.A.* Role of adipose tissue hormones in the development of pregnancy complications in women with obese // *Ozhirenie i metabolizm*. – 2013. – №1. – P.3-8. (in Russian)
6. *Ragozin A.K., Demidova I.Y., Arbatskaya N.Y., et al.* Gestational diabetes mellitus: new criteria of diagnosis // *Doktor. ru*. – 2011. – №9. – P.47-52. (in Russian)
7. *Anderberg E., Landin-Olsson M., Kalen J., et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes after gestational diabetes mellitus comparing different cut-off criteria for abnormal glucose tolerance during pregnancy // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2011. – Vol. 90. №11. – P.1252-1258.
8. *Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., et al.* Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373(9677). – P.1773-1779.
9. *Boots C., Stephenson M.D.* Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review // *Semin Reprod Med*. – 2011. – Vol. 29. – P.507-513.
10. *Bozkurt L., Guþl C.S., Pfligl L., et al.* Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed with the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 100. №3. – P.13-20.
11. *Brustman L.E., Langer O., Bimson B., et al.* Weight gain in gestational diabetes: the effect of treatment modality // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2015. – Vol. 22. – P.1-5.
12. *Capula C., Chiefari E., Vero A., et al.* Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2014. – Vol. 105. – P.223-230.
13. *Catalano P.M., McIntyre H.D., Cruickshank J.K., et al.* The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. №4. – P.780-786.
14. *Chiswick C.A., Reynolds R.M., Denison F.C., et al.* Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. №1. – P.54-68.
15. *Choi J., Fukuoka Y., Lee J.H.* The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on bodyweight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Preventive Medicine*. – 2013. – Vol. 56. №6. – P.351-364.
16. *Cnattingius S., Lambe M.* Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes // *Semin Perinatol*. – 2002. – Vol. 26. №4. – P.286-295.
17. *De Souza L.R., Kogan E., Berger H., et al.* Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2014. – Vol. 36. №11. – P.69-75.
18. *Denison F., Price J., Graham C., et al.* Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term // *Br J Obs Gyn*. – 2008. – Vol. 115. – P.720-772.
19. *Dodd J.M., Crowther C.A., Robinson J.S.* Dietary and lifestyle interventions to limit weight gain during pregnancy for obese or overweight women: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2008. – Vol. 87. №7. – P.702-706.
20. *Feig DS, Zinman B, Wang X., et al.* Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes // *CMAJ*. – 2008. – Vol. 179. – P.229-234.
21. *Gary T., Baptiste-Roberts K., Barone B.G.* Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review // *Am. J. Med*. – 2009. – №3. – P.207-209.
22. *Gilmartin A.B., Ural H.H., Repke J.T.* Gestational diabetes mellitus // *Rev. Obst. Gynec*. – 2008. – №3. – P.129-131.
23. *Graves E., Hill D.J., Evers S.* The impact of abnormal glucose tolerance and obesity on fetal growth // *J Diabetes Res*. – 2015. – Vol. 5. – P.74-84.
24. *Hayes L., Mcparlin C., Kinnunen T.I., et al.* Change in level of physical activity during pregnancy in obese women: findings from the UPBEAT pilot trial // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015. – Vol. 1. – P.15-20.
25. *Hunt K.J., Schuller K.L.* The increasing prevalence of diabetes in pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2007. – Vol. 34. №2. – P.173-199.
26. *Jarmuzek P., Wielgos M., Bomba-Opon D.* Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus // *Neuro Endocrinol Lett*. – 2015. – Vol. 13. – P.101-105.
27. *Kakad R., Anwar A., Dyer P., et al.* Fasting plasma glucose is not sufficient to detect ongoing glucose intolerance after pregnancy complicated by gestational diabetes // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2010. – Vol. 118. – P.234-236.
28. *Khashan A.S., Kenny L.C.* The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome // *Eur J Epidemiol*. – 2009. – Vol. 24. – P.697-705.
29. *Kim S.Y., England L., Wilson H.G., et al.* Percentage of Gestational Diabetes Mellitus Attributable to Overweight and Obesity // *Am J Public Health*. – 2010. – Vol. 100. №6. – P.1047-1052.
30. *Kim S.Y., Sharma A.J., Sappenfield W., et al.* Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births // *Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 123. №4. – P.737-744.
31. *Kronenberg G.M., Williams H., Hardin R., et al.* *Williams Textbook of Endocrinology*. – Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2008. – 1911 p.
32. *Lim C.C., Mahmood T.* Obesity in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2015. – Vol. 29. №3. – P.309-319.
33. *Mao L., Ge X., Xu Y.* Pre-gestational body mass index, weight gain during first half of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2015. – Vol. 36. №5. – P.416-420.
34. *Marchi J., Berg M., Dencker A., et al.* Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // *Obes Rev*. – 2015. – Vol. 28. – P.24-34.
35. *Meinilä J., Koivusalo S.B., Valkama A., et al.* Nutrient intake of pregnant women at high risk of gestational diabetes // *Food Nutr Res*. – 2015. – Vol. 59. – P.266-276.
36. *Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with neonatal anthropometrics // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. №2. – P.453-459.
37. *Mission J.F., Marshall N.E., Caughey A.B.* Pregnancy Risks Associated with Obesity // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2015. – Vol. 42. №2. – P.335-353.
38. *Mitanchez D., Zydorczyk C., Simeoni U.* What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? // *World J Diabetes*. – 2015. – Vol. 6. №5. – P.734-743.
39. *Moore T.R.* Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome // *Am J Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol. 202. – P.643-649.
40. *Mpondo B.C., Ernest A., Dee H.E.* Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management // *J Diabetes Metab Disord*. – 2015. – Vol. 12. – P.14-42.
41. *O'Sullivan E.P., Avalos G., O'Reilly M., et al.* Atlantic diabetes in pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54. – P.1670-1675.
42. *Ovesen P., Rasmussen S., Kesmodel U.* Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome // *Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol. 118. – P.305-312.
43. *Persson M., Winkvist A., Mogren I.* Lifestyle and health status in a sample of Swedish women four years after pregnancy: a comparison of women with a history of normal pregnancy and women with a history of gestational diabetes mellitus // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015. – Vol. 13. – P.55-57.
44. *Reece E.A.* The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus // *Matern. Fetal. Neonatal. Med*. – 2010. – №3. – P.199-203.
45. *Rosen B.* Obesity and diabetes: a recipe for obstetric complications // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2008. – Vol. 21. №3. – P.159-164.
46. *Simmons D.* Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Where are we now? // *Diabetes Obes Metab*. – 2015. – Vol. 14. – P.38-42.

47. Sommer C., Jenum A.K., Waage C.W. et al. Ethnic differences in BMI, subcutaneous fat, and serum leptin levels during and after pregnancy and risk of gestational diabetes // Eur J Endocrinol. – 2015. – Vol. 172. №6. – P.649-656.

48. Stage E., Ronneby H., Damm P. Lifestyle change after gestational diabetes // Diabetes Res Clin Pract. – 2004. – Vol. 63. №1. – P.67-72.

49. Subramaniam A., Jauk V.C., Tita A., et al. Interaction between Maternal Obesity and 1-Hour Glucose Challenge Test Results on Maternal and Perinatal Outcomes // Am J Perinatol. – 2014. – Vol. 29. – P.22-28.

50. Torloni M.R., Bétrán A.P., Horta B.L., et al. Prepregnancy

BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis // Obes. Rev. – 2009 – Vol. 10. №2. – P.194-203.

51. Uhl O., Demmelmair H., Segura M.T., et al. Effects of obesity and gestational diabetes mellitus on placental phospholipids // Diabetes Res Clin Pract. – 2015. – Vol. 16. – P.262-274.

52. Wasalathanthri S. Attenuating type 2 diabetes with postpartum interventions following gestational diabetes mellitus // World J Diabetes. – 2015. – Vol. 6. №4. – P.648-653.

53. Zhang C., Bao W., Rong Y., et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review // Hum Reprod Update. – 2013. – Vol. 19. – P.376-390.

Информация об авторах:

Бардымова Татьяна Прокопьевна – заведующий кафедрой эндокринологии, д.м.н., профессор; Березина Марина Витальевна – ассистент кафедры эндокринологии, e-mail: berezin_e_v@bk.ru; Михалева Оксана Григорьевна – доцент кафедры эндокринологии, к.м.н.; Мистяков Максим Викторович – ассистент кафедры эндокринологии, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра эндокринологии, тел. (3952) 512-460, e-mail: igiuv.endo@mail.ru

Information About the Authors:

Bardymova Tatyana P. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department; 664049, Yubileinyi, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru; Berezina Marina V. – Associate Prof. of Department, e-mail: berezin_e_v@bk.ru; Mikhaleva Oksana G. – MD, PhD, Associate Prof. of Department; Mistyakov Maksim V. – Associate Prof. of Department.

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., СТЕПАНОВ И.А., БЕЛЫХ Е.Г. – 2015
УДК 616.8 – 006

БИОЛОГИЯ МЕНИНГЕАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вадим Анатольевич Бывальцев^{1,2,3}, Иван Андреевич Степанов², Евгений Георгиевич Белых¹

(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, зав. – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ³Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, главный врач – к.м.н. Е.А. Семенищева)

Резюме. Менингеальные опухоли являются наиболее распространенной группой опухолей, происходящих из мозговых оболочек. К настоящему времени изучено множество aberrантных сигнальных внутриклеточных путей, которые играют важнейшую роль в развитии менингиом головного мозга. Четкое понимание поврежденных внутриклеточных каскадов поможет изучить влияние генетических мутаций и их эффектов на менингиомогенез. Подробное исследование генетического и молекулярного профиля менингиом позволит сделать первый уверенный шаг в разработке более эффективных методов лечения данной группы интракраниальных опухолей. Хромосомы 1, 10, 14, 22 и связанные с ними генные мутации ответственны за рост и прогрессию менингиом. Предполагается, что только через понимание данных генетических повреждений будут реализованы новейшие эффективные методы лечения. Будущая терапия будет включать в себя комбинации таргетных молекулярных агентов, в том числе генную терапию, малые интерферирующие РНК, протонную терапию и другие методы воздействия, как результат дальнейшего изучения генетических и биологических изменений, характерных для менингеальных опухолей.

Ключевые слова: менингиомы головного мозга, туморогенез, молекулярная биология, ген NF2, мерлин.

BIOLOGY OF BRAIN MENINGEAL TUMORS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3}, I.A. Stepanov², E.G. Belykh¹

(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ²Irkutsk State Medical University; ³Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Russia)

Summary. Meningeal tumors are by far the most common tumors arising from the meninges. A myriad of aberrant signaling pathways involved with meningioma tumorigenesis, have been discovered. Understanding these disrupted pathways will aid in deciphering the relationship between various genetic changes and their downstream effects on meningioma pathogenesis. An understanding of the genetic and molecular profile of meningioma would provide a valuable first step towards developing more effective treatments for this intracranial tumor. Chromosomes 1, 10, 14, 22, their associated genes, have been linked to meningioma proliferation and progression. It is presumed that through an understanding of these genetic factors, more educated meningioma treatment techniques can be implemented. Future therapies will include combinations of targeted molecular agents including gene therapy, si-RNA mediation, proton therapy, and other approaches as a result of continued progress in the understanding of genetic and biological changes associated with meningiomas.

Key words: brain meningiomas, tumorigenesis, molecular biology, NF2 gene, merlin.

Менингиомы являются второй по счету наиболее распространенной группой опухолей центральной нервной системы (ЦНС) среди взрослого населения, уступая лишь глиомам головного мозга [1,8,24]. Заболеваемость менингеальными опухолями составляет приблизительно 6 случаев на 100 000 человек в год. Чаще всего они возникают на 5-6-м десятилетии жизни. Частота их встречаемости значительно выше у женщин, особенно среди лиц среднего возраста [1,14]. Менингиомы – медленно растущие, в большинстве своем доброкачественные

опухоли, возникающие из арахноэпителиальных отростков твердой мозговой оболочки (ТМО). Они иногда характеризуются инвазией мозга, ТМО, прилежащей кости с образованием гиперостозов и экстракраниальных узлов, особенно при локализации менингиом в области ольфакторной ямки, крыльев основной кости и основания средней черепной ямки. Кроме того, из-за частого вовлечения в опухолевый процесс кавернозного синуса и магистральных мозговых сосудов частота продолженного роста менингиом составляет 45% [1,3].

Цитогенетическим источником менингиом являются трансформированные менинготелиальные клетки паутинной оболочки. Возникновению менингиом способствует ряд эндогенных и экзогенных факторов. Они часто развиваются у пациентов, страдающих нейрофиброматозом типа 2. Установлена связь с ионизирующим излучением, в результате воздействия которого менингиомы образуются со средним латентным периодом в несколько десятков лет. Кроме того, их возникновение связывают с дисбалансом половых гормонов, в связи с чем среди пациентов с менингиомами преобладают лица женского пола [8]. Увеличивают вероятность появления менингиом травма головы и пищевые нитраты. Возможное влияние повышенного магнитного поля (промышленные установки, магнитно-резонансные томографы) изучается [11,24].

Важнейшие факторы, определяющие вероятность рецидива менингиомы – степень резекции опухоли и ее гистологический вариант. Степень резекции по-прежнему классифицируется по пятибалльной шкале, предложенной Simpson (1957): от 1 (полная резекция) до 5 (декомпрессия). Гистологическая классификация менингиом стала предметом особого внимания рабочей группы, разработавшей классификацию WHO (2007). Большая часть менингиом (80-90%) является доброкачественными (типическими). Им присвоена I степень по классификации WHO (M I). В эту категорию включен ряд гистологических вариантов, наиболее распространенными из которых являются менингиома-тотозные, фибробластические и смешанные [8,20]. От 5 до 15% менингиом классифицируют как атипические, что соответствует II степени злокачественности по классификации WHO (M II). Анапластические (злокачественные) менингиомы (M III) встречаются редко. Эти опухоли имеют гистологическое сходство с саркомами, раками или меланомами. Классификация менингиом по-прежнему целиком базируется на традиционных гистологических критериях. Иммуногистохимические исследования в основном играют роль при дифференциации менингиомы с гемангиоэпителиомой или другими мезенхимальными опухолями. Генетический анализ также внес существенный вклад в дифференциальную диагностику, однако, в настоящее время он мало используется в цито- и гистологических исследованиях.

Цель настоящего обзора – анализ современных литературных данных о работе нарушенных внутриклеточных сигнальных путей, играющих ведущую роль в развитии менингиом, а также генетических и молекулярных профилях данной группы опухолей. Подробное изучение этих проблем позволит разработать новые таргетные терапевтические препараты, которые уже в ближайшем будущем могут быть транслированы в нейроонкологическую практику.

Генетика

Несмотря на открытие различных хромосомных аномалий, aberrантных сигнал-трансдукторных систем и клеточных факторов роста, ассоциированных с развитием менингиом, по-прежнему многое в патогенезе данной группы опухолей остается неясным [7,14,20]. Именно активное развитие методов молекулярной генетики позволило максимально приблизиться к ключевым моментам менингиомогенеза. Некоторые гены были определены, как мишени для активации или торможения опухолевого роста [20]. Обнаружены дополнительные участки хромосом в клетках менингиом, которые могут подвергаться делеции или амплификации, а значит нести потенциальную туморсупрессорную или, наоборот, протоонкогенную функцию [7,20]. Многие генетические повреждения и внутриклеточные пути сигнализации связаны с такими свойствами менингиом, как инвазивный рост, быстрая прогрессия и рецидивы опухоли. Нарушения регуляции клеточного цикла и активация теломеразы в настоящее время признаны ключевыми моментами формирования менингиом. Динамика теломеров, контроль клеточного цикла, а

также механизмы репарации ДНК теснейшим образом связаны друг с другом [14]. Наименее изученной областью патогенеза менингиом является их генетический профиль, связанный с процессами инвазии и рецидивирования. По нашему мнению, объединение гистологического типа менингеальной опухоли и ее генетического (геномного) профиля позволит открыть подтипы данной группы опухолей, что в свою очередь станет мощным толчком к разработке новых терапевтических стратегий.

Молекулярная генетика типических менингиом (M I)

Менингиомы – это проявление многих генетических мутаций и aberrаций человеческого генома. Большинство менингеальных опухолей I степени злокачественности (50-60%) содержат мутацию гена NF2, расположенного на 22 хромосоме (локализация: q12.2) [10]. Мутации, локализованные в данном участке хромосомы, способны приводить к развитию нейрофиброматоза типа 2, основным проявлением которого является формирование опухолей ЦНС (чаще шванном и менингиом).

Ген NF2 кодирует синтез белка мерлина, который является мощным туморсупрессорным агентом для многих типов клеток. Продукт гена NF2 принадлежит семейству структурных белков 4.1, которые связаны с интегральными мембранными белками клеточного цитоскелета. Свое название белок мерлин получил за поразительное структурное сходство с ERM-протеинами (*moesin, ezrin and radixin-like protein*). Доказано, что для различных гистологических типов менингиом уровень потери мерлина значительно отличается. Так, для менингиома-тотозных менингиом характерен низкий уровень утраты белка мерлина, в отличие от фиброзных и ангиоматозных типов [12,29].

Мерлин через процессы фосфорилирования взаимодействует с концевыми аминокислотными и карбоксильными доменами его эффекторных белков. Мерлин располагается в тех участках цитоплазматической мембраны, которые ответственны за обеспечение клеточных контактов и миграцию. К настоящему времени обнаружены несколько классов мерлин-зависимых белков [7]. Первый класс представлен белками клеточной мембраны, которые взаимодействуют с FERM-протеинами (CD44 и β 1-интегрин). Белки, участвующие в перестройке клеточного цитоскелета (β 2-спектрин, актин, паксиллин, синтенин), – относятся ко второму классу мерлин-зависимых белков. И, наконец, последней группой мерлин-опосредованных белков являются протеиновые комплексы, обеспечивающие ионный транспорт и эндоцитоз.

Мутация в гене NF2 приводит к снижению синтеза белка мерлина. В ответ на это менинготелиоциты начинают активно продуцировать YAP-протеин (*yes-associated protein*), что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. Доказано, что в клетках менингеальных опухолей гиперэкспрессия YAP ассоциирована с потерей мерлина (мутация NF2) [29]. Мерлин контролирует уровень экспрессии YAP-протеина и тем самым регулирует пролиферацию и непреднамеренный вход клетки в S-фазу клеточного цикла. В последних исследованиях показано, что в развитии менингиом головного мозга играют роль и другие белки семейства 4.1 [12]. К примеру, утрата белка 4.1B (DAL-1) является еще одним важным признаком типических менингиом. Утрата как DAL-1, так и мерлина, обнаруживается в 50% доброкачественных менингиом [8]. Делеция гена TSLC-1 (ген супрессор опухоли рака легких-1), ответственный за синтез белка, который взаимодействует с DAL-1, обнаруживается в 30-85% случаев спорадических менингиом [24]. Кроме того, в патогенезе менингиом отводится особая роль клеточным факторам роста [20], которые избыточно синтезируются в опухолевых клетках (эпидермальный, инсулиноподобный, фибробластический и β -тромбоцитарный факторы роста).

Молекулярная генетика злокачественных менингиом (М II/III)

Около 60% менингиом II степени злокачественности имеют точечные хромосомные мутации (чаще делеции) [19]. Более того, 75-90% менингиом III степени злокачественности также имеют схожие точечные хромосомные aberrации. Мутации в 1p и 14q участках хромосом (где расположены гены-супрессоры онкогенеза) ассоциируются с неблагоприятным клиническим прогнозом. Повреждения хромосомы 1 не являются общим генетическим признаком для всех типических менингиом, и они могут играть важнейшую роль в прогрессировании злокачественных форм менингеальных опухолей [19,20,24].

Ген PTEN, расположенный рядом с участком p23.3 хромосомы 10, оказывает мощный антионкогенный эффект. Продуктом гена PTEN является белок фосфотидилинозитолфосфат [15,25]. В нормальных клетках данный белок тормозит АКТ/ПКВ-внутриклеточный сигнальный путь, который играет огромное значение в развитии не только менингиом, но и других первичных опухолей ЦНС [8]. Несмотря на то, что ген PTEN играет роль в патогенезе многих опухолей ЦНС, его влияние на опухолевый рост менингиом сильно отличается. Так, для доброкачественных менингиом (М I) ген PTEN имеет лишь второстепенное значение, однако, в развитии и прогрессировании злокачественных форм менингеальных опухолей он играет первоочередную роль. Делеции в хромосомах 10 и 14 характерны для менингиом высокой степени злокачественности. Делеции в указанных хромосомах приводят к экспрессии генов, активирующих онкогенные внутриклеточные каскады, такие как Wnt-путь (CTNNB1, CDK5R1, ENC1, CCND1) и IGF-опосредованные пути (IGF2, IGF1R, IGF2R, IGF1) [12]. Кроме того, мутации гена SUFU, расположенного на 10 хромосоме (локус 10q24), также присущи атипическим менингиомам [22,28].

He-NF2 мутации онкогенов также обнаружены в менингиомах различных степеней злокачественности [30]. Мутация гена Glu17Lys АКТ-1 клеточного каскада (хромосома 14q32.32) является единственной в популяции опухолевых клеток, не имеющих генетических повреждений в гене NF2. Такая мутация приводит к активации протеинкиназы В (Акт-киназы), которая чрезмерно фосфорилирует факторы АКТ/ПКВ-пути и включает его в работу. Следствием этого является усиленный синтез YAP, который подавляет активность проапоптотических генов, активируемых после повреждения клеточной ДНК [5,6,22]. Повреждения гена GADD45A когда-то считались важнейшим этапом патогенеза менингиом и других опухолей ЦНС. Однако, в настоящее время никаких убедительных доказательств о роли GADD45A в менингиомогенезе не обнаружено. Особое внимание уделяется гену IMP3, белковый продукт которого является биомаркером агрессивности опухоли [4,24]. Мутации хромосомы 9 главным образом связаны с опухолевым ростом менингиом высокой степени злокачественности (М III). Утрата 9p обнаруживается в 5% типических менингиом, в 18% атипических и в 38% случаев анапластических менингиом [19]. Потери CDKN2A (p16), p14 (ARF) и CDKN2B (p15) представляют собой основные повреждения хромосомы 9, которые характерны для анапластических менингиом. Гены p16, p14 и p15, локализованные в 9p21, регулируют апоптоз через модуляцию (p14) и прогрессию клеточного цикла через G1 к S фазе (p15 и p16) [19,31].

Внутриклеточные сигнальные пути в менингиомах

К настоящему времени изучено большое количество внутриклеточных сигнал-транскрипторных систем, которые активируются различными генетическими факторами и приводят к развитию первичных опухолей ЦНС, в том числе и менингеальных опухолей [26]. К примеру, pRb/p53-сигнальный путь отвечает за рост опухолевого узла и переход доброкачественных форм менингиом в атипические и/или анапластические. Гены p16 (INK4a),

p15 (INK4b) и p14 (ARF), как уже было сказано, являются модуляторами сигнальных путей и обеспечивают прочную связь белка Rb (pRb) с транскрипционным фактором E2F. При мутациях в указанных генах, фактор E2F освобождается от ингибирующего влияния pRb, что сопровождается переходом клеточного цикла в G1/S-фазу [4,22]. Ген p53 обладает выраженной антионкогенной активностью за счет нескольких механизмов действия: торможение клеточного цикла, репарация клеточной ДНК, индукция апоптоза, а также за счет ингибирующего влияния на pRb/p53-сигнальный путь [23]. Немаловажным клеточным сигнальным путем является Hh-путь (hedgehog), имеющий в своем арсенале большое количество генов. Гены Hh-пути отвечают за такие важнейшие клеточные процессы, как рост и пролиферация, ангиогенез, матричное ремоделирование и поддержание гомеостаза. Работа Hh-пути выглядит следующим образом. Hh-гены экспрессируют белки, подавляющие активность гена PTCH. В свою очередь ген PTCH активирует работу трансмембранного СМО-белка, что приводит к реализации клеточного сигнала и синтезу GLI-транскрипционных факторов (GLI1, GLI2 и GLI3) [20,26]. Notch-внутриклеточный каскад представляет собой основной путь передачи сигналов от цитоплазматической мембраны к клеточному ядру с помощью целого ряда белков (Notch1-4) [9]. Экспрессия HES1 обнаружена практически во всех типах менингеальных опухолей и часто сопряжена с коэкспрессией Jagged-лиганда, Notch1 и Notch2. TLE2/TLE3-сигнальный путь обладает активирующим влиянием на Split-группу корепрессоров, которые модулируют HES1. Последние исследования убедительно доказали, что данный сигнальный путь играет существенную роль в развитии менингиом высокой степени злокачественности [9,26].

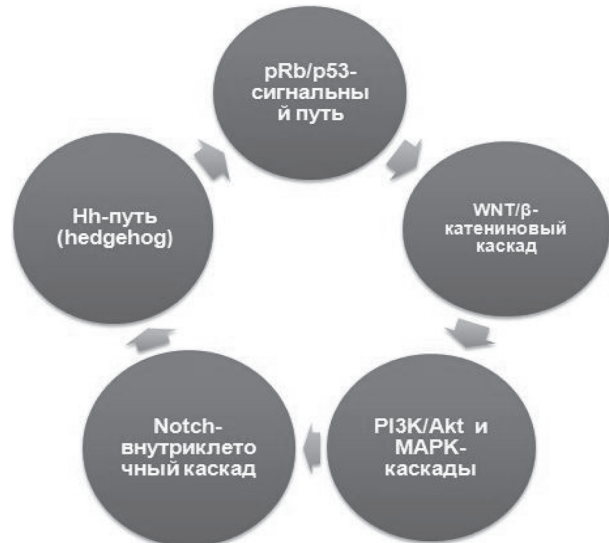


Рис. 1. Внутриклеточные сигнальные пути в менингеальных опухолях.

PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3-киназа) и MAPK (митогенактивированная протеинкиназа) внутриклеточные сигнальные пути – это два сложных каскада, которые активны во многих гистологических формах менингиом [17,22,26]. Именно через данные пути происходит рост и прогрессия опухолевой ткани, за счет действия клеточных факторов роста. Активация PI3K-каскада ведет к Akt фосфорилированию, что сопровождается включением mTOR-сигнального пути регулирующего многие процессы в опухолевых клетках млекопитающих. Стоит отметить, что высокие уровни фосфорилированного Akt характерны для злокачественных форм менингеальных опухолей (М II/III). Снижение активности MAPK в менингиомах ассоциировано с высоким риском их рецидивирования, а рост опухолевого узла больше связан с работой PI3K/Akt-клеточного ка-

скада [6,14,17].

WNT/ β -катенин – внутриклеточный путь, который также придает важнейшее значение в патогенезе менингиом. У данного внутриклеточного каскада обнаружены мутации гена APC (adenomatous polyposis coli) и E-кадгерина. Показано, что для доброкачественных форм менингиом, в отличие от злокачественных, характерна делеция APC [28]. Однако, утрата гена белка E-кадгерина и накопление в ядре опухолевых клеток присущи большинству злокачественных форм менингеальных опухолей. Ген APC в клетке регулирует активность WNT/ β -катенинового каскада и тем самым выполняет туморсупрессорную функцию, а E-кадгерин, в свою очередь, значимо снижает опухолевую инвазию и рост [26,28]. Общая схема работы нарушенных сигнал-трандукторных систем представлены на рисунке 1.

Факторы клеточного роста занимают особое место в развитии менингиом. В настоящее время большое внимание уделяется фактору роста эндотелия сосудов A (VEGF A), который также называется фактором сосудистой проницаемости. Доказано, что мРНК VEGF A экспрессируется клетками менингиомы [13,18]. Считается, что VEGF A является ключевым регулятором ангиогенеза и формирования перитуморозного отека. Исследования показали, что экспрессия мРНК VEGF A может коррелировать с васкуляризацией менингиомы [3]. Однако, при определении белковых уровней VEGF A в сравнительно большом числе менингиом не удалось подтвердить связи со степенью васкуляризации, которая в отличие от глиом не коррелирует со степенью злокачественности. Тем не менее, уровни VEGF A были повышены в атипических менингиомах по сравнению с доброкачественными [19]. Недавнее исследование показало корреляцию между экспрессией белка VEGF A и рецидивами доброкачественных менингиом [2,21]. Анализируются и другие факторы роста, включая VEGF B, плацентарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов и фактор роста фибробластов 2. Однако, до сих пор не было установлено четкой корреляции между каким-либо из этих факторов и ангиогенезом или степенью злокачественности менингиомы. Роль других факторов роста (эпидермального, трансформирующего, инсулиноподобного и др.) противоречива и мало изучена.

Таким образом, для менингиом присущ широкий спектр молекулярно-генетических повреждений, которые проявляются потерей или приобретением генетического материала с последующим развитием опухолевого процесса. В процессе опухолевой прогрессии активируются различные клеточные сигнальные пути. Прежде всего, для менингиом характерно нарушение работы pRb/p53-, Hh- и WNT/ β -катенин сигнальных путей, отвечающих за регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Кроме того, в патогенез менингиом вовлечены каскады, связанные с рецепторами различных факторов роста (VEGF A, EGF, TGF, IGF и др.). Они вызывают многочисленные эффекты, направленные на усиление пролиферации, инвазии и неоваскуляризации. Использование новейшей технологии Cre-рекомбиназы позволит открыть возможности для исследования менингеальных опухолей. Генотипирование пациентов с менингиомами может так же иметь значение в дифференцированном подборе пациентов для участия в клинических испытаниях таргетных препаратов. Биологические аспекты развития менингиом являются приоритетным направлением в изучении механизмов патогенеза данной группы и поиске мишеней для таргетной терапии с учетом молекулярно-генетических повреждений. Значительный прогресс в данном направлении приближает нас ко времени, когда таргетное воздействие на молекулярные звенья развития не только менингиом, но и других первичных опухолей ЦНС, позволят добиться значительного увеличения выживаемости пациентов.

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. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-0006).

Работа поступила в редакцию: 02.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов А.Н. Хирургия опухолей основания черепа. – М.: Медицина, 2004. – 371 с.
2. Basu S., Totty N.F., Irwin M.S., et al. Akt phosphorylates the yes-associated protein, yap, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis // Mol Cell – 1988. – Vol. 88. – P.46-51.
3. Bitzer M., Wöckel L., Luft A.R., et al. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain edema in meningiomas // J Neurosurg. – 2010. – Vol. 25. – P.1625-1636.
4. Bostrom J., Meyer-Puttitz B., Wolter M., et al. Alterations of the Tumor Suppressor Genes CDKN2A (p16INK4a), p14ARF, CDKN2B (p15INK4b), and CDKN2C (p18INK4c) in Atypical and Anaplastic Meningiomas // Am J Pathol. – 2011. – Vol. 9. – P.47-59.
5. Brastianos P.K., Horowitz P.M., Santagata S., et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic smo and akt1 mutations // Nat Genet. – 2007. – Vol. 385. – P.729-733.
6. Cai S.L., Tee A.R., Short J.D., et al. Activity of TSC2 is inhibited by AKT-mediated phosphorylation and membrane partitioning // J Cell Biol. – 2012. – Vol. 24. – P.1297-1305.
7. Choy W., Kim W., Nagasawa D., et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments // Neurosurg Focus. – 2010. – Vol. 10. – P.958-960.
8. Commings D., Atkinson R., Burnett M. Review of meningioma histopathology // Neurosurg Focus. – 2008. – Vol. 23. – P.1689-1698.
9. Cuevas I.C., Slocum A.L., Jun P., et al. Meningioma transcript profiles reveal deregulated notch signaling pathway // Cancer Res. – 2013. – Vol. 38. – P.17-23.
10. Dickinson P.J., Surace E.I., Ca Leutenegger C.M., et al. Expression of the tumor suppressor genes nf2, 4.1b, and tslc1 in canine meningiomas // Vet Pathol. – 2012. – Vol. 197. – P.286-292.
11. Hao S., Smith T.W., Chu P.G., et al. The oncofetal protein imp3: A novel molecular marker to predict aggressive meningioma // Arch Pathol Lab Med. – 2008. – Vol. 33. – P.1542-1546.
12. Heinrich B., Hartmann C., Stemmer-Rachamimov A.O., et al. Multiple meningiomas: Investigating the molecular basis of sporadic and familial forms // Int J Cancer. – 2009. – Vol. 11. – P.501-507.
13. Kim W.Y., Lee H.Y. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: mechanism and therapeutic intervention in brain tumors // FEBS J. – 2008. – Vol. 9. – P.285-295.
14. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology // J Neuropathol Exp Neurol. – 2014. – Vol. 7. – P.732-745.
15. Liaw D., Marsh D.J., Li J., et al. Germ line mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome // Nat Genet. – 2010. – Vol. 9. – P.77.
16. Livshits G., Xie J.I., Johnson R.L., et al. Mutations of the PATCHED gene in several types of sporadic extracutaneous tumors // Cancer Res. – 2011. – Vol. 70. – P.1740-1745.
17. Lino M.M., Merlo A. PI3Kinase signaling in glioblastoma // J Neurooncol. – 2013. – Vol. 278. – P.48907-48913.
18. Lou E., Sumrall A.L., Turner S., et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series // J Neurooncol. – 2012. – Vol. 27. – P.1278-1285.
19. Maier H., Ofner D., Hittmair A., et al. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance // J Neurosurg. – 2014. – Vol. 31. – P.530-535.
20. Mawrin C., Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas // J Neurooncol. – 2011. – Vol. 36. №12. – P.926-932.
21. Meester-Smoor M.A., Vermeij M., van Helmond M.J., et al. Targeted disruption of the mn1 oncogene results in severe defects in development of membranous bones of the cranial skeleton //

Mol Cell Biol. – 2011. – Vol. 31. №35. – P.12533-12542.

22. Newton H. Molecular neuro-oncology and development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. part 2: P13k/akt/pten, mtor, shh/ptch and angiogenesis // Expert Rev Anticancer Ther. – 2005. – Vol. 114. №1-2. – P.186-194.

23. Pavelin S., Bečić K., Forempoher G., et al. The Significance of Immunohistochemical Expression of Merlin, Ki-67, and p53 in Meningiomas // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2006. – Vol. 88. – P.10-14.

24. Perry A., Gutmann D.H., Reifenberger G. Molecular pathogenesis of meningiomas // J Neurooncol. – 2009. – Vol. 60. – P.482-491.

25. Peters N., Wellenreuther R., Rollbrocker B., et al. Analysis of the pten gene in human meningiomas // Neuropathol Appl Neurobiol. – 2013. – Vol. 433. – P.151-156.

26. Ragel B.T., Jensen R.L. Aberrant signaling pathways in meningiomas // J Neurooncol. – 1997. – Vol. 22. – P.2598-2601.

27. Saraf S., McCarthy B.J., Villano J.L. Update on meningiomas // Oncologist. – 1998. – Vol. 273. №18. – P.10919-10925.

28. Saydam O., Shen Y., Würdinger T., et al. Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing Ecadherin and activating the Wnt/beta-catenin signaling pathway // Mol Cell Biol. – 2015. – Vol. 95. – P.123-127.

29. Sriedinger K., VandenBerg S.R., Baia G.S., et al. The neurofibromatosis 2 tumor suppressor gene product, merlin, regulates human meningioma cell growth by signaling through YAP // Neoplasia. – 2014. – Vol. 18. №10. – P.1394-1401.

30. Taberero M., Jara-Acevedo M., Nieto Ana B., et al. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas // BMC Med Genet. – 2004. – Vol. 75. №2. – P.163-189.

31. Wellenreuther R., Kraus J.A., Lenartz D., et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma // Am J Pathol. – 2014. – Vol. 30. – P.1940-1948.

REFERENCES

1. Konovalov A.N. Surgery of the skull base tumors. – Moscow: Meditsina, 2004. – 371 p. (in Russian)

2. Basu S., Totty N.F., Irwin M.S., et al. Akt phosphorylates the yes-associated protein, yap, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis // Mol Cell – 1988. – Vol. 88. – P.46-51.

3. Bitzer M., Wöckel L., Luft A.R., et al. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain edema in meningiomas // J Neurosurg. – 2010. – Vol. 25. – P.1625-1636.

4. Boström J., Meyer-Puttlitz B., Wolter M., et al. Alterations of the Tumor Suppressor Genes CDKN2A (p16INK4a), p14ARF, CDKN2B (p15INK4b), and CDKN2C (p18INK4c) in Atypical and Anaplastic Meningiomas // Am J Pathol. – 2011. – Vol. 9. – P.47-59.

5. Brastianos P.K., Horowitz P.M., Santagata S., et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic smo and akt1 mutations // Nat Genet. – 2007. – Vol. 385. – P.729-733.

6. Cai S.L., Tee A.R., Short J.D., et al. Activity of TSC2 is inhibited by AKT-mediated phosphorylation and membrane partitioning // J Cell Biol. – 2012. – Vol. 24. – P.1297-1305.

7. Choy W., Kim W., Nagasawa D., et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments // Neurosurg Focus. – 2010. – Vol. 10. – P.958-960.

8. Commins D., Atkinson R., Burnett M. Review of meningioma histopathology // Neurosurg Focus. – 2008. – Vol. 23. – P.1689-1698.

9. Cuevas I.C., Slocum A.L., Jun P., et al. Meningioma transcript profiles reveal deregulated notch signaling pathway // Cancer Res. – 2013. – Vol. 38. – P.17-23.

10. Dickinson P.J., Surace E.L., Ca Leutenegger C.M., et al. Expression of the tumor suppressor genes nf2, 4.1b, and tsc1 in canine meningiomas // Vet Pathol. – 2012. – Vol. 197. – P.286-292.

11. Hao S., Smith T.W., Chu P.G., et al. The oncofetal protein imp3: A novel molecular marker to predict aggressive meningioma // Arch Pathol Lab Med. – 2008. – Vol. 33. – P.1542-1546.

12. Heinrich B., Hartmann C., Stemmer-Rachamimov A.O., et al. Multiple meningiomas: Investigating the molecular basis of sporadic and familial forms // Int J Cancer. – 2009. – Vol. 11. – P.501-507.

13. Kim W.Y., Lee H.Y. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: mechanism and therapeutic intervention in brain tumors // FEBS J. – 2008. – Vol. 9. – P.285-295.

14. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology // J Neuropathol Exp Neurol. – 2014. – Vol. 7. – P.732-745.

15. Liaw D., Marsh D.J., Li J., et al. Germ line mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome // Nat Genet. – 2010. – Vol. 9. – P.77.

16. Livshits G., Xie J.I., Johnson R.L., et al. Mutations of the PATCHED gene in several types of sporadic extracranial tumors // Cancer Res. – 2011. – Vol. 70. – P.1740-1745.

17. Lino M.M., Merlo A. PI3Kinase signaling in glioblastoma

// J Neurooncol. – 2013. – Vol. 278. – P.48907-48913.

18. Lou E., Sumrall A.L., Turner S., et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series // J Neurooncol. – 2012. – Vol. 27. – P.1278-1285.

19. Maier H., Ofner D., Hittmair A., et al. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance // J Neurosurg. – 2014. – Vol. 31. – P.530-535.

20. Mawrin C., Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas // J Neurooncol. – 2011. – Vol. 36. №12. – P.926-932.

21. Meester-Smoor M.A., Vermeij M., van Helmond M.J., et al. Targeted disruption of the mn1 oncogene results in severe defects in development of membranous bones of the cranial skeleton // Mol Cell Biol. – 2011. – Vol. 31. №35. – P.12533-12542.

22. Newton H. Molecular neuro-oncology and development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. part 2: P13k/akt/pten, mtor, shh/ptch and angiogenesis // Expert Rev Anticancer Ther. – 2005. – Vol. 114. №1-2. – P.186-194.

23. Pavelin S., Bečić K., Forempoher G., et al. The Significance of Immunohistochemical Expression of Merlin, Ki-67, and p53 in Meningiomas // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2006. – Vol. 88. – P.10-14.

24. Perry A., Gutmann D.H., Reifenberger G. Molecular pathogenesis of meningiomas // J Neurooncol. – 2009. – Vol. 60. – P.482-491.

25. Peters N., Wellenreuther R., Rollbrocker B., et al. Analysis of the pten gene in human meningiomas // Neuropathol Appl Neurobiol. – 2013. – Vol. 433. – P.151-156.

26. Ragel B.T., Jensen R.L. Aberrant signaling pathways in meningiomas // J Neurooncol. – 1997. – Vol. 22. – P.2598-2601.

27. Saraf S., McCarthy B.J., Villano J.L. Update on meningiomas // Oncologist. – 1998. – Vol. 273. №18. – P.10919-10925.

28. Saydam O., Shen Y., Würdinger T., et al. Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing Ecadherin and activating the Wnt/beta-catenin signaling pathway // Mol Cell Biol. – 2015. – Vol. 95. – P.123-127.

29. Sriedinger K., VandenBerg S.R., Baia G.S., et al. The neurofibromatosis 2 tumor suppressor gene product, merlin, regulates human meningioma cell growth by signaling through YAP // Neoplasia. – 2014. – Vol. 18. №10. – P.1394-1401.

30. Taberero M., Jara-Acevedo M., Nieto Ana B., et al. Association between mutation of the NF2 gene and monosomy 22 in menopausal women with sporadic meningiomas // BMC Med Genet. – 2004. – Vol. 75. №2. – P.163-189.

31. Wellenreuther R., Kraus J.A., Lenartz D., et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma // Am J Pathol. – 2014. – Vol. 30. – P.1940-1948.

Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – д.м.н., ведущий научный

сотрудник ИНЦХИТ, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», г. Иркутск, ул. Боткина 10, 664082, 8 (3952)63-85-28, E-mail: byval75vadim@yandex.ru; Степанов Иван Андреевич – студент лечебного факультета ИГМУ; Белых Евгений Георгиевич – аспирант ИНЦХИТ.

Information About the Authors:

Byvaltsev Vadim – Professor of Surgery with the course of hospital neurosurgery ISMU, chief neurosurgeon of Health Department JSC “Russian Railways”, MD, PhD, DSc, Irkutsk, st. Botkin 10, 664082; Stepanov Ivan – student of the medical faculty, ISMU; Belykh Evgenii – graduate student, ISCSST.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЦЯО ГУАНДА, ЛЕПЕХОВА С.А., ТИШКОВ Н.В., БУБНОВ А.С. – 2015
УДК 616.711-018.46-002-089073.756.8

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО УСТРОЙСТВА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Гуанда Цяо¹, Светлана Александровна Лепехова^{1,2,3}, Николай Валерьевич Тишков^{1,5},
Андрей Сергеевич Бубнов⁴

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков; ²Иркутский научный центр СО РАН, председатель – д.м.н., проф. И.В. Иванов; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ⁴Иркутский национальный исследовательский технический университет, ректор – д.ф.-м.н. А.Д. Афанасьев; ⁵Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Одним из важнейших этапов разработки и проектирования конструкций аппаратов внешней фиксации является математическое моделирование, которое позволяет произвести теоретический прочностной расчет. Целью нашего исследования было при помощи математического моделирования разработать аппарат внешней фиксации, который позволил бы фиксировать кости голени кролика в разведенном положении на 1 см с учетом анатомических особенностей. Исследование выполнено с помощью программы Ansys, основанной на методе конечных элементов и предназначенной для расчета напряжений и деформаций. Разработанное устройство внешней фиксации позволяет стабильно фиксировать отломки костей голени кролика в разведенном положении на 1 см, обеспечивает сведение и сопоставление отломков в аппарате со стабильной фиксацией в сведенном положении. Установлено, что конструкция аппарата может выдерживать максимальную осевую нагрузку растяжения-сжатия величиной 50Н и изгибающую нагрузку 25Н. Зоны концентрации напряжений возникают в контактных зонах аппарата тонких стержневых элементах (спицах).

Ключевые слова: перелом костей голени, аппарат внешней фиксации, математическое моделирование.

MATHEMATIC MODELLING AND EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE NEW DEVICE IN TREATMENT OF SHIN BONE FRACTURES

Tsao Guanda¹, S.A. Lepekhova^{1,2,3}, N.V. Tishkov^{1,5}, A.S. Bubnov⁴

(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ²Irkutsk Scientific Center SB RAS; ³Irkutsk State Medical University; ⁴Irkutsk National Research Technical University; ⁵Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. One of the most important stages of designing devices for external fixation is biomechanical foundation of their functioning and reliability, i.e. ability of materials to resist damages and permanent deformation under the influence of functional load of various character and volume. Aim of the study was to design a device for external fixation of fractured shinbones of a rabbit in 1 cm open position taking into account anatomic features. The research has been performed with the use of Ansys program, based on the finite-element method and designed for stress and deformation analysis. The new device of external fixation provides matching of bone fragments with rigid fixation in contracted position. The design of the device is established to endure maximum 50 N axial load of stretching-contraction and 25 N transversal load. Stress concentration zones appear in contact areas of the device – thin rod elements (wires).

Key words: shinbones fractures, external fixation device, mathematic modelling.

Экспериментально доказано, что одним из условий для благоприятного костеобразования является своевременность сопоставления концов отломков и их стабильная фиксация. Так, при отсроченной репозиции и иммобилизации отломков при переломе костей предплечья уже через трое суток увеличивается срок сращения в 1,5 раза [3], а отсроченное сопоставление отломков через 14 суток при переломе костей голени приводит к образованию ложного сустава [10]. При отсутствии стабильной фиксации отломков сроки увеличиваются не менее чем в 4 раза [7].

Наружный чрескостный остеосинтез является одним из основных методов фиксации костных отломков. Несмотря на большой выбор методов лечения повреждений конечностей, деформации сегмента после различных остеосинтеза встречаются в 15,4-41,8%, несросшиеся переломы и ложные суставы – в 25-58% [2,11].

Одним из важнейших этапов разработки и проектирования силовых конструкций является биомеханическое обоснование их работоспособности и надежности, т.е. способности материалов конструкций сопротивляться разрушению или необратимой деформации под действием функциональных нагрузок различного характера и величины [3]. В настоящее время наиболее

распространенным методом решения этой задачи является математическое (компьютерное) моделирование механического поведения системы «аппарат внешней фиксации – костная структура организма» в процессе или в результате нагружения. Широкие возможности современной компьютерной техники и программного обеспечения, мощный универсальный математический аппарат обеспечивают достаточную достоверность, оперативность и гибкость прогнозирования поведения таких систем с учетом влияния многих внутренних (структура системы, свойства материалов, условия взаимодействия компонентов системы на границах раздела и т.д.) и внешних (тип, величина, точки приложения нагрузок, ограничения перемещений точек и объемов системы и др.) факторов [1,3,6].

Механическая прочность аппарата внешней фиксации может быть оценена по степени подобия напряженно-деформированного состояния и механического поведения компонентов технической системы, состоянию и поведению элементов и узлов при нагрузках.

Для математического расчета используются конечно-элементный анализ, обобщенный закон Гука, уравнения Ньютона-Эйлера, модуль Юнга, коэффициент Пуассона [1,4].

В настоящее время наиболее распространенным и эффективным численным методом анализа напряженно-деформированного состояния и механического поведения сложных многокомпонентных систем гетерогенного строения является метод конечных элементов. Для реализации этого метода объемная геометрическая модель системы разбивается на отдельные конечные элементы простой формы, формируя непрерывную конечно-элементную сетку. Не вдаваясь в подробности метода, исчерпывающе описанного в литературе, отметим лишь, что метод конечных элементов является итерационным, т.к. решения (поэлементные напряжения, деформации, скорости деформации), полученные на каждом временном шаге, являются начальными условиями для очередного расчета [5].

Активно ведутся разработки лечения ложных суставов, при этом большинство предложенных методов обсуждаются в эксперименте [9]. При разработке новых способов профилактики и коррекции, включая устройства, используют математическое моделирование [1,4,6,8].

Таким образом, целью нашего исследования была разработка аппарата внешней фиксации костей голени при переломе в разведенном положении на 1 см с учетом анатомических особенностей костей голени кролика со стабильной фиксацией при помощи математического моделирования.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе кафедры машиностроительных технологий и материалов Национального исследовательского Иркутского государственного технического университета.

Численное решение задачи для изотропного материала осуществлялось с помощью системы Ansys, основанной на методе конечных элементов и предназначенной для расчета напряжений и деформаций, задач статики и динамики в линейной и нелинейной постановке.

Программа Ansys (лицензия ИрГТУ №2744 от 07.11.2005), осуществляющая решение конечно-элементной задачи, состоит из трех блоков: пре-процессорного, аналитического (процессорного) и пост-процессорного. Пре-процессорный блок включает в себя подготовку исходных данных, то есть генерацию полной конечно-элементной модели объекта проектирования в памяти компьютера. Сюда входят: формирование геометрической модели (облика объекта), задание свойств используемых материалов, описание свойств конечно-элементной модели, генерация конечно-элементной сетки, задание вариантов граничных условий, внешнего воздействия различной природы и многое другое. В результате работы этого блока имеем готовую конечно-элементную модель аппарата внешней фиксации.

Аналитический, или процессорный блок включает в себя решение глобальной системы алгебраических уравнений, в анналах которых заложены все аппроксимируемые свойства проектируемого объекта.

Работа пост-процессорного блока направлена на визуализацию результатов расчета. Визуализируются векторы напряжений, деформаций, перемещений и другие данные. Здесь же имеет место блок оптимизации, в котором можно задать либо ограничение, либо целевую функцию, вернуться в пре-процессорный блок и повторить расчет, то есть оценить влияние вносимых изменений в расчетной модели.

При проектировании и внедрении любых конструкций требуется детальное изучение сил и напряжений, возникающих в сечении конструкции. По известным напряжениям из условий прочности подбираются сечения элементов конструкции, которые не должны разрушаться в процессе эксплуатации.

Для сравнения исследуемых характеристик использовали стандартный аппарат внешней фиксации по

Илизарову, состоящий из 2-х колец, 2-х штанг, 4-х спиц, 8-ми спицефиксаторов.

Для математического моделирования аппарата с заданными параметрами использовали следующие элементы: 4 $\frac{3}{4}$ кольца 45 мм, 6 штанг 4 см, одна штанга 6 см, 8 спиц, 16 спицефиксаторов.

При математическом моделировании образца аппарата внешней фиксации задавали физико-механические свойства материала аппарата для медицинской стали:

предел текучести материала $\sigma_s = 800$ Мпа;

модуль упругости материала $E = 11 \times 10^4$ Мпа;

коэффициент Пуассона (коэффициент поперечной деформации) $\mu = 0,3$;

плотность материала $\rho = 4520$ кг/м³;

тип материала модели – изотропный (свойства, которого одинаковы во всех направлениях);

физические характеристики аппарата: масса 0,082 кг; объем 22232 мм³.

Аппарат внешней фиксации моделировали по размерам в соответствии с заданием.

Разбиение модели аппарата на конечные элементы проводили с помощью программного пакета через диалоговые окна с автоматически определенными размерами и параметрами сетки из тетра- и гексаэдральных конечных элементов. Конечно-элементная модель аппарата содержит 14575 элементов и 19101 узел (рис. 1). Топология сетки (количество узлов и их связи) в ходе решения задачи сохранялась неизменной.

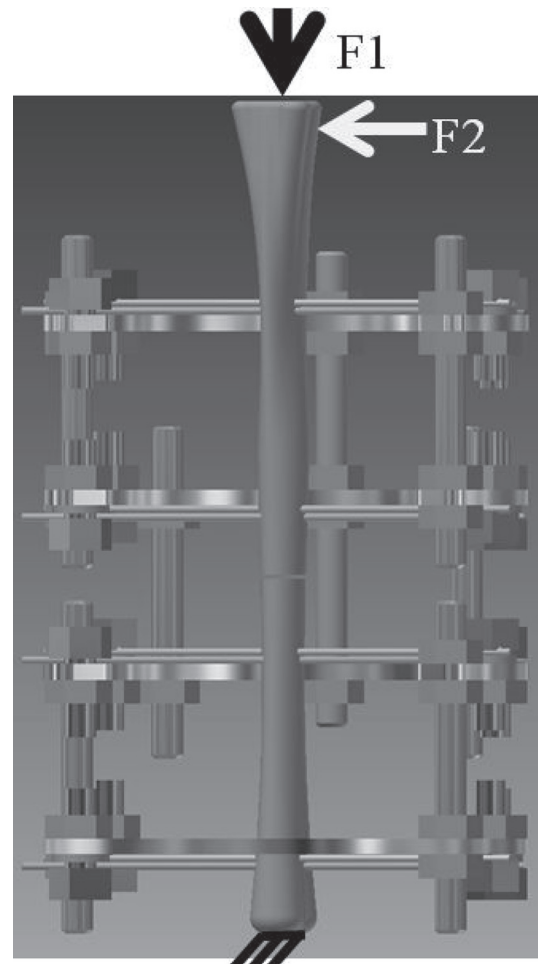


Рис. 1. Расчетная схема нагружения разработанного аппарата.

Необходимые граничные условия устанавливали соответственно креплению аппарата и кости. Модель закрепляли за нижнюю часть кости, полностью ограничивая её перемещения и повороты.

Для обработки результатов использовали статисти-

ческие методы исследования (критерий Мана-Уитни). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$. Результаты представлены в виде медианы и квартилей [8].

Результаты и обсуждение

Для изучения напряженного состояния в различных точках костей голени и в области чрескостных элементов аппарата внешней фиксации нами был произведен теоретический прочностной расчет с использованием математических моделей. На его основе было разработано новое оригинальное устройство для фиксации отломков костей голени кролика в разведенном положении на 1 см со стабильной фиксацией.

Рассмотрим предлагаемое устройство и составим расчетную схему для анализа этого устройства. На рисунке 2 показана расчетная схема нагружения аппарата.

С учетом работы аппарата задавали нагрузку F на верхнюю и боковую поверхность – сжатие, растяжение и изгиб в соответствии с расчетной схемой. Величину нагрузки задавали до тех пор, пока напряжения в конструкции не достигали предела текучести. При достижении в конструкции напряжений больше предела текучести, произойдет её разрушение или необратимые изменения кости или конструкции аппарата.

Напряженно-деформированное состояние аппарата

Оценить работоспособность конструкции аппарата можно по анализу напряженно-деформированного состояния и определению предельно допустимой величины нагрузки, действующей на конструкцию. Так как деформирование конструкции осуществляется при малых скоростях, то процесс нагружения моделей был принят статическим.

Отображаемые деформации модели будут соответствовать суммарным перемещениям точек конструкции, а интенсивности напряжений – эквивалентным напряжениям $\sigma_{\text{экв}}$ в конструкции (VonMisesStress), вычисленным по гипотезе энергии формоизменения Рихарда Фон Мизеса:

$$\sigma_{\text{экв}} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{(\sigma_x - \sigma_y)^2 + (\sigma_y - \sigma_z)^2 + (\sigma_z - \sigma_x)^2 + 6(\tau_{xy}^2 + \tau_{yz}^2 + \tau_{zx}^2)}$$

где $\sigma_x = \sigma_{11}, \sigma_y = \sigma_{22}, \sigma_z = \sigma_{33}, \tau_{xy} = \sigma_{12}, \tau_{yz} = \sigma_{23}, \tau_{zx} = \sigma_{31}$ – компоненты тензора напряжений в рассматриваемой точке элемента конструкции.

В таблицах 1, 2 отражены результаты влияния осевой нагрузки «растяжения – сжатия» на напряженно-деформированное состояние разработанного нами аппарата и аппарата по Илизарову.

При оценке осевой нагрузки «растяжения – сжатия» на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата нами установлено, что при нагрузке 60Н напряжение по Мизесу в разработанном аппарате превышает предел текучести материала аппарата (900 МПа), достигая 975 МПа, что приводит к деформации до 1,5 мм. В разработанном нами аппарате внешней фиксации при осевой нагрузке 50Н напря-

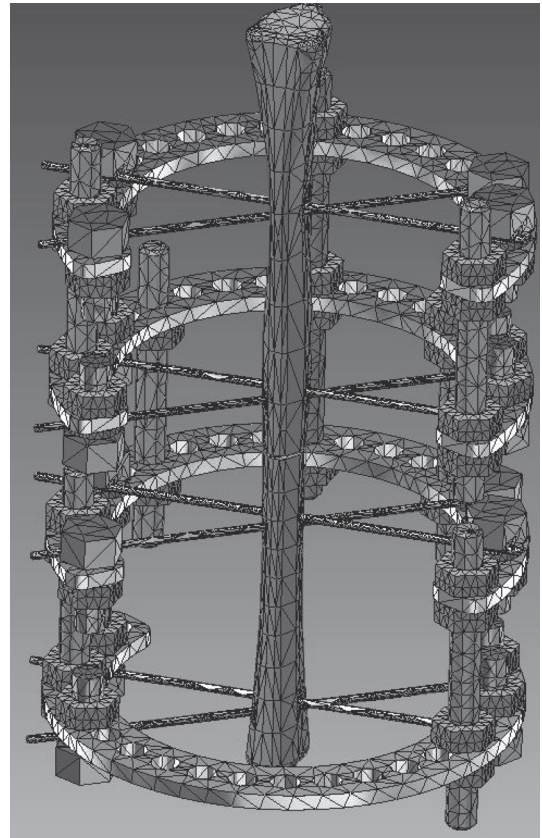


Рис. 2. Вид конечно-элементной модели разработанного аппарата после формирования конечно-элементной модели выполняли расчет напряжений и деформаций, возникающих в аппарате.

жение по Мизесу составило 812 МПа и деформация при этом – 1,25 мм. При сравнении этих показателей с последующей нагрузкой, приводящей к разрушению аппарата, выявлены существенные отличия ($p_w = 0,02$) и ($p_w = 0,02$), что говорит, о том, что максимально возможная нагрузка

Таблица 1

Влияние осевой нагрузки растяжения-сжатия на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата

| Нагрузка, Н | Напряжения по Мизесу, МПа | Тангенциальные напряжения, МПа | Деформация, мм | Минимальный к-т запаса прочности |
|-------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1 | 16,15 (16,1-16,2) | 3,45 (3,4-3,5) | 0,0245 (0,024-0,025) | 14,95 (14,9-15) |
| 5 | 81,05 (81-81,1) | 17,35 (17,3-17,4) | 0,1245 (0,124-0,125) | 3,605 (3,6-3,61) |
| 10 | 162,35 (162,3-162,4) | 35,05 (35-35,1) | 0,245 (0,24-0,25) | 1,75 (1,7-1,8) |
| 15 | 243,65 (243,6-243,7) | 52,65 (52,6-52,7) | 0,375 (0,37-0,38) | 1,15 (1,1-1,2) |
| 20 | 324,95 (324,9-325) | 70,25 (70,2-70,3) | 0,515 (0,51-0,52) | 0,95 (0,9-1) |
| 25 | 406,2 (406,1-406,3) | 87,75 (87,7-87,8) | 0,62 (0,61-0,63) | 0,725 (0,72-0,73) |
| 30 | 487,5 (487,4-487,5) | 105,25 (105,2-105,3) | 0,755 (0,75-0,76) | 0,59 (0,58-0,6) |
| 35 | 568,6 (568,5-568,7) ▲ | 122,65 (122,4-122,9) | 0,86 (0,85-0,87) ◊ | 0,52 (0,51-0,53) |
| 40 | 649,65 (649,5-649,8) | 140,6 (140,4-140,8) | 1,005 (1-1,01) | 0,455 (0,45-0,46) |
| 45 | 731,02 (731-731,04) | 157,7 (157,5-157,9) | 1,11 (1,1-1,12) | 0,41 (0,4-0,42) |
| 50 | 812,36 (812,3-812,43) ● | 175,53 (175,5-175,56) | 1,235 (1,22-1,25) ° | 0,365 (0,36-0,37) |
| 60 | 974,76 (974,73-974,8) | 210,45 (210,3-210,6) | 1,49 (1,48-1,5) | 0,295 (0,29-0,3) |
| 70 | 1137,265 (1137,25-1137,28) | 245,76 (245,7-245,82) | 1,74 (1,73-1,75) | 0,256 (0,255-0,257) |
| 80 | 1299,965 (1299,95-1299,98) | 280,875 (280,85-280,9) | 2,01 (2-2,01) | 0,224 (0,223-0,225) |
| 90 | 1462,355 (1462,33-1462,38) | 316,01 (316-316,02) | 2,265 (2,25-2,28) | 0,199 (0,198-0,2) |
| 100 | 1624,97 (1624,96-1624,98) | 351,065 (351,05-351,08) | 2,52 (2,51-2,53) | 0,1835 (0,18-0,187) |

Примечания: ● – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с последующим показателем ($p_w \leq 0,05$); ° – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с последующим показателем ($p_w \leq 0,05$); ▲ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении напряжений по Мизесу при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_u \leq 0,05$); ◊ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении деформаций при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_u \leq 0,05$).

Влияние осевой нагрузки растяжения-сжатия на напряженно-деформированное состояние аппарата по Илизарову

| Нагрузка, Н | Напряжения по Мизесу, МПа | Тангенциальные напряжения, МПа | Деформация, мм | Минимальный к-т запаса прочности |
|-------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1 | 45,17 (45,16-45,18) | 8,4 (8,35-8,45) | 0,14525 (0,14-0,145) | 8,64 (8,63-8,65) |
| 5 | 171,95 (158,5-185,4) | 33,11 (33,1-33,12) | 0,25 (0,24-0,25) | 1,635 (1,62-1,65) |
| 10 | 435,525 (435,5-435,55) | 98,28 (98,25-98,31) | 0,795 (0,78-0,81) | 0,53 (0,51-0,55) |
| 15 | 662,585 (662,52-662,65) | 151,015 (149,9-152,13) | 1,205 (1,2-1,21) | 0,41 (0,39-0,43) |
| 20 | 751,22 (751,21-751,23) | 161,71(161,3-161,12) | 1,3 (1,29-1,31) | 0,345 (0,33-0,36) |
| 25 | 968,61 (968,49-968,73) | 203,29 (203,28-203,3) | 1,58 (1,52-1,64) | 0,285(0,28-0,29) |
| 30 | 1287,595 (1287,58-1287,61) | 291,83 (291,81-291,85) | 2,25 (2,21-2,29) | 0,225 (0,21-0,24) |
| 35 | 1611,74▲ (1611,72-1611,76) | 365,575 (365,51-365,64) | 2,775◇ (2,67-2,88) | 0,12 (0,11-0,13) |

Примечания: ▲ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении напряжений по Мизесу при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_U \leq 0,05$); ◇ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении деформаций при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_U \leq 0,05$).

на аппарат может составлять 50Н.

Далее нами было проведено исследование влияния осевой нагрузки «растяжения – сжатия» на напряженно-деформированное состояние аппарата по Илизарову. Установлено, что при нагрузке 25Н напряжение по Мизесу в аппарате по Илизарову превышает предел текучести материала аппарата (900 МПа), достигая 968,6 МПа, что приводит к деформации до 1,58 мм. При сравнении выбранных показателей при нагрузке аппаратов было показано, что в разработанном нами аппарате внешней фиксации при осевой нагрузке 25Н показатель составил 406 МПа по Мизесу, а деформация при этом – 0,6 мм, что в два раза ниже показателей нагруженного аппарата по Илизарову ($p_U \leq 0,05$).

Далее нами проведено математическое моделирование напряженно-деформированного состояния аппарата при изгибе.

Влияние изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата

| Нагрузка, Н | Напряжения по Мизесу, МПа | Тангенциальные напряжения, МПа | Деформация, мм | Минимальный к-т запаса прочности |
|-------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1 | 28,885 (28,88-28,89) | 6,75 (6,7-6,8) | 0,105 (0,1-0,11) | 10,785 (10,78-10,79) |
| 5 | 177,35 (177,3-177,4)▼ | 40,85 (40,8-40,9) | 0,685 (0,68-0,69)◇ | 1,965 (1,96-1,97) |
| 10 | 354,85 (354,8-354,9) | 81,935 (81,93-81,94) | 1,375 (1,37-1,38) | 0,975 (0,97-0,98) |
| 15 | 532,285 (243,6-243,7) | 122,85 (122,8-122,9) | 2,075 (2,07-2,08) | 0,655 (0,65-0,66) |
| 20 | 709,45 (709,4-709,5) | 163,45 (163,4-163,5) | 2,78 (2,77-2,79) | 0,5 (0,49-0,51) |
| 25 | 886,2 (885,6-886,8)■ | 204,1 (204-204,2) | 3,4 (3,33-3,47)□ | 0,395 (0,39-0,4) |
| 50 | 1774,4 (1774,2-1774,6) | 409,6 (409,5-409,7) | 6,905 (6,87-6,94) | 0,1875 (0,185-0,19) |
| 100 | 3547,05 (3547-3547,1) | 816,77 (816,74-816,8) | 13,835 (13,79-13,88) | 0,106 (0,1-0,112) |

Примечания: ■ – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с последующим показателем ($p_W \leq 0,05$); □ – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с последующим показателем ($p_W \leq 0,05$); ▼ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении напряжений по Мизесу при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_U \leq 0,05$); ◇ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении деформаций при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_U \leq 0,05$).

В таблицах 3, 4 отражены результаты влияния изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата и аппарата по Илизарову.

Влияние изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние аппарата по Илизарову

| Нагрузка, Н | Напряжения по Мизесу, МПа | Тангенциальные напряжения, МПа | Деформация, мм | Минимальный к-т запаса прочности |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 1 | 36,87 (36,85-36,89) | 7,93 (7,91-7,95) | 0,31 (0,3-0,32) | 8,77 (8,75-8,79) |
| 5 | 1822,835 (1814,31-1831,36)▼ | 426,005 (423,6-428,41) | 7,945 (7,85-8,04)◇ | 0,14 (0,13-0,15) |

Примечания: ▼ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении напряжений по Мизесу при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_U \leq 0,05$); ◇ – значимые различия по критерию Манна-Уитни при сравнении деформаций при 35Н (оригинальный аппарат – аппарат по Илизарову табл. 2) ($p_U \leq 0,05$).

При оценке изгибающей нагрузки «растяжения – сжатия» на напряженно-деформированное состояние

разработанного аппарата установлено, что при нагрузке 25Н напряжение по Мизесу в разработанном аппарате приближается к пределу текучести материала аппарата (900 МПа), достигая 886 МПа, что приводит к деформации до 3,4 мм. При сравнении этих показателей с последующей нагрузкой, приводящей к разрушению аппарата, выявлены существенные отличия ($p_W = 0,02$) и ($p_W = 0,02$), что говорит, о том, что максимально возможная изгибающая нагрузка на аппарат может составлять 25Н.

На следующем этапе нашей работы было проведено исследование влияния изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние аппарата по Илизарову. Установлено, что при нагрузке 5Н напряжение по Мизесу в аппарате по Илизарову превышает предел текучести материала аппарата (900 МПа) в два раза, достигая 1823 МПа, что приводит к деформации до 7,945 мм. При сравнении выбранных показателей при нагрузке аппаратов было показано, что в разработанном нами аппарате внешней фиксации при осевой нагрузке 5Н показатель составил 177 МПа по Мизесу, и деформация при этом выявлена 0,69 мм, что в десять раз ниже показателей нагруженного аппарата по Илизарову ($p_U \leq 0,05$).

Проведенные численные расчёты показали, что конструкция аппарата по Илизарову может выдерживать максимальную осевую

Таблица 3

нагрузку величиной 5Н. Дальнейшее увеличение нагрузок приведет к увеличению концентрации напряжений, превышающих предел текучести материала аппарата внешней фиксации (900 Мпа), достигая 1823 Мпа, и деформации до 7,9 мм.

Таким образом, разработанное на базе математического моделирования новое устройство внешней фиксации обеспечивает жесткую и стабильную фиксацию отломков костей голени кролика в разведенном положении на 1 см, с

возможностью одномоментного сведения и сопоставления отломков в аппарате со стабильной фиксацией в сведенном положении. В результате проведенных численных расчётов установлено, что конструкция раз-

Таблица 4

работанного нами аппарата может выдерживать осевую нагрузку величиной 50Н и изгибающую 25Н. В сравнении с известным аппаратом внешней фиксации по Илизарову запас прочности по осевой нагрузке больше в 2 раза, а по изгибающей нагрузке в 10 раз. Дальнейшее увеличение нагрузок приводит к деформации разработанного аппарата внешней фиксации, смещению или разрушению кости и отсутствию стабильной фиксации кости в разведенном на

1 см положении.

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: 16.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнов А.С., Пусева М.Э., Рудаков А.Н. Моделирование аппаратов внешней фиксации для чрескостного остеосинтеза костей предплечья // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2013. – №7 (78). – С.234-240.
2. Виноградов В.Г., Халиман Е.А., Ивлев Б.В. и др. Наиболее распространенные осложнения чрескостного остеосинтеза в работе травматологического ГКБ №3 г. Иркутска в 2002-2007 гг. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №3(79). – С.12-15.
3. Еманов А.А., Горбач Е.Н., Шевцов В.И. Репаративная регенерация костной ткани при лечении переломов костей предплечья у собак методом чрескостного остеосинтеза в условиях urgentной и отсроченной репозиции отломков // Ветеринарная патология. – 2009. – №3. – С.84-88.
4. Михайлов И.Н., Сидорова Г.В., Пусева М.Э., Бубнов А.С. Оценка жесткости фиксации аппаратов внешней фиксации при повреждении Монтеджиа с помощью моделирования напряженно-деформированного состояния // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №4. Ч. 1. – С.266-273.
5. Сегерлинд Л. Применение метода конечных элементов. – М.: Мир, 1979. – 392 с.
6. Сеидов И.И., Загородный Н.В., Хаджихараламбус К., Вейаль Н.М. Математическое моделирование биомеханики бедренных компонентов проксимальной фиксации // Гений

Ортопедии. – 2012. – №4. – С.83-90.

7. Силантьева Т.А., Кочетков С.Ю., Ирьянов Ю.М., Кирсанов К.П. Репаративная регенерация при лечении центральных переломов вертлужной впадины с подвывихом головки бедра в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза (экспериментально-морфологическое исследование) // Гений ортопедии. – 2011. – №1. – С.98-103.

8. Спрейс И.Ф., Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учебное пособие. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2006. – 71 с.

9. Цяо Г., Сидорова Г.В. Влияние акупунктуры на репаративный остеогенез при чрескостном остеосинтезе (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №4. – С.90-95.

10. Цяо Г., Тишков Н.В., Лепехова С.А. и др. Способ моделирования нарушенной посттравматической регенерации костей голени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 122. №7. – С.131-134.

11. Johner R., et al. The point of view of the clinician: prospective study of the mechanism of accidents and the morphology of tibial and fibular shaft fractures // Injury. – 2000. – №31. – P.45-49.

REFERENCES

1. Bubnov A.S., Puseva M.E., Rudakov A.N. Designing external fixation devices for transosseous osteosynthesis of forearm bones // Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tehnikeskogo universiteta. – 2013. – №7 (78). – P.234-240. (in Russian)
2. Vinogradov V.G., Khaliman E.A., Ivlev B.V., et al. Most common complications of transosseous osteosynthesis in work of traumatology units of Irkutsk City Clinical Hospital №3 over the period of 2002-2007 // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2011. – №3 (79). – P.12-15. (in Russian)
3. Emanov A.A., Gorbach E.N., Shevtsov V.I. Reparative regeneration of bone tissue in treatment of canine forelimb fractures with transosseous osteosynthesis in conditions of urgent and delayed reposition of bone fragments // Veterinarnaya patologiya. – 2009. – №3. – P.84-88. (in Russian)
4. Mikhaylov I.N., Sidorova G.V., Puseva M.E., Bubnov A.S. Evaluation of fixation rigidity of external fixation devices in treatment of Monteggia fractures with the use of stress-deformed state // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2011. – №4. Part 1. – P.266-273. (in Russian)
5. Segerlind L. Applied finite element analysis. – Moscow: Mir, 1979. – 392 p. (in Russian)
6. Seidov I.I., Zagorodny N.V., Khadzikhharalambus K., Veyal

N.M. Mathematic modelling of biomechanics of proximally fixated femoral elements // Geniy Ortopedii. – 2012. – №4. – P.83-90. (in Russian)

7. Sylantjeva T.A., Kochetkov S.Yu., Iryanov Yu.M., Kirsanov K.P. Reparative regeneration in treatment of central acetabular fracture with femoral head subluxation treated with transosseous osteosynthesis (experimental-morphological research) // Geniy Ortopedii. – 2011. – №1. – P.98-103. (in Russian)

8. Spreys I.F., Alferova M.A., Mikhalevich I.M., Rozhkova N.Yu. Elements of applied statistics (Excel and Statistica in medical research): a study guide. – Irkutsk: RIO GIUVa, 2006. – 71 p. (in Russian)

9. Tsao G., Sidorova G.V. Influence of acupuncture on reparative osteogenesis at transosseous osteosynthesis (literature review) // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2008. – №4. – P.90-95. (in Russian)

10. Tsao G., Tishkov N.V., Lepekhova S.A., et al. Modelling of disturbances in posttraumatic shinbone regeneration // Sibirskij meditsinskij zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 122. №7. – P.131-134. (in Russian)

11. Johner R., et al. The point of view of the clinician: prospective study of the mechanism of accidents and the morphology of tibial and fibular shaft fractures // Injury. – 2000. – №31. – P.45-49.

Информация об авторах:

Цяо Гуанда – младший научный сотрудник ИНЦХТ. 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: qgd@mail.ru; Лепехова Светлана Александровна – д.б.н., заведующий научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ИНЦХТ, главный научный сотрудник, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ; Тишков Николай Валерьевич – к.м.н., доцент, заведующий научно-клиническим отделом травматологии, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО; Бубнов Андрей Сергеевич – к.т.н., доцент кафедры машиностроительных технологий и материалов ИрГТУ.

Information About the Authors:

Tsao Guanda – junior research worker of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology. 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy str., 1, e-mail: qgd@mail.ru; Lepekhova Svetlana Aleksandrovna – PhD, DSc in Biology, the head of the Scientific Department of experimental surgery with vivarium in Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, chief research worker, teaching assistant at the Department of hospital surgery with the course of neurosurgery in Irkutsk State Medical University; Tishkov Nikolay Valeryevich – MD, PhD, doцент, the head of scientific-clinical department of traumatology, teaching assistance at the department of traumatology, orthopedics and neurosurgery in Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Bubnov Andrey Sergeevich – PhD, assistant professor at the Department of machine-building technologies and materials in Irkutsk National Research Technical University.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТОФИЗОПАМА

Анна Марковна Лазницкая, Елена Анатольевна Илларионова, Мария Григорьевна Токарева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения тофизопама в субстанции и таблетках, отличающаяся использованием в качестве образца сравнения калия хромата. Обоснованы оптимальные условия определения: выбор раствора сравнения, растворитель – 0,1М раствор натрия гидроксида, аналитическая длина волны – 270 нм. Определен коэффициент пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции составило не более 0,007, для таблеток – не более 0,03.

Ключевые слова: спектрофотометрическое определение, УФ спектр, оптический образец сравнения, коэффициент пересчета, тофизопам, Грандаксин, калия хромат.

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF TOFIZOPAM

A.M. Lazitskaya, E.A. Illarionova, M.G. Tokareva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The unified technique of spectrophotometric definition of a tofizopam in substance and tablets differing in use as an example of chromate potassium comparison has been developed. Optimum conditions of definition are proved: a comparison solution choice, solvent – 0,1M hydroxide sodium solution, analytical wavelength – 270 nm. The recalculation coefficient is defined. The relative standard deviation of the developed technique for substance amounted to no more than 0,007, for tablets – no more than 0,03.

Key words: spectrophotometric determination, UV spectrum, optical reference sample, conversion factor, tofizopamum, Grandaxinum, potassium chromate.

Широкое применение в медицинской практике находят лекарственные средства, способные устранять страх, тревогу, эмоциональное напряжение. Особый интерес представляет тофизопам в связи с тем, являясь производным бензодиазепаина, обладает как типичными для этой группы препаратов анксиолитическими эффектами и вегетостабилизирующим действием, так и рядом уникальных свойств: не оказывает седативного, миорелаксирующего эффектов, не потенцирует действие алкоголя, не нарушает внимания, не вызывает привыкания и зависимости [2].

Существующие методы оценки качества тофизопама в субстанции и таблетках не всегда соответствуют современным требованиям [3,4]. Они имеют ряд недостатков: трудоемкость, длительность выполнения, применение токсичных органических растворителей, дорогостоящих реактивов. Это свидетельствует о том, что проблема совершенствования существующих и разработка новых методов анализа тофизопама является актуальной. С этой целью перспективно использование нового варианта спектрофотометрического метода, основанного на применении оптических образцов сравнения. Использование этого метода позволит выполнять количественное определение препаратов в субстанции и лекарственных формах одним и тем же методом, повысить воспроизводимость результатов определения, уменьшить трудоемкость, стоимость, токсичность и погрешность анализа.

Целью настоящего исследования является разработка новой методики количественного определения тофизопама спектрофотометрическим методом с использованием оптического образца сравнения.

Материалы и методы

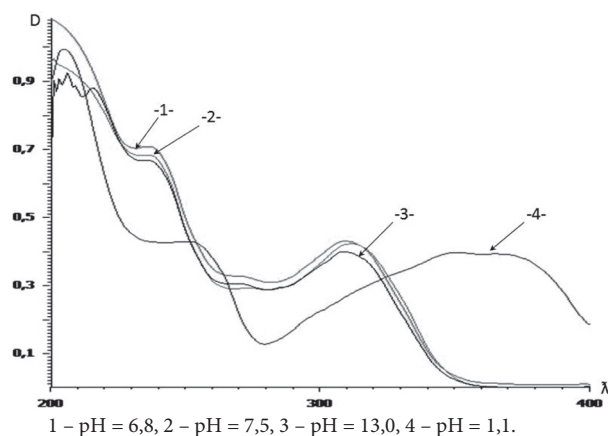
В работе использовали фармацевтическую субстанцию тофизопама и таблетки «Грандаксин» по 50 мг, отвечающие требованиям нормативных документов, калия хромат хс, 0,1 М раствор натрия гидроксида, приготовленный из фиксанала, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, приготовленный из фиксанала, спирт этиловый 95%, воду очищенную. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометре СФ-2000 в кюветках 1 см на фоне растворителя. Величину рН

контролировали с помощью универсального ионметра ЭВ-74.

При статистической обработке результатов анализа использовали методы Стьюдента и Фишера [1] Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оптимизации условий спектрофотометрического определения тофизопама были изучены спектры поглощения растворов тофизопама в области от 200 до 400 нм в интервале рН 1,1-13,0 (рис. 1).



1 – рН = 6,8, 2 – рН = 7,5, 3 – рН = 13,0, 4 – рН = 1,1.

Рис. 1. УФ - спектр 0,004% раствора тофизопама при различных значениях рН.

УФ-спектр поглощения тофизопама характеризуется тремя полосами поглощения с максимумами поглощения при длинах волн 205 ± 1 нм, 270 ± 3 нм и 307 ± 1 нм (рН 6,8; 7,5; 13,0). Следует отметить, что при переходе к рН 1,1 исчезает максимум поглощения при длине волны 270 нм и происходит bathochromic смещение длинноволнового максимума поглощения. Спектр поглощения при рН 1,1 имеет два максимума поглощения при длинах волн 205 ± 1 нм и 361 ± 12 нм (рис. 1). Кроме этого, на спектрах поглощения тофизопама наблюдается плечо в области 230-238 нм (рН 6,8; 7,5; 13,0) и 233-250 нм (рН 1,1).

Изучение стабильности растворов тофизопама в течение суток показало, что при всех значениях рН изменение оптических свойств тофизопама практически не происходит. В качестве растворителя для анализа тофизопама был выбран 0,1 М натрия гидроксида, обеспечивающий наибольшую стабильность оптической плотности для исследуемого вещества. Спирт этиловый 95% использовался для приготовления растворов первого разведения, так как анализируемое вещество имеет хорошую растворимость в нем.

Аналитическая длина волны тофизопама в 0,1 М растворе натрия гидроксида соответствует 270 нм.

Методом наименьших квадратов определено уравнение градуировочного графика для спектрофотометрического определения тофизопама $A = 29,304C - 0,0171$, $S_A = 0,002$ (рН=13,0) при аналитической длине волны 270 нм (A – оптическая плотность растворов, C – концентрация растворов, мкг/мл).

Для количественного определения тофизопама в субстанции спектрофотометрическим методом необходимо выбрать образец сравнения. Выбор оптических образцов сравнения осуществляли, исходя из аналитической длины волны лекарственного вещества, оптимального растворителя и оптимальной области поглощения образца сравнения [5,6].

В качестве оптического образца сравнения для определения тофизопама использовали вещество неорганической природы

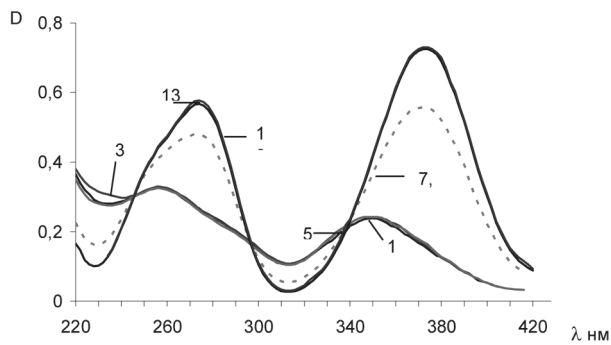


Рис. 2. УФ-спектр 0,003% раствора хромата калия при различных значениях рН.

калия хромат. Калия хромат выпускается серийно промышленностью квалификации хч, на него имеется ГОСТ (ГОСТ 4038-61), регламентирующий его качество, он доступен, имеет низкую стоимость, содержание в нем основного вещества определено химическим методом и составляет не менее 99,9%.

Спектры поглощения растворов калия хромата в интервале рН 10,0-13,0 характеризуются двумя полосами с максимумами поглощения при 275 ± 1 нм и 373 ± 1 нм (рис. 2).

При уменьшении кислотности среды (рН 7,5) наблюдается уменьшение интенсивности поглощения вещества без изменения максимумов. Дальнейшее изменение рН раствора в сторону кислотности (рН 5,0-1,1) приводит к гипсохромному сдвигу максимумов поглощения. При уменьшении кислотности среды в спектрах поглощения калия хромата наблюдаются максимумы при 257 ± 1 нм и 350 ± 1 нм.

Оптимальные области поглощения, в которых калия хромат может быть использован в качестве оптического образца сравнения в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств, установлены в пределах 264-286 нм, 357-389 нм.

Аналитическая длина волны тофизопама (270 нм) входит в интервал, оптимальный для калия хромата (264-286 нм). Спектр поглощения тофизопама имеет сходный характер с предложенным оптическим образцом сравнения в области аналитической длины волны.

Таблица 1

Результаты определения коэффициента пересчета

| Метрологические характеристики n=10, p= 95% | | | | | | |
|---|----------------|----------|-------------|------------|-----|----------------|
| K | S ² | S | S \bar{x} | ΔX | E% | S _r |
| 0,6156 | 0,00000612 | 0,002474 | 0,000782 | 0,0018 | 0,3 | 0,004 |

Это дает основание предполагать, что калия хромат является оптимальным оптическим образцом сравнения для спектрофотометрического определения анализируемого вещества при использовании в качестве растворителя 0,1 М раствор натрия гидроксида. Полосы поглощения тофизопама и калия хромата различаются по интенсивности поглощения в связи с чем, вводит-

Таблица 2

Количественное определение тофизопама в субстанции

| № серии | Образец сравнения | Метрологические характеристики (n=10, p=95%) | | | | | | |
|---------|-------------------|--|----------------|----------|-------------|------------|-------|----------------|
| | | $\bar{X}_{\%}$ | S ² | S | S \bar{x} | ΔX | E% | S _r |
| 611213 | Калия хромат | 99,17 | 0,6058 | 0,7783 | 0,2463 | 0,56 | 0,56 | 0,007 |
| 571014 | Калия хромат | 99,76 | 0,8128 | 0,285093 | 0,09022 | 0,20 | 0,204 | 0,003 |

ся коэффициент пересчета, являющийся отношением удельных показателей поглощения оптического и рабочего образцов сравнения. Результаты определения коэффициента пересчета представлены в таблице 1.

Нами разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения тофизопама в субстанции и таблетках «Грандаксин» с использованием оптического образца сравнения калия хромата. Результаты спектрофотометрического определения тофизопама в субстанции и таблетках «Грандаксин» представлены в таблицах 2, 3.

Анализ приведенных результатов показывает, что относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции тофизопама составило не более 0,007, для таблеток «Грандаксин» – не более 0,03.

Разработанная методика спектрофотометрического определения тофизопама по оптическому образцу сравнения отличается доступностью, экспрессностью, высокой воспроизводимостью, отсутствием высокотоксичных реактивов.

Таблица 3

Количественное определение тофизопама в таблетках «Грандаксин»

| Метрологические характеристики | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------|-------------|------------|------|----------------|
| № серии | $\bar{X}_{\%}$ | S ² | S | S \bar{x} | ΔX | E% | S _r |
| 6116A1113 | 0,0503 | 0,000000219 | 0,000478 | 0,000151 | 0,0003 | 0,68 | 0,01 |
| 1571A0114 | 0,0494 | 0,000001400 | 0,001190 | 0,000370 | 0,0009 | 1,71 | 0,02 |
| 6107A0113 | 0,0497 | 0,00000200 | 0,001414 | 0,000447 | 0,0001 | 2,03 | 0,03 |

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: 21.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР. – Вып. 1. Общие методы анализа. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Регистр лекарственных средств России. – 19 изд., перераб., испр. и доп. – М.: РЛС-МЕДИА, 2010. – 1368 с.
3. Нормативный документ 42-15370-08. Субстанция тофизопам. – М., 2008. – 29 с.
4. Нормативный документ 42-260-01. Грандаксин таблетки 50 мг. – М., 2001. – 13 с.

5. Теплых А.Н., Илларионова Е.А. Количественное определение метронидазола спектрофотометрическим методом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88. №5. – С.48-50.
6. Теплых А.Н., Илларионова Е.А. Количественное определение тинидазола спектрофотометрическим методом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99. №8. – С.64-66.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the USSR. – Vol. 1. Common methods of analysis. – 11th. ed. – Moscow: Meditsina, 1987. – 336 p. (in Russian)
2. Register of medicines of Russia. – 19 ed., Rev., Rev. and add. – Moscow: RLS-MEDIA 2010. – 1368 p. (in Russian)
3. Normative document 42-15370-08. Substance Tofizopam – Moscow, 2008. – 29 p. (in Russian)
4. Normative document 42-15370-08. Grandaxin 50 mg tablets – Moscow, 2008. – 29 p. (in Russian)

5. Teplykh A.N., Illarionova E.A. Quantitative definition of Metronidazole by spectrophotometrical a method // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 88. №5. – P.48-50. (in Russian)
6. Teplykh A.N., Illarionova E.A. Quantitative definition of Tinidazole by spectrophotometrical a method // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 99. №8. – P.64-66. (in Russian)

Информация об авторах:

Лазичкая Анна Марковна – аспирант кафедры, Илларионова Елена Анатольевна – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой, Токарева Мария Григорьевна – студентка фармацевтического факультета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru.

Information About the Authors:

Lazitskaya Anna Marcovna – graduate student of the department, Illarionova Elena Anatolievna – PhD, professor, Tokareva Mariya Grigorievna – the student of Faculty of Pharmacy, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st, 1, ISMU, department of pharmaceutical and toxicological chemistry, tel. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru.

© КОЛПИНСКИЙ Г.И., ЗАХАРОВ И.С. – 2015
УДК 616.71-007

ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Глеб Иванович Колпинский, Игорь Сергеевич Захаров

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.Х. Юзмеев, кафедра акушерства и гинекологии №1, зав. – д.м.н., проф. Г.А. Ушакова)

Резюме. В представленной работе, используя метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, проведена оценка особенностей костного метаболизма и корреляции стандартизированного показателя накопления с уровнем минеральной плотности костной ткани у женщин при проведении комплексной диагностики постменопаузального остеопороза. В постменопаузе с увеличением возраста снижаются значения стандартизированных показателей накопления: коэффициент корреляции для поясничных позвонков составил $-0,44$ ($p=0,02$), для шейки бедренной кости – $-0,37$ ($p=0,04$). Значения стандартизированных показателей накопления поясничных позвонков превышают таковые шейки бедренной кости в два раза, что свидетельствует о большей метаболической активности трабекулярной ткани позвонков. Отмечается статистически значимая положительная корреляция стандартизированных показателей накопления с уровнем минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков ($r=0,54$; $p=0,002$) и шейки бедренной кости ($r=0,44$; $p=0,02$).

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

THE POSSIBILITY OF SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY IN COMPLEX DIAGNOSTICS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

G.I. Kolpinskiy, I.S. Zakharov
(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

Summary. In the present study, using the method of single-photon emission computed tomography, there have been evaluated the characteristics of bone metabolism and accumulation of standardized correlation with the level of bone mineral density in women during complex diagnosis of postmenopausal osteoporosis. In postmenopausal women with increasing age the standardized indices of accumulation decrease: the correlation coefficient for the lumbar spine was $-0,44$ ($p=0,02$) for the femoral neck – $-0,37$ ($p=0,04$). The values of standardized accumulation of lumbar vertebrae exceed those of the femoral neck twice, indicating the greater metabolic activity of the trabecular tissue of the vertebrae. There was a statistically significant positive correlation with the standardized accumulation level of bone mineral density of the lumbar vertebrae ($r=0,54$; $p=0,002$) and femoral neck ($r=0,44$; $p=0,02$).

Key words: postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, single-photon emission computed tomography.

Постменопаузальный остеопороз является одним из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний [4]. Важное место в патогенезе данной патологии занимают метаболические нарушения, происходящие в костной ткани в связи с постменопаузальной гипострогией. Пациентки, перенёвшие остеопоротические переломы, нуждаются в серьёзных реабилитационных мероприятиях и отличаются значительным снижением показателей, характеризующих качество жизни [5,6]. После наступления менопаузы, по мере развития возрастных инволюционных процессов, происходит смещение метаболизма костной ткани в сторону резорбции. О состоянии обмена кости косвенно можно судить на основании лабораторных показателей [1]. В то же время, известно, что биохимические маркёры обладают невысокой чувствительностью в отношении костного метаболизма. Другим способом изучения обмена костной ткани является оценка способности к накоплению радиофармпрепаратов (РФП). Фосфорсодержащие соединения взаимодействуют с гидроксипатитом кальция [10]. При этом, активность этого взаимодействия тесно связана с метаболизмом, происходящим в костной ткани. Уровень гидроксипатита, в свою очередь, характеризует прочность кости. В настоящее время, для оценки метаболизма костной ткани, нашли применение фосфорсодержащие радиофармпрепараты, меченные ^{99m}Tc .

Обменные процессы, происходящие в кости, неоднородны – в трабекулярной (губчатой) костной ткани метаболизм более активен, чем в кортикальной (компактной). Одним из определяющих критериев остеопороза является снижение минеральной плотности кости (МПК), для оценки которой применяют двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию [2]. Учитывая, что развитие постменопаузального остеопороза сопряжено с нарушением костного метаболизма, представляет интерес исследование обменных процессов кости на основании изучения фиксации радиофармпрепарата и оценка связи метаболической активности с уровнем минеральной плотности кости.

Встречаются единичные работы, посвящённые исследованию взаимосвязи активности накопления РФП с показателями минеральной плотности кости. В литературе представлена публикация, демонстрирующая использование динамической остеосцинтиграфии для определения разности скорости накопления радиофармпрепарата в крыле подвздошной кости и в прилежащих мягких тканях [7]. В другом исследовании оценены возможности остеосцинтиграфии в диагностике остеопоротических переломов позвонков [3].

Наряду с изучением стандартизированных показателей накопления (SUV) методом ПЭТ существуют работы, описывающие особенности оценки костного метаболизма методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). М. Sachovan и соавт. (2013) провели изучение связи между стандартизированными показателями накопления (SUV) поясничных позвонков и значениями плотности костной ткани, выраженной в единицах Хаунсфилда (HU), у женщин в постменопаузе [9]. Авторами была выявлена статистически значимая положительная корреляция между SUV и плотностью костной ткани тел поясничных позвонков.

При остеопорозе наиболее распространёнными локализациями переломов являются позвонки, шейка бедренной кости и кости предплечья. Таким образом, изучение костного метаболизма на основании оценки стандартизированного показателя накопления (SUV) методом ОЭКТ в типичных для остеопоротических переломов частях скелета, будет иметь важное значение в комплексной диагностике постменопаузального остеопороза.

Цель исследования – используя метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, провести оценку особенностей костного метаболизма и корреляции стандартизированного показателя накопления с уровнем минеральной плотности костной ткани у жен-

щин при проведении комплексной диагностики постменопаузального остеопороза

Материалы и методы

Представленное исследование осуществлялось с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266 и было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России. Все женщины дали свое письменное согласие на проведение лучевых методов диагностики и обработку полученных данных.

В исследование было включено 29 женщин, находящихся в постменопаузе. Областью диагностического интереса явились тела II–IV поясничных позвонков (L_2-L_4) и шейка бедренной кости. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) осуществлялась системой Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare) с применением радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -технефор. Захват РФП в зоне интереса оценивался по стандартизированному показателю накопления (Standardized uptake value, SUV):

$$SUV = \frac{\text{измеренная концентрация активности}}{\frac{\text{введенная активность}}{\text{масса тела}}}$$

Так же рассчитывался коэффициент дифференциального накопления (КДН) – соотношение между стандартизированными показателями накопления поясничных позвонков и шейки бедренной кости.

Исследование (МПК) осуществлялось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием костного денситометра Lunar-DPX-NT (GE Healthcare).

Статистическая обработка проводилась с применением программ StatSoft Statistica 6.1. Нормальность распределения показателей оценивалась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, учитывая нормальное распределение, описывались с использованием средних арифметических значений (M) и их стандартных отклонений (SD). Сила связи между МПК и стандартизированными показателями накопления определялась корреляционным методом – рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимался равным 0,05 ($p=0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании проведённой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1
Количественные показатели ОЭКТ

| Показатель | Поясничные позвонки L_2-L_4 | Шейка бедренной кости |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| Стандартизированные показатели накопления, SUV | 5,82±1,19 | 2,89±0,57 |

Средние значения коэффициента дифференциального накопления соответствовали 2,09±0,57. Результаты КДН являются следствием разницы активности метаболических процессов в позвонках и шейке бедренной кости. Тело позвонка на 38-40% состоит из губчатой (трабекулярной) костной ткани и на 60% из компактной (кортикальной), в то время как структуру шейки бедренной кости на 75% составляет компактная (кортикальная) костная ткань [8]. В результате этого, обмен-

ные процессы в позвонках происходят более активно. Таким образом, полученные показатели КДН могут считаться отражением соотношения метаболических процессов в губчатой и компактной костной ткани.

Наряду с ОЭКТ женщинам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Результаты оценки минеральной плотности костной ткани представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

| Показатель | Поясничные позвонки L ₂ -L ₄ | Шейка бедренной кости |
|--|--|-----------------------|
| Минеральная плотность кости, г/см ² | 0,947±0,172 | 0,846±0,110 |
| T-критерий (T-score) | -2,1±1,5 | -1,4±0,8 |

При оценке корреляции между стандартизованными показателями накопления (SUV) в костной ткани и уровнем минеральной плотности кости выявлена прямая связь: для SUV и МПК поясничных позвонков $r=0,54$ ($p=0,002$), для SUV и МПК шейки бедренной кости $r=0,44$ ($p=0,02$).

Определена статистически значимая положительная корреляция между стандартизованными показателями накопления поясничных позвонков и минеральной плотностью шейки бедренной кости ($r=0,41$, $p=0,03$).

При оценке корреляции между стандартизованными показателями накопления и возрастом обследуемых установлена обратная связь. Для SUV поясничных позвонков коэффициент корреляции с возрастом составил $-0,44$ ($p=0,02$), для SUV шейки бедренной кости $-0,37$ ($p=0,04$).

Приведённые данные демонстрируют значимое снижение обменных процессов в костной ткани с увеличением возраста, что неизбежно отражается на уровне минеральной плотности кости. Полученные результаты

свидетельствуют о диагностической значимости определения метаболических процессов кости методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Таким образом, у женщин постменопаузального периода с увеличением возраста снижаются значения стандартизованных показателей накопления. Значения стандартизованных показателей накопления поясничных позвонков превышают таковые шейки бедренной кости в два раза, что свидетельствует о большей метаболической активности трабекулярной ткани позвонков. Имеется статистически значимая положительная корреляция стандартизованных показателей накопления с уровнем минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков и шейки бедренной кости.

Определение уровня метаболических процессов в костной ткани методом ОЭКТ может иметь важное значение в комплексной диагностике и прогнозировании постменопаузальных остеопоротических изменений, что в свою очередь будет способствовать проведению своевременных профилактических мероприятий.

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: 13.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркёры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе // Вестник Авиценны. – 2013. – №4. – С.119-123.
- Захаров И.С. Лучевая диагностика остеопороза – современное состояние проблемы // Политравма. – 2015. – №1. – С.69-73.
- Капишников А.В., Алехин Э.Н. Возможности сцинтиграфии скелета в диагностике остеопоротических изменений позвонков и оценке ремоделирования костной ткани у больных остеопорозом // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2014. – №14. – URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/aliokhin_v14.htm (дата обращения: 25.12.2014 г.)
- Меньшикова Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза и его осложнений в Восточной Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 36. №1. – С.103.
- Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Качество жизни

больных с остеопоротическим переломом позвоночника // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. №6. – С.220–222.

6. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О., Грудинина О.В. и др. Оценка качества жизни больных с остеопоротическими переломами позвоночника // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – Т. 4. №4. – С.195-199.

7. Прохорова Е.Г., Жиляев Е.В., Гордейцева Е.А. Радиоизотопный метод оценки минерализации кости // Радиология–практика. – 2011. – №4. – С.34-40.

8. Свешников А.А., Астапенков Д.С. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов // Гений Ортопедии. – 2010. – №2. – С.85-90.

9. Cachovan M., Vija A.H., Hornegger J., Kuwert T. Quantification of ^{99m}Tc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT // EJNMMI Research. – 2013. – №3. – P.45.

10. Kanishi D. ^{99m}Tc-MDP accumulation mechanisms in bone. Oral Surg // Oral Med. Oral Pathol. – 1993. – Vol. 75. №2. – P.239-246.

REFERENCES

- Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakov G.A., Vavin G.V. Biochemical markers in the diagnosis of bone remodeling in osteoporosis // Vestnik Avicenny. – 2013. – №4. – P.119-123. (in Russian)
- Zakharov I.S. Imaging diagnosis of osteoporosis – current state of problems // Polytrauma. – 2015. – №1. – P.69-73. (in Russian)
- Kapishnikov A.V., Alekhin E.N. Diagnostic possibilities of bone scintigraphy in osteoporotic vertebral changes and assessment of bone remodeling in patients with osteoporosis // Vestnik RNCRR MZ RF. – 2014. – № 14. – URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/aliokhin_v14.htm. (25.12.2014). (in Russian)
- Menshikova L.V. Clinical and Epidemiological Description of Osteoporosis and Its Complication in East Siberia // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2003. – Vol. 36. №1. – P.103. (in

Russian)

5. Menshikova L.V., Varavko Yu.O. Quality of life of patients with osteoporosis — related by fractures of vertebral // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – Vol. 105. №6. – P.220-222 (in Russian)

6. Menshikova L.V., Varavko Yu.O., Grudinina O.V., et al. Assessment of the quality of life of patients with osteoporotic vertebral fractures // Sovremennye Problemy Revmatologii. – 2012. – Vol. 4. №4. – P.195-199. (in Russian)

7. Prohorova E.G., Zhilyaev E.V., Gordeytseva E.A. Radionuclide method for assessment of the bone mineralization // Radiologija–praktika. – 2011. – №4. – P.34-40. (in Russian)

8. Sveshnikov A.A., Astapenkov D.S. Threshold values of skeletal mineral density and fracture incidence // Genij Ortopedii. – 2010. – №2. – P.85-90. (in Russian)

9. Cachovan M., Vija A.H., Hornegger J., Kuwert T.

Информация об авторах:

Колпинский Глеб Иванович – профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, д.м.н., Кемеровская государственная медицинская академия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; Захаров Игорь Сергеевич – доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, к.м.н., Кемеровская государственная медицинская академия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, тел: (3842) 465162, e-mail: isza@mail.ru.

Information About the Authors:

Kolpinskiy Gleb Ivanovich – MD, PhD, DSc, Prof. of the Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical Academy, 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilov str., 22a; Zakharov Igor Sergeevich – MD, PhD, Associate Prof. of Department of Obstetrics and Gynaecology N 1, Kemerovo State Medical Academy, 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilov str., 22a.

© УШАКОВ Р.В., ЦАРЕВ В.Н., УШАКОВ А.Р., ГЕРАСИМОВА Т.П., ЧУХАДЖЯН Г.А. – 2015
УДК 615.076.7

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ С КОМБИНИРОВАННЫМ АНТИМИКРОБНЫМ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Рафаэль Васильевич Ушаков¹, Виктор Николаевич Царев², Алексей Рафаэлевич Ушаков³, Татьяна Павловна Герасимова¹, Гарник Александрович Чухаджян³

(¹Российская медицинская академия последилового образования, Москва, ректор – акад. РАН, д.м.н., проф. Л.К. Мошетова; ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, ректор – д.м.н., проф. О.О. Янушевич; ³ООО «Норд-Ост», директор – А.Г. Чухаджян)

Резюме. В статье приведены результаты исследований по определению антимикробных свойств, острой и хронической токсичности, раздражающего действия новой стоматологической пленки «Диплен-Дента КПХ» содержащей хлоргексидина биглюконат, кетопрофен и α-токоферола ацетат. При определении минимальной бактерицидной концентрации (в пересчете на хлоргексидина биглюконат) вытяжки образцов изучаемой пленки в сравнении с водным раствором хлоргексидина в отношении 122 штаммов микроорганизмов, выделенных у пациентов с заболеваниями пародонта, установлено МБК₉₀ в отношении бактерий от 10 до 50 мг/мл, грибов рода *Candida* – от 50 до 80 мг/мл. Пленка была активна в отношении микроорганизмов, принимающих участие в развитии пародонтита, при этом хлоргексидин хорошо диффундирует из гидрофильного слоя, зоны отсутствия роста были от 22,1±2,3 до 24±2,1 мм, что статистически значимо не отличалось от зоны вокруг дисков пленки, содержащей только хлоргексидин (p>0,5). Пленка не обладает острой и хронической токсичностью, раздражающим и сенсибилизирующим действием, не оказывали гемолитического эффекта в опытах *in vitro*. Полученные результаты позволяют рекомендовать пленку «Диплен-Дента КПХ» к клиническим испытаниям.

Ключевые слова: пародонтит, стоматологическая пленка, пародонтопатогены, хлоргексидина биглюконат, кетопрофен, α-токоферола ацетат.

PRECLINICAL STUDY OF DENTAL FILMS WITH COMBINED ANTIMICROBIAL, ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES

R.V. Ushakov¹, V.N. Tsarev², A.R. Ushakov³, T.P. Gerasimova¹, G.A. Chukhadjyan³

(¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ²Moscow State Medical and Dentist University named after A.I. Evdokimov; ³Ltd “Nord-Ost”, Moscow, Russia)

Summary. The article provides the study data on identification of antimicrobial properties, acute and chronic toxicity, irritating effects of the new dental film “Diplen-Denta KPH”, containing chlorhexidine bigluconate, ketoprofen and α-tocopherol acetate. When determining the minimum bactericidal concentration (in terms of chlorhexidine bigluconate) of the study film sample extracts in comparison with the aqueous chlorhexidine solution against 122 strains of microorganisms, selected in patients with periodontal diseases, the established MBC₉₀ against bacteria was from 10 to 50 mg/ml, against *Candida* – from 50 to 80 mg/ml. The film was active against microorganisms, participating in the development of periodontitis, while chlorhexidine diffused well from the hydrophilic layer; the growth-free areas were from 22,1±2,3 to 24±2,1 mm that reliably does not differ from the area around the disks of the film, containing only chlorhexidine (p > 0,5). The film has no acute and chronic toxicity, irritating and sensitizing effect; it produced no haemolytic effect in *in vitro* tests. The obtained results allow to recommend the film for clinical trials.

Key words: periodontitis, dental film, periodontal pathogens, chlorhexidine bigluconate, ketoprofen, α-tocopherol acetate.

В 1978 году профессорами И.Х. Геворкяном и Г.А. Чухаджяном был разработан принципиально новый тип полимерных пленок под названием «Диплен» для применения в медицине [1]. Пленка состоит из двух совмещенных слоев: гидрофильного и гидрофобного. При контакте с поврежденной кожей или поверхностями слизистых оболочек гидрофильной стороной, пленка приклеивается к ним. Гидрофобный (наружный) слой служит для изоляции защищаемой поверхности органов и тканей.

В состав пленки входят различные полимерные ма-

териалы, каждый из которых обладает определенными свойствами и обеспечивает ту или иную функцию: одни способствуют адгезии к влажной поверхности и задержке влаги, другие – регулируют скорость выделения компонентов из пленки, третьи – обеспечивают пролонгированные действия препаратов.

Пленки, включающие различные компоненты и обладающие антибактериальным действием, нашли широкое применение в лечении воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта [4,5].

При разработке данного материала нами учитыва-

лись современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Выбор компонентов пленки был обусловлен ниже следующими обстоятельствами. Как известно, разные противомикробные средства имеют различную степень активности, неоднородные спектры антибактериального или иного действия, разную токсичность и влияние на органы рта и т.д. и, как следствие, разные показания для применения [3,7]. Одним из наиболее распространенных препаратов и наиболее активных в отношении пародонтопатогенной микрофлоры является хлоргексидина биглюконат. Хлоргексидин оказывает влияние на микробную флору полости рта даже в относительно низких концентрациях, при этом обладает «противобляшковым» эффектом, т.е. замедляет формирование микробного зубного налета, длительное время не теряет своей активности. Микробная флора биопленки рта чувствительна к хлоргексидину, который в соответствии с концентрацией может оказать либо бактерицидный, либо бактериостатический эффект [6,10].

В патогенезе воспалительных процессов в пародонте большую роль играют медиаторы воспалительной реакции. Особое значение имеют производные арахидоновой кислоты – простагландины и лейкотриены.

Как было установлено, при пародонтите повышена активность простагландина E₂, который стимулирует активность остеокластов, вызывает вазодилатацию. Поэтому воздействие на воспаление является патогенетическим видом лечения. С этой целью предпочтительнее отдавать нестероидным противовоспалительным препаратам – ингибиторам синтеза простагландинов. К настоящему времени накоплено значительное количество литературных данных, свидетельствующих о способности некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов замедлять прогрессирование патологии пародонта.

В медицине, в том числе в стоматологии, используется кетопрофен. Кетопрофен в виде 1% крема при нанесении по 1,8 мл однократно в день в течение 6 месяцев на область десен резус-макак с пародонтитом способствовал восстановлению альвеолярной кости и значительно снижал в зубодесневой жидкости уровни ПГЕ₂ и ЛТ В₄ (через 2 и 3 месяца лечения) [11]. S-кетопрофен при местном (0,3- и 3%-е средство для гигиены полости рта) и системном (капсулы по 10 мг) применении по 2 раза в день в течение 60 дней, после индукции экспериментального пародонтита у собак, замедлял прогрессирование заболевания по показателям потери костной ткани и основным десневым индексам [9]. При сравнении влияния местного (по 1 мл 0,5%-, 1%- и 2% геля) и системного (по 25 мг *per os* 2 раза в день) применения кетопрофена в течение 14,5 дней на уровень медиаторов воспаления в зубо-десневой жидкости лиц с воспалением пародонта, было показано, что все варианты терапии эффективно снижают концентрацию ПГЕ₂ [9]. Эффективность препарата на основе кетопрофена в лечении лиц с патологией пародонта показал А.В. Зорян [2]. Препарат в виде 2% геля, при нанесении на десну больных хроническим генерализованным пародонтитом дополнительно к инструментальной терапии, способствовал значительному уменьшению глубины зондирования.

В возникновении заболеваний пародонта установлена роль дефицита антиоксидантов. При этом выявляется корреляция патоморфологических изменений пародонта с увеличением уровня перекисного окисления липидов. В связи с этим в комплексном лечении воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта патогенетически обосновано применение антиоксидантов, которые ингибируют процессы свободнорадикального окисления, являются противовоспалительными, антиоксидантными, антигипоксическими средствами, а ряд антиоксидантов стимулирует репаративные процессы, положительно действуя на синтез нуклеиновых кислот и белков. В сто-

матологии широко применяют аскорбиновую кислоту, α-токоферола ацетат, глутаминовую кислоту, унитиол, ферментный антиоксидантный комплекс и т.п.

Целью работы явилось проведение доклинических испытаний новой адгезивной двуслойной пленки «Диплен-дента КПХ», включающей лекарственные вещества, влияющие на основные звенья этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта (антимикробный, противовоспалительный и антиоксидантный компонент).

Материалы и методы

В новый материал «Диплен-Дента КПХ» были введены хлоргексидина биглюконата 0,01-0,03 мг/см кетопрофена 0,01-0,03 мг/см и α-токоферола ацетата 0,03-0,05 мг/см. Вместе с тем высокую и постоянно-действующую концентрацию α-токоферола ацетата в гидрофильном слое пленки (где расположены все действующие компоненты пленок «Диплен-дента») создать не удается в связи с тем, что α-токоферола ацетат является препаратом на жировой основе. Поэтому данный компонент был расположен как в гидрофильном, так и гидрофобном слое пленок и по мере снижения концентрации в «рабочем» гидрофильном слое препарат диффундировал в него из гидрофобного слоя.

Учитывая, что основным «этиотропным» компонентом пленки является хлоргексидин, в работе проведено изучение антимикробных свойств пленки и способности антимикробного компонента – хлоргексидина биглюконата диффундировать из пленки, сохранение антибактериального действия препарата в составе пленки и в присутствии кетопрофена и α-токоферола ацетата.

Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБК) пленку «Диплен-Дента КПХ» в течение 3 ч растворяли в дистиллированной стерильной воде. Пересчет МБК производили из расчета содержания хлоргексидина биглюконата в пленке в пределах 0,03 мг/мл. Результаты сравнивали с водным раствором хлоргексидина. В качестве тест-штаммов использовали чистые культуры, выделенные из воспалительных очагов и поддесневой биопленки больных гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом. Оценивалось влияние вытяжки из пленки как на потенциальных пародонтопатогенных представителей микрофлоры (*Prevotella melaninogenica* – 14 штаммов, *Prevotella nigrescens* – 8 штаммов, *Porphyromonas gingivalis* – 12 штаммов, *Peptococcus niger* – 8 штаммов, *Actinomyces naeslundii* – 11 штаммов, *Streptococcus intermedius* – 11 штаммов), так и на транзитную флору, грибы (*Candida albicans* и *Candida Krusei* – по 15 штаммов) и факультативно-анаэробные и аэробные виды (*Streptococcus mutans* – 10 штаммов, *Streptococcus sanguis* – 10 штаммов, *Staphylococcus epidermidis* – 9 штаммов, *Escherichia coli* – 5 штаммов). МБК определяли с помощью «кассетного» микрометода, являющегося модификацией метода серийных разведений в плотной питательной среде [8].

На втором этапе исследования проведено сравнительное изучение влияния пленок Диплен-дента с хлоргексидином «Диплен-Дента Х» и новых пленок «Диплен-Дента КПХ» на отдельных представителей микроорганизмов рта и на смешанную культуру микроорганизмов стандартным методом диффузии в 5% гемагар на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов. Культивирование анаэробных бактерий производили в бескислородной среде при 37°С. Для этого из пленок были изготовлены диски диаметром 0,5 см. В качестве тест-штаммов были использованы *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus intermedius*, *Peptococcus niger*, *Candida albicans*, *Candida Krusei*, *Streptococcus sanguis*, а так же смешанные культуры микроорганизмов, полученные у больных с заболеваниями пародонта.

Всего проведены исследования на 122 клинических

штаммах и 17 смешанных культурах анаэробных и факультативно-анаэробных бактерий и грибов.

Как известно, препараты, нетоксичные при моно терапии, могут приобретать токсичные свойства в комбинации. В связи с этим изучено возможное токсическое действие пленки в эксперименте на животных (белые крысы обоего пола – 20 животных). Определялось раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки рта крысы при нанесении пленки. Оценивали возможное наличие эритемы, отека, десквамации эпителия. Изучение подострой (субхронической) токсичности проводили в условиях ежедневного внутрижелудочного введения вытяжек из образцов пленок «Диплен-Дента КПХ», содержащих лекарственные препараты. Сенсибилизирующее действие определялось путем провокационных внутрикожных проб вытяжки из пленки. Гемолитическое действие оценивали по влиянию на эритроциты кролика *in vitro*. Исследования проведено в соответствии с ГОСТ ISO 10993, ГОСТ Р 52770-2007, ГОСТ Р 51830-2001.

Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы «STATISTICA for Windows». Данные подвергнуты оценке на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Использовался метод вариационной статистики с определением средней арифметической (M), ошибки (m) и критерия Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что минимальная бактерицидная концентрация вытяжки из пленки «Диплен-Дента КПХ» и водного раствора хлоргексидина биглюконат, в пересчете на хлоргексидин (МБК₉₀, мг/л) составляло для пародонтопатогенных бактерий *Prevotella melaninogenica* и *Peptococcus niger* 10 мг/мл, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus intermedius*, *Prevotella nigrescens* и

ну, содержащемуся в пленках «Диплен-Дента КПХ» и водному раствору хлоргексидина были грибы рода *Candida* – *Candida albicans* (50 мг/мл) и *Candida Krusei* (80 мг/мл).

Установлено, что пленка, содержащая хлоргексидина биглюконат, кетопрофен и α-токоферола ацетат, была активна в отношении изученных бактерий, и хлоргексидин хорошо диффундирует из гидрофильного слоя. Зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков при диско-диффузионном методе были от 22,1±2,3 до 24±2,1 мм, что статистически значимо не отличалось от зоны вокруг дисков пленки содержащей только хлоргексидин (Диплен-Дента X) от 23±2,5 до 25,7±2,2 мм ($p > 0,5$).

Аналогичные данные были получены на примере смешанной микрофлоры. Зоны подавления роста 21,3±1,5

Таблица 2

Чувствительность анаэробных, факультативно-анаэробных бактерий, дрожжеподобных грибов и смешанных культур к «Диплен-Дента КПХ» «Диплен-Дента X» (M±m)

| Вид микроорганизма (число штаммов) | Зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков «Диплен-Дента КПХ», мм | Зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков «Диплен-Дента X», мм |
|---------------------------------------|--|--|
| <i>Streptococcus sanguis</i> (10) | 24,0±2,1 | 25,7±2,2 |
| <i>Candida albicans</i> (15) | 18,0±2,0 | 17,5±2,5 |
| <i>Candida Krusei</i> (15) | 14,0±1,0 | 14,0±2,0 |
| <i>Streptococcus intermedius</i> (11) | 22,1±2,3 | 23,0±2,5 |
| <i>Peptococcus niger</i> (8) | 23,0±2,6 | 23,4±3,0 |
| <i>Prevotella melaninogenica</i> (14) | 22,5±2,5 | 23,5±2,5 |
| Смешанные культуры (17) | 21,3±1,5 | 22,5±2,2 |

и 22,5±2,2 соответственно. Чуть хуже были показатели при тестировании грибами рода *Candida* (табл. 2).

При изучении токсичности пленки, на протяжении всего периода наблюдения не отмечено гибели подопытных животных, изменений внешнего вида, поведения, двигательной активности, клинико-биохимических показателей по сравнению с контрольной группой. На вскрытии животных макроскопически не выявлено патологических изменений внутренних органов и тканей. ОСП (органо-соматические показатели) подопытных животных не имеют статистически значимых отличий от аналогичных показателей контроля.

В токсикологическом эксперименте при многократных аппликациях вытяжек из пленок «Диплен-Дента» на слизистую оболочку полости рта и пришеечную часть зуба подопытных животных в течение всего периода наблюдения раздражающего действия не выявлено. Клинических признаков общей интоксикации у подопытных животных не отмечено.

Изучение подострой (субхронической) токсичности проводили в условиях ежедневного внутрижелудочного введения вытяжек из образцов пленок «Диплен-Дента», содержащих лекарственные препараты, белым крысам.

В токсикологическом эксперименте с использованием предварительной внутрикожной сенсибилизации, многократных эпукутаных аппликаций и провокационной внутрикожной пробы установлено, что представленные пленки «Диплен-Дента» не обладают сенсибилизирующим действием, о наличии которого судили по реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), соотношению ОСП иммунокомпетентных органов и раздражающему действию на кожу. Показатель РСЛЛ – составляет от 3,4-5,6% (допустимое значение не более 10,0%). Клинических признаков общей интоксикации у животных не наблюдалось.

Вытяжки из образцов пленки «Диплен-Дента КПХ» не оказывали гемолитического действия в опытах *in vitro* с изолированными эритроцитами кроликов гемолиз: 0,26-0,54% при допустимом значении показателя

Таблица 1
Чувствительность факультативно-анаэробных и аэробных видов бактерий и дрожжеподобных грибов к «Диплен-Дента КПХ» и раствору хлоргексидина биглюконата

| Вид микроорганизма | Вытяжка «Диплен-Дента КПХ» в пересчете на хлоргексидин (МБК ₉₀ , мг/мл) | Раствор хлоргексидина биглюконата (МБК ₉₀ , мг/мл) |
|--|--|---|
| Факультативно-анаэробные и аэробные виды бактерий и дрожжеподобных грибов (58 клинических штаммов) | | |
| <i>Streptococcus mutans</i> | 20 | 20 |
| <i>Streptococcus sanguis</i> | 30 | 30 |
| <i>Actinomyces naeslundii</i> | 30 | 30 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 40 | 40 |
| <i>Candida albicans</i> | 50 | 50 |
| <i>Candida Krusei</i> | 80 | 80 |
| <i>Escherichia coli</i> | 30 | 30 |
| Облигатно-анаэробные виды бактерий (64 клинических штамма) | | |
| <i>Streptococcus intermedius</i> | 20 | 20 |
| <i>Peptococcus niger</i> | 10 | 10 |
| <i>Prevotella melaninogenica</i> | 10 | 10 |
| <i>Prevotella nigrescens</i> | 20 | 20 |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i> | 20 | 20 |
| <i>Veillonella parvula</i> | 10 | 10 |

Porphyromonas gingivalis – 20 мг/мл. Более высокая концентрация (30 до 40 мг/мл) определялась в отношении *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces naeslundii*, *Escherichia coli*, а так же *Staphylococcus epidermidis* (табл. 1).

Как и ожидалось, более устойчивы к хлоргексиди-

менее 2,0%.

Таким образом, новая адгезивная дентальная пленка «Диплен-Дента КПХ», содержащая хлоргексидина биглюконат, кетопрофен и α -токоферола ацетат обладает антимикробным действием, не уступающим действию пленки «Диплен-Дента Х» с хлоргексидином, что свидетельствует об отсутствии отрицательного действия компонентов пленки на ее бактерицидные свойства. Пленка не обладает острой и хронической токсичностью, раздражающим и сенсибилизирующим действием, не оказывали гемолитического эффекта в опытах *in vitro*. Это делает перспективными работы по клиническим испытаниям и внедрению данного лекарственного средства в

стоматологическую практику.

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: 04.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. АС СССР за № 722214 от 15.05.78. «Клеящая пленка для медицинских целей» // Геворкян И.Х., Чухаджян Г.А.
2. Зорян А.В. Сравнительная оценка эффективности местного применения различных групп противовоспалительных препаратов при катаральном гингивите и пародонтите легкой степени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.
3. Ушаков Р.В., Чувилкин В.Н., Солощанский И.И. и др. Применение антисептиков в стоматологической практике для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений // Dental Forum. – 2004. – №1. – С.71-74.
4. Ушаков Р.В., Ушакова Т.В., Завадский Р.В. Профилактика послеоперационных осложнений методом подслизистой изоляции костной раны // Пародонтология. – 2001. – №1-2. – С.48-50.
5. Ушаков Р.В., Арутюнов С.Д., Абакарова Д.С., Ушакова Т.В. Совершенствование методов лечения травмы слизистой оболочки полости рта // Институт стоматологии. – 2002. – №4. – С.30-31.
6. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Профилактика послеоперационных воспалительных осложнений при проведении

внутрикостной дентальной имплантации с применением хлоргексидин-содержащих препаратов Элюгель, Элюдрил и Эльгидиум // Новое в стоматологии. – 2003. – №6. – С.96-98.

7. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антимикробная профилактика воспалительных осложнений в хирургической стоматологии // Российский стоматологический журнал. – 2003. – №34. – С.21-25.

8. Царев В.Н., Ушаков Р.В. Антимикробная терапия в стоматологии. – М.: МИА, 2004. – 144 с.

9. Funosas E. R., Escovich L., Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis // Acta Ortodontol. Latinoam. – 2009. – Vol. 22. №3. – P.215-219.

10. Kim S.S., Kim S., Kim E., et al. Synergistic inhibitory effect of cationic peptides and antimicrobial agents on the growth of oral streptococci. Caries Res. – 2003. – Vol. 37. №6. – P.425-430.

11. Paquette D.W., Fiorellini J.P., Martuscelli G., et al. Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen // J. Clin. Periodontol. – 1997. – Vol. 24. №8. – P.521-528.

REFERENCES

1. AU the USSR for N 722214 from 15.05.78. «The adhesive film for medical purposes // I.Ch. Gevorgyan, G.A. Chukhadjian. (in Russian)
2. Zoryan A.V. Comparative evaluation of the effectiveness of local application of different groups of anti-inflammatory drugs in catarrhal gingivitis and periodontitis: Thesis PhD in Medicine. – Moscow, 2004. – 23 p (in Russian)
3. Ushakov R.V., Čuvilkín VN., Sološanskij I.I., et al. The use of antiseptic in the dental practice for prevention of infectious-inflammatory complications // Dental Forum. – 2004. – №1. – P.71-74. (in Russian)
4. Ushakov R.V., Ushakova T.V., Zavadsky R.V. Prevention of postoperative complications method submucous isolation of bone wounds // Parodontologia. – 2001. – №1-2. – P.48-50. (in Russian)
5. Ushakov R.V., Arutunov S.D., Abakarova D.S., Ushakova T.V. Improved methods for treating injuries of oral mucosa // Institut Stomatologii. – 2002. – №4. – P.30-31. (in Russian)
6. Ushakov R.V., Tsarev V.N. Prevention of postoperative inflammatory complications when performing intraosseous dental implantation using chlorhexidine-containing preparations

Èlúgel, Eludril and Èlgidium // Novoe v stomatologii. – 2003. – №6. – P.96-98. (in Russian)

7. Tsarev V.N., Ushakov R.V. Antimicrobial prevention of inflammatory complications in surgical Stomatology // Rossijski stomatologičeskij žurnal. – 2003. – №34. – P.21-25. (in Russian)

8. Tsarev V.N., Ushakov R.V. Antimicrobial therapy in dentistry. – Moscow: MIA, 2004. – 144 p. (in Russian)

9. Funosas E. R., Escovich L., Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis // Acta Ortodontol. Latinoam. – 2009. – Vol. 22. №3. – P.215-219.

10. Kim S.S., Kim S., Kim E., et al. Synergistic inhibitory effect of cationic peptides and antimicrobial agents on the growth of oral streptococci. Caries Res. – 2003. – Vol. 37. №6. – P.425-430.

11. Paquette D.W., Fiorellini J.P., Martuscelli G., et al. Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen // J. Clin. Periodontol. – 1997. – Vol. 24. №8. – P.521-528.

Информация об авторах:

Ушаков Рафаэль Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии, Москва, 2-й Троицкий пер., д. 6а, стр. 13, e-mail: rafaelu@mail.ru; Царев Виктор Николаевич – д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, ул. Делегатская, 20/1, e-mail: nikola777@rambler.ru;

Ушаков Алексей Рафаэлевич – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: hotalvin@mail.ru; Герасимова Татьяна Павловна – аспирант кафедры стоматологии, e-mail: korobkorob@mail.ru; Чухаджян Гарник Александрович – д.х.н., профессор, научный руководитель ООО «Норд-Ост» (Москва), e-mail: diplen@mail.ru.

Information About the Authors:

Ushakov Rafael V. – MD, PhD, DSc of Medicine, Professor, head of the Department of dentistry, Russia, Moscow, 2-nd Trinity Lane, d. 6a, p. 13, e-mail: rafaelu@mail.ru; Tsarev Viktor N. – MD, PhD, DSc of Medicine, Professor, Director of the Scientific-Research Institute of dental health state MSMSU them. A.I. Evdokimov, e-mail: nikola777@rambler.ru; Ushakov Aleksey R. – MD, PhD, research officer, e-mail: hotalvin@mail.ru; Gerasimova Tatyana P. – post-graduate student, e-mail: korobkorob@mail.ru; Chukhadjian Garnik A. – PhD, DSc of Chemistry, Professor, Scientific Director Ltd “Nord-Ost” (Moscow), e-mail: diplen@mail.ru.

**ВАРИАбельность Сердечного Ритма при Ревматоидном Артрите
(Клинико-Функциональные Взаимосвязи с Активностью Воспаления)**Екатерина Владимировна Баканач¹, Наталья Анатольевна Храмцова^{2,3}

(¹Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск пассажирский, гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенничева, ²Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии, зав. – д.м.н. С.Г. Кузлин)

Резюме. Целью исследования явилось изучение variability сердечного ритма при ревматоидном артрите. Обследовано 112 женщин, из них 78 пациенток в возрасте 51,1±3,0 лет с ревматоидным артритом. Контрольную группу составили 34 женщины без ревматических заболеваний, сопоставимые по возрасту. Установлено статистически значимое снижение показателей variability сердечного ритма по сравнению с контрольной группой. Высокая активность ревматоидного артрита способствует значимым изменениям показателей variability, что предполагает несбалансированное симпатовагальное состояние в условиях хронического воспаления.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, variability сердечного ритма.

**VARIABILITY OF HEART RATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS
(CLINICAL AND FUNCTIONAL RELATIONSHIP WITH ACTIVE INFLAMMATION)**E.V. Bakanach¹, N.A. Hramtsova^{2,3}

(¹Road Clinical Hospital, Irkutsk Passenger Station; ²Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The aim of the study was to evaluate the heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. The study involved 112 women, including 78 patients aged 51,1±3,0 years with rheumatoid arthritis. The control group consisted of 34 women without rheumatic diseases, comparable by age. A significant decrease of heart rate variability has been established as compared with the control group. The high activity of rheumatoid arthritis contributes to significant change in rate variability, suggesting sympathovagal unbalanced condition in chronic inflammation.

Key words: rheumatoid arthritis, heart rate variability.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов с симметричным хроническим артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [2]. Проспективные наблюдения последних лет свидетельствуют о повышенном сердечно-сосудистом риске у больных РА и высоком уровне летальности в этой связи, по сравнению с общей популяцией при отсутствии тенденции к снижению этих показателей [5,6,8,9]. Риск ишемической болезни сердца и ее осложнений, у больных, страдающих ревматоидным артритом, превышает общепопуляционные показатели почти в 2 раза [8,9].

Объективным параметром, отражающим влияние системного воспаления на вегетативную регуляцию деятельности сердца, является variability сердечного ритма (ВСР) [11]. Повышенный тонус симпатической нервной системы, как известно, способствует развитию артериальной гипертензии, нарушению ритма и ишемии миокарда, ускоряет процессы ремоделирования сосудов и сердца, и как следствие, может приводить к внезапной смерти [7]. У больных ревматоидным артритом показатели ВСР коррелируют с активностью заболевания [1]. При системном воспалении и сниженной variability риска инфаркта миокарда и смерти выше, чем при наличии каждого из этих факторов в отдельности, что свидетельствует об их совместном влиянии на прогноз [10]. У женщин молодого и среднего возраста, страдающих РА, отмечается статистически значимое снижение временных и частотных показателей ВРС, нормированных по возрасту, особенно выраженным снижением ВРС среди параметров, характеризующих тонус парасимпатического отдела автономной нервной системы (RMSSDn, pNN50n, HFn) [4]. Клиническое применение всех имеющихся на сегодняшний день данных требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучение variability сердечного ритма при РА в зависимости от клинико-лабораторной активности воспаления.

Материалы и методы

Работа выполнялась в рамках научного исследования кафедры терапии ИГМАПО и была одобрена Этическим комитетом академии. В исследование включено 112 женщин, из них 78 пациенток с достоверным диагнозом РА (критерии ARA 1987 г.), в возрасте 51,1±3,0 лет. Контрольную группу составили 34 женщины без ревматических заболеваний, сопоставимые по возрасту. Все включенные в исследование пациенты подписывали

Таблица 1
Характеристика женщин с ревматоидным артритом (n=78)

| Характеристика | Величины показателей |
|---|----------------------|
| Длительность РА, мес. | 123,5±7,1 |
| Рентгенологическая стадия, чел. (%) | |
| I | 9 (11,5) |
| II | 48 (61,5) |
| III | 20 (25,6) |
| IV | 1 (1,4) |
| Позитивны по ревматоидному фактору, чел. (%) | 60 (76,9) |
| Позитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, чел. (%) | 63 (80,8) |
| ВАШ боли, мм | 53,1±2,2 |
| Активность по DAS28, баллы | 5,6±0,9 |
| Высокая степень активности (DAS28>5,1), чел. (%) | 48 (61,5) |
| Базисная терапия метотрексатом, чел. (%) | 70 (89,7) |
| Генно-инженерные биологические препараты, чел. (%) | 13 (16,7) |
| Системный прием глюкокортикоидов, чел. (%) | 13 (16,7) |

добровольное информированное согласие. Критерии исключения: пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (перенесенные инфаркт миокарда, мозговой инсульт, ХСН II-IV ФК), онкологическими заболеваниями, обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, декомпенсированной дисфункцией щитовидной железы. Характеристика включенных в ис-

следование пациентов представлена в таблице 1.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на 3-х канальном мониторе Cardioxplore Meditec (Венгрия). К анализу не принимались записи с количеством артефактов более 5% от общего числа сигналов. Обработка записей осуществлялась в полуавтоматическом режиме с ручной настройкой. Вариабельность сердечного ритма оценивалась в суточном режиме, учитывались показатели: NNcp – средние значения интервалов RR при синусовом ритме; SDNN – стандартное отклонение интервалов NN; SDANN – стандартное отклонение средних значений NN в 5 минутных интервалах; SDNNindex – среднесуточные значения стандартных отклонений NN в 5 минутных интервалах; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов разностей смежных среднесуточных NN интервалов; pNN50 – процент разницы между смежными NN интервалами, отличающимися более чем на 50 мс. Проводился анализ высокочастотных (High Frequency – HF) и низкочастотных (Low Frequency – LF) компонент.

Всем включенным в исследование женщинами проводилось одномоментное обследование, включающее: сбор анамнеза, определение уровня АД (офисное АД и суточное мониторирование), оценку традиционных кардиоваскулярных факторов риска (курение, дислипидемия, глюкоза плазмы натощак, индекс массы тела, абдоминальное ожирение). Учитывалось также поражение органов мишеней: пульсовое давление, ЭКГ и ЭХОКГ признаки гипертрофии левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, состояние сонных артерий [3].

Статистический анализ материалов проводился при помощи пакета прикладной программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA, 1999). Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова, Lilliefors. В случаях неправильного распределения использовались непараметрические методы статистики. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD), медиан (Me) и интерквартильных интервалов (ИИ). При сравнении двух групп использовался двусторонний тест Student или критерий Mann-Whitney. Связь двух количественных признаков оценивалась путем корреляционного анализа, в том числе с поправкой Спирмена. При коэффициенте корреляции (r) до 0,25 – связь признаков считалась слабой, от 0,25 до 0,75 – умеренной и при r > 0,75 – сильной. Сравнение групп по бинарному признаку проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия Пирсона χ^2 . Определялся 95% доверительный интервал для OR. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели вариабельности сердечного ритма оценивались у больных, страдающих РА в сравнении с контрольной группой, полученные результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, наблюдается статистически значимое снижение показателей вариабельности сердечного ритма у больных с РА по сравнению с контрольной группой, что предполагает несбалансированное симпа-

Таблица 2
Показатели вариабельности сердечного ритма при РА в сравнении с контрольной группой

| Показатели BCP | РА (n=78) | Контроль (n=34) |
|----------------------|-----------|-----------------|
| SDNN, мс | 148,2±1,9 | 158,7±2,1** |
| SDANN, мс | 140,0±2,0 | 149,1±2,0** |
| SDNNin, мс | 50,1±0,5 | 59,0±1,1* |
| RMSSDn, мс | 30,1±0,6 | 36,9±1,9* |
| pNN50% n | 8,9±0,3 | 10,5±0,4** |
| LFP, мс ² | 1020±25 | 1401±59** |
| HFP, мс ² | 342±23 | 408±35* |
| LF/HF | 2,9±0,6 | 3,4±0,8 |

Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

товагусное состояние в условиях хронического воспаления. Значимое снижение SDNN как общего показателя BCP отражает замедление всех долговременных компонент и циркадных ритмов в течение суток при ревматоидном артрите. Снижение показателей RMSSD и pNN50 свидетельствует об изменениях BCP в краткосрочном периоде. Эти показатели не зависят от дневных/ночных вариаций и отражают отклонения в тоне автономной системы, которые преимущественно являются вагусопосредованными. В клиническом плане более убедительным выглядит снижение RMSSD у больных РА и в практическом использовании ему должно быть отдано предпочтение.

В таблице 3 представлены результаты сравнительного анализа вариабельности сердечного ритма при РА в зависимости от активности воспаления.

Таблица 3
Сравнительный анализ показателей BCP при ревматоидном артрите в зависимости от активности воспаления (Me, ИИ)

| Показатели BCP | РА с высокой активностью (DAS 28 > 5,1) n=48 | РА с умеренной активностью (DAS 28 3,2-5,1), n=20 | РА с низкой активностью (DAS 28 < 3,2) n=10 |
|----------------------|--|---|--|
| SDNN, мс | 141,8 (138,5; 149,0) | 146,9 (144,0; 153,2) | 159,7 (157,4; 160,2) 1-3 (p=0,015), 2-3 (p=0,052) |
| SDANN, мс | 140,9 (139,6; 145,1) | 141,1 (139,0; 146,1) | 148,9 (146,8; 152,6) 1-3 (p=0,031), 2-3 (p=0,062) |
| SDNNin, мс | 49,1 (48,7; 49,5) | 51,5 (49,5; 53,2) | 59,8 (57,1; 60,0) 1-3 (p=0,017), 2-3 (p=0,50) |
| RMSSDn, мс | 30,2 (29,5; 31,0) | 32,0 (31,0; 35,6) | 35,9 (32,5; 36,1) 1-3 (p=0,12) 2-3 (p=0,065) |
| pNN50% n | 8,7 (8,0; 9,2) | 9,0 (8,5; 9,5) | 10,9 (9,5; 11,0) 1-3 (p=0,22) 2-3 (p=0,14) |
| LFP, мс ² | 1019 (1000; 1135) | 1225 (1132; 1296) | 1426 (1294; 1520) 1-3 (p=0,010) 2-3 (p=0,050) |
| HFP, мс ² | 341 (318; 364) | 352 (335; 389) | 415 (399; 425) 1-3 (p=0,10) 2-3 (p=0,24) |
| LF/HF | 2,9 (2,4; 3,1) | 3,0 (2,7; 3,4) | 3,6 (2,9; 4,3) 1-3 (p=0,20) 2-3 (p=0,54) |

Примечания: *p по Mann-Whitney.

Как видно из таблицы, показатели вариабельности сердечного ритма значительно снижены в группе больных с высокой активностью РА. При этом не получено статистически значимых различий между группой больных с умеренной и низкой активностью воспаления по DAS 28. Полученные данные могут свидетельствовать об изменении параметров оптимальных адаптационных реакций у больных, страдающих РА, в условиях высокой клинико-лабораторной активности.

Корреляционный анализ показателей вариабельности сердечного ритма представлен в таблице 4.

Из таблицы видно, прямая корреляционная зависимость показателей вариабельности сердечного ритма установлена со скоростью клубочковой фильтрации, обратная связь – с индексом миокарда левого желудочка и активностью ревматоидного артрита по DAS 28. Требуется изучения корреляция BCP с пульсовым давлением как предиктором поражения органов мишеней и внезапной смерти.

Таблица 4

Корреляция вариабельности сердечного ритма с клинико-лабораторными характеристиками при РА (n=78)

| Признак-1 | Признак-2 | r | p |
|--|------------|-------|-------|
| Активность ревматоидного артрита по DAS 28 | SDNN, мс | -0,28 | 0,007 |
| | SDANN, мс | -0,20 | 0,005 |
| | SDNNin, мс | -0,19 | 0,033 |
| | RMSSDn, мс | -0,20 | 0,006 |
| | pNN50% n | -0,18 | 0,015 |
| Сердечно-сосудистый риск по SCORE, % | SDNN, мс | 0,17 | 0,072 |
| | SDANN, мс | 0,12 | 0,090 |
| | SDNNin, мс | -0,10 | 0,061 |
| | RMSSDn, мс | -0,11 | 0,070 |
| | pNN50% n | 0,10 | 0,061 |
| Скорость клубочковой фильтрации по СКД EPI, мл/мин | SDNN, мс | 0,28 | 0,008 |
| | SDANN, мс | 0,18 | 0,024 |
| | SDNNin, мс | 0,16 | 0,031 |
| | RMSSDn, мс | 0,12 | 0,081 |
| | pNN50% n | 0,15 | 0,063 |
| Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² | SDNN, мс | -0,18 | 0,023 |
| | SDANN, мс | -0,20 | 0,006 |
| | SDNNin, мс | -0,23 | 0,000 |
| | RMSSDn, мс | -0,18 | 0,013 |
| | pNN50% n | -0,16 | 0,058 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | SDNN, мс | 0,12 | 0,062 |
| | SDANN, мс | 0,10 | 0,082 |
| | SDNNin, мс | -0,1 | 0,120 |
| | RMSSDn, мс | -0,09 | 0,091 |
| | pNN50% n | 0,15 | 0,132 |
| Суммарная доза глюкокортикоидов, г | SDNN, мс | 0,14 | 0,085 |
| | SDANN, мс | 0,17 | 0,051 |
| | SDNNin, мс | 0,13 | 0,052 |
| | RMSSDn, мс | 0,15 | 0,150 |
| | pNN50% n | 0,15 | 0,095 |
| Пульсовое давление-24 (среднесуточное), мм рт.ст. | SDNN, мс | 0,33 | 0,000 |
| | SDANN, мс | 0,51 | 0,000 |
| | SDNNin, мс | -0,28 | 0,000 |
| | RMSSDn, мс | -0,29 | 0,000 |
| | pNN50% n | -0,19 | 0,045 |
| Продолжительность РА, годы | SDNN, мс | 0,13 | 0,054 |
| | SDANN, мс | 0,15 | 0,082 |
| | SDNNin, мс | -0,19 | 0,053 |
| | RMSSDn, мс | -0,18 | 0,055 |
| | pNN50% n | 0,12 | 0,063 |

мированных по возрасту и частоте сердечных сокращений, у женщин с ревматоидным артритом и женщин без ревматических заболеваний // Рациональная фармакология в кардиологии. – 2013. – Т. 9. №2. – С.127-132.

5. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях // Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.678-702.

6. Храмова Н.А., Земляничкина Н.В., Трухина Е.В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии при ревматоидном артрите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – №7. – С.42-44.

7. Goldberg R.J., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study // Arch Intern Med. – 1996. – Vol. 156. – P.505-510.

8. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V., et al. Cardiovascular

Таким образом, анализ вариабельности сердечного ритма у больных РА подтверждает важную роль болезнь-ассоциированных факторов в развитии кардиальной автономной дисфункции. Отмечено статистически значимое снижение параметров ВРС при ревматоидном артрите в условиях высокой активности воспаления и по сравнению с контрольной группой. Эффективная противовоспалительная терапия может приводить к значимому улучшению показателей ВРС, и как следствие, снижению общего сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 11.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Д.А., Платонова А.А. Клиническое значение показателей вариабельности сердечного ритма (по данным 5-минутных и 24-часовых записей ЭКГ) у больных ревматоидным артритом // Рациональная фармакология в кардиологии. – 2009. – №1. – С.77-82.

2. Национальное руководство. Ревматология. / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 737 с.

3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. №6. Прил. 2. – 28 с.

4. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н. и др. Сравнение показателей вариабельности ритма сердца, нор-

disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33. – P.2167-2172.

9. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P.325-331.

10. Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V., et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease // J Intern Med. – 2006. – Vol. 260. №4. – P.377-387.

11. Tapanainen J.M., Thomsen P.E., Kober L., et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P.347-352.

REFERENCES

1. Anichkov D.A., Platonova A.A. The clinical significance of heart rate variability (according to the 5-minute and 24-hour ECG recordings) in patients with rheumatoid arthritis // Ratsionalnaya Farmacoterapia v Kardiologii. – 2009. – №1. – P.77-82. (in Russian)

2. National leadership. Rheumatology / Eds. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. – 737 p. (in Russian)

3. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension // Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika. – 2008. – Vol. 7. №6. Suppl. 2. – P.2-4. (in Russian)

4. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N., et al. Comparison of heart rate variability, normalized by age and heart rate in women with rheumatoid arthritis and women without rheumatic diseases // Ratsionalnaya Farmacoterapia v Kardiologii. – 2013. – Vol. 9. №2. – P.127-132. (in Russian)

5. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Atherosclerosis

in rheumatic diseases. // Rheumatology: clinical recommendations / Eds. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – P.678-702. (in Russian)

6. Hramtsova N.A., Zemlyanichkina N.V., Trukhina E.V. Risk factors of cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2007. – №7. – P.42-44. (in Russian)

7. Goldberg R.J., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study // Arch Intern Med. – 1996. – Vol. 156. – P.505-510.

8. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V., et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33. – P.2167-2172.

9. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk

management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P.325-331.

10. *Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V., et al.* C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects

with no apparent heart disease // *J Intern Med.* – 2006. – Vol. 260. №4. – P.377-387.

11. *Tapanainen J.M., Thomsen P.E., Kober L., et al.* Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P.347-352.

Информация об авторах:

Баканач Екатерина Владимировна – врач функциональной диагностики, 664079, г. Иркутск, ул. Боткина, 10;
Храмцова Наталья Анатольевна – заведующий консультативным отделом, профессор кафедры терапии, 664047,
г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, e-mail: khramtsova_na@mail.ru.

Information About the Authors:

Bakanach Ekaterina Vladimirovna – doctor of functional diagnostics, 10 Botkina Street, 664049, Irkutsk, Russia;
Hramtsova Natalja Anatolyevna – manager of consultative department, professor of therapy, 109 Baikalskaya Street, 664047,
Irkutsk, Russia, e-mail: khramtsova_na@mail.ru

© ИВАНОВА А.В., ГОЛОМИДОВ А.В., БЕССОНОВА О.В., ЧЕРНЫХ А.А., ГРИГОРЬЕВ Е.В. – 2015

УДК 616.1-073.759-053.31

МОНИТОРИНГ ГЕМОДИНАМИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Анна Валерьевна Иванова^{1,2,3}, Александр Владимирович Голомидов², Оксана Владимировна Бессонова²,
Артем Александрович Черных², Евгений Валерьевич Григорьев^{1,3}

(¹Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ, восстановительной медицины, анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.П. Ардашев; ²Детская городская клиническая больница № 5, г. Кемерово, директор – д.м.н. М.И. Ликстанов, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, зав. – к.м.н. А.В. Голомидов; ³НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор – д.м.н. проф. О.Л. Барабараш)

Резюме. Целью исследования являлась ранняя диагностика гемодинамических нарушений (ГН) на основании изменений параметров внутрисердечной гемодинамики и регионарного кровотока у новорожденных в критическом состоянии. Было обследовано 30 пациентов, которые поступили в отделение реанимации новорожденных в возрасте 19,5±2,1 часа. В зависимости от исходных ГН были сформированы две группы: 1-я – новорожденные, которые на момент поступления получали дофамин; 2-я – дети без кардиотонической терапии (КТ), но имели нарушения внутрисердечной и/или регионарной гемодинамики, выявленные при ультразвуковом исследовании. Всем пациентам проводили эхокардиографию, доплерографию переднемозговой (ПМА), верхнебрыжеечной (ВБА) и почечных артериях (ПА) в момент поступления и далее на 3-й и 7-й дни жизни. Несмотря на удовлетворительные показатели гемодинамики, у 40% детей из этой группы сохранялись низкий уровень сердечного индекса (СИ) и признаки гипоперфузии головного мозга и почек (индекс резистентности в артериях $\geq 0,8$). При поступлении показатели СИ во 2-ой группе были ниже нормы у 90% новорожденных. Нарушения кровотока в ПМА регистрировались в обеих группах, во 2-ой статистически значимо чаще ($p=0,04$). Выявлялась корреляционная связь между уровнем СИ и мозговым кровотоком $r=0,63$ ($p<0,0002$): при снижении СИ ниже $3,0 \text{ л/мин}^* \text{ м}^2$ регистрируется гипоперфузия головного мозга. В первые сутки от момента поступления 6 детям из 2-ой группы потребовалась КТ. При первичном обследовании у этих пациентов СИ был $\leq 3,0 \text{ л/мин}^* \text{ м}^2$, а также зарегистрировано артериовенозное шунтирование в почках. Сочетание этих признаков может являться ранним диагностическим критерием клинических проявлений ГН.

Ключевые слова: новорожденные, мониторинг, гемодинамика, сердечный индекс, индекс резистентности.

MONITORING OF HEMODYNAMICS WITH THE USE OF ULTRASONIC METHODS IN NEWBORNS IN CRITICAL STATE

A. V. Ivanova^{1,2,3}, A. V. Golomidov², O. V. Bessonova², A. A. Chernykh², E. V. Grigor'ev^{1,3}

(¹Kemerovo State Medical Academy; ²Children's City Clinical Hospital № 5, Kemerovo; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia)

Summary. The aim of the study was the early diagnosis of hemodynamic disturbances (HD) based on changes in the parameters of intracardiac hemodynamics and regional blood flow in newborns in critical condition. We examined 30 patients who were admitted to the neonatal intensive care unit at the age of 19,5±2,1 hours. Depending on availability of HD they were divided into two groups: 1st – newborns who, at the time of admittance received dopamine; 2nd – children without cardiotoxic therapy (CT), but had disturbances of intracardiac and/or regional hemodynamics detected with an ultrasound. All patients underwent echocardiography, Doppler blood flow in the anterior cerebral artery (ACA), superior mesenteric artery (SMA), and renal artery (RA) at the time of admittance and then on the 3rd and 7th days of life. Despite satisfactory hemodynamic parameters in 40% of children in this group low level of cardiac index (CI) and signs of hypoperfusion of the brain and kidney (resistive index in the arteries $\geq 0,8$) remained. In admission to the Department the indices of CI in the second group were below normal in 90% of newborns. Impaired blood flow velocity in the ACA was recorded in both groups, in the second – significantly more often ($p=0,04$). Reveals a correlation between the level of CI and cerebral blood flow $r=0,63$ ($p<0,0002$): with a decrease of CI below $3,0 \text{ L/min/m}^2$ hypoperfusion brain was registered. In the first day of the admission 6 children from the second group required CT. In initial evaluation these patients had $CI \leq 3,0 \text{ L/min/m}^2$, as well as registered arteriovenous shunt in the kidney. The combination of these symptoms may be an early diagnostic criterion of clinical manifestations of HD.

Key words: newborns, monitoring, hemodynamics, cardiac index, resistance index.

Основной причиной летальных исходов у новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии является полиорганный недостаток (ПОН) [1]. Ведущую роль в развитии ПОН играют гемодинамические факторы, поэтому мониторинг гемодинамики и транспорта кислорода является одним из ключевых методов профилактики и цель-ориентированного ведения новорожденного в критическом состоянии [3].

Стандартный мониторинг гемодинамики включает возможность контроля среднего АД инвазивным или неинвазивным методом. У реанимационных пациентов педиатрического профиля трудно ориентироваться на данный показатель, так как снижение среднего АД является поздним симптомом шока, и не дает информации о степени органических нарушений и тканевой перфузии, так как нет установленной границы АД у младенцев, при которой наблюдается критическая гипоперфузия [7,11,12].

В настоящее время в неонатальной реанимационной практике увеличивается число работ по использованию метода эхокардиографии (ЭхоКГ) для мониторинга гемодинамики у пациентов без наличия врожденных пороков сердца, однако авторы чаще ориентируются на ограниченное количество параметров (фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ)) [2,6]. Данный набор измеряемых показателей не позволяет в полной мере оценить нарушения гемодинамики и прогнозировать ухудшение состояния новорожденного, а интерпретация полученных данных затруднена значительными индивидуальными колебаниями [6].

Для интерпретации гемодинамических нарушений также необходимо учитывать регионарное кровообращение, оценка которого возможна при ультразвуковом исследовании. С помощью доплерографии можно выявить гипоперфузию внутренних органов, определяя стандартные количественные показатели артериального кровотока. Этот метод активно используется для исследования изолированных нарушений ренального, церебрального и мезентериального кровотоков [4,9]. Тогда как для понимания нарушений при ПОН необходимо анализировать совокупность параметров центральной и регионарной гемодинамики.

Цель исследования: определить возможность ранней диагностики гемодинамических нарушений с помощью ультразвукового метода на основании изменений параметров внутрисердечной гемодинамики и регионарного кровотока у новорожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы

В период с января по июнь 2013 года на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской городской клинической больницы № 5 г. Кемерово проведено исследование, в которое были включены 30 новорожденных с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), поступавшие в первые трое суток жизни. Средний возраст детей при поступлении составил $19,5 \pm 2,1$ часа. Исследование проводили в момент поступления в отделение, далее ежедневно до 7-х суток жизни. Всем детям оценивалась внутрисердечная и регионарная гемодинамика ультразвуковым методом по стандартной методике в В-, М- и доплеровских режимах (импульсно-волновом, непрерывно-волновом и цветовом) на ультразвуковом приборе Logiq Book XR (China), который оборудован мультисекторным микроконвексным датчиком, с диапазоном частот 4-10 МГц. Обязательным условием проведения ЭХО-КГ явилось «спокойное» состояние ребенка для получения более значимых результатов.

Определяли:

1. анатомические показатели сердца: конечно-систолический и конечно-диастолический диаметры полости левого желудочка (КСР и КДР), диаметр левого предсердия (ЛП) и восходящей аорты (Ао), диаметр правого желудочка (ПЖ);

2. сократительную способность миокарда: ФВ левого желудочка, процент переднезаднего укорочения левого желудочка в систолу (ФУ),

3. состояние гемодинамики: объем левого желудочка в систолу и диастолу (КСО и КДО), УО;

4. вычисляли минутный объем кровообращения (МОК) и СИ по стандартным формулам.

Регионарный кровоток исследовали в передней мозговой артерии (ПМА), верхней брыжечной артерии (ВБА), чревном стволе (ЧС), а также в правой и левой магистральных почечных артериях (пПА и лПА). Определяли пиковую максимальную систолическую скорость артериального потока, конечную диастолическую скорость потока и индекс резистентности (ИР). Признаками нарушения органического кровотока (гипоперфузия органа), считали $ИР \geq 0,8$.

Тяжесть состояния оценивалась по шкалам Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD) и Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) [8,10].

В зависимости от исходных гемодинамических нарушений, для данного исследования были сформированы две группы. В первую группу (10 детей) вошли новорожденные, которые на момент поступления получали дофамин в дозе 5 мкг/кг/мин. Кардиотоническая терапия (КТ) была назначена на этапе родильного дома, так как уровень среднего АД у этих новорожденных был ниже нормативных значений для определенного гестационного возраста. Эти дети были рождены при сроке гестации от 29,5 до 40 недель и имели массу тела при рождении от 1500 до 3120 г. Тяжесть состояния по шкале NEOMOD составляла 4-6 баллов, по шкале NTISS – 18-25 баллов.

Во вторую группу были включены 20 новорожденных, которые не нуждались в КТ, так как у них не было клинических проявлений нарушения гемодинамики, но имели изменения внутрисердечной гемодинамики и/или признаки гипоперфузии головного мозга, почек, кишечника, выявленные при ультразвуковом исследовании. Гестационный возраст этих новорожденных был от 26,5 до 39 недель и масса тела при рождении – от 990 до 3870 г, оценка по шкале NEOMOD составляла 2-5 балла, по шкале NTISS – 16-24 баллов.

Распределение по нозологическим формам патологии в обеих группах не имело выраженных различий: респираторный дистресс-синдром новорожденных в первой группе имели 4 (40%), во второй – 16 (80%) детей, внутриутробная пневмония была у 4 (40%) и 4 (20%) детей соответственно, тяжелую асфиксию при рождении имели 2 (20%) ребенка в первой группе.

Критерии исключения: новорожденные с врожденными пороками развития (включая врожденные пороки сердца), хирургической патологией, а так же с генетическими и хромосомными аномалиями.

Представленное исследование проводилось с учетом требований этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Дизайн исследования был одобрен комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России (протокол №125/к от 25.12.2013). Обязательным условием было наличие информированного согласия обоих родителей на участие в проводимом исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета компьютерных программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft < USA, 1999). Нормальность распределения признака определялась с помощью теста Шапиро-Уилка. В связи с тем, что признаки не имели нормального распределения, для каждого признака вычислялись медиана и интерквартильный размах. Статистическая значимость различия признаков

в сравниваемых группах определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Корреляционный анализ признаков проводился непараметрическим методом Спирмена. Статистическая значимость полученных результатов принималась при вероятности ошибки не более 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Распределение детей по гестационному возрасту, массе тела при рождении в обеих группах были сходными и не имели значимых отличий ($p > 0,05$). При поступлении в отделение у всех исследованных новорожденных отмечалась ПОН. Новорожденные первой группы имели статистически значимую высокую оценку по шкалам NEOMOD и NTISS ($p < 0,05$), что свидетельствует о более тяжелом состоянии этих детей в сравнении со второй группой.

При оценке показателей гемодинамики на момент поступления значимые различия были получены только по величине среднего АД (табл. 1), у детей из первой группы оно было статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели гемодинамики при поступлении

| Показатели | Группы больных | | p |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | 1-я группа (n=10) | 2-я группа (n=20) | |
| Среднее АД, мм рт.ст. | 51,6 (42-63) | 38 (34-46) | 0,015 |
| ФВ, % | 67,4 (67-71) | 67,5 (66-70) | 0,074 |
| ФУ, % | 34,6 (34-37) | 34,5 (33-36) | 0,065 |
| СИ, л/мин*м ² | 3,3 (2,8-3,7) | 2,65 (2,1-3,0) | 0,093 |

СИ не имел статистически значимых отличий между группами, но его уровень во второй группе был ниже нормы (норма 3,0-5,5 л/мин*м²) и составил 2,6±0,2 л/мин*м². СИ является высокочувствительным (83,3%) показателем для прогнозирования наступления летального исхода [3]. Если поддерживать СИ выше 2,94 л/мин*м², то вероятность выживания больных превысит 87%.

По величине СИ был определен тип гемодинамики. В первой группе преобладал эукинетический вариант (СИ 3,1-4,6 л/мин*м²) – 6 (60%) новорожденных, тогда как во второй группе у большинства – 18 (90%) наблюдались низкие показатели СИ (менее 3,1 л/мин*м²). У здоровых новорожденных в первые трое суток должен преобладать гиперкинетический тип гемодинамики (СИ более 4,6 л/мин*м²) из-за высокой «преднагрузки». Адекватное растяжение ЛЖ в диастолу объемом притекающей крови обеспечивает необходимые объемы кровообращения, тем самым поддерживая периферическое сосудистое сопротивление. В условиях сниженной «преднагрузки», которая наблюдается при гипокинетическом варианте, поддержание АД достигается регуляцией сосудистого тонуса, повышением сосудистого сопротивления [2].

Нарушения центральной гемодинамики ведут к изменению органного кровотока. Отражением этих изменений являются резистивные показатели. ИР является углозависимым, а, следовательно, более стабильным показателем. Поэтому ему придается большое значение при оценке регионарного кровотока [4].

Таблица 2

Показатели органного кровотока (ИР) при поступлении

| Показатели | Группы больных | | p |
|------------|-------------------|-------------------|------|
| | 1-я группа (n=10) | 2-я группа (n=20) | |
| ПМА | 0,76 (0,59-1,0) | 0,83 (0,55-1,0) | 0,04 |
| ВБА | 0,71 (0,7-0,73) | 0,82 (0,69-1,0) | 0,12 |
| Ппа | 0,7 (0,67-0,7) | 0,72 (0,65-0,8) | 0,94 |
| Лпа | 0,73 (0,67-0,69) | 0,75 (0,6-0,81) | 0,32 |

Нарушения органного кровотока регистрировались в ПМА в обеих группах, во второй группе ИР были статистически значимо выше (табл. 2).

Были выявлены обратные корреляционные связи между показателями СИ и ИР в ПМА $r=0,63$ ($p < 0,0002$), что связано с отсутствием ауторегуляции у новорожденных [5]. Признаки гипоперфузии почек регистрировались у 40% новорожденных в первой и во второй группе. Нарушение кровотока в ВБА было отмечено только во 2 группе у 8 (57%) новорожденных.

Таким образом, у 40% детей первой группы, несмотря на проводимую КТ, на момент поступления сохранялись гемодинамические нарушения в виде низкого уровня СИ и гипоперфузии головного мозга и почек, выявленные при ультразвуковом исследовании на фоне стабильных и удовлетворительных клинических гемодинамических показателей. Возможно, что данные изменения связаны с гиповолемией и этой группе детей, вероятно, было нужно увеличить объем инфузионной терапии.

В первые сутки от момента поступления в отделение 6 новорожденным из второй группы с учетом клинических проявлений нарушения гемодинамики (снижение среднего АД ниже нормативных показателей для определенного гестационного возраста) была назначена КТ (табл. 3).

Дети, потребовавшие назначения КТ, в первые сутки жизни имели статистически значимо более тяжелое состояние ($p=0,001$) в сравнении с группой детей, которым не потребовалась КТ. При оценке показателей гемодинамики отмечались более низкие показатели АД и СИ без статистически значимой разницы между группами. В то же время ИР в почечных артериях были статистически значимо ниже ($p=0,0005$) в группе детей, которым потребовалась КТ. Данные изменения можно расценивать как ухудшение ренальной гемодинамики

Таблица 3

Сравнительная характеристика 2 группы на момент поступления

| Признаки | Группа 2 | | p |
|--------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| | потребовалась КТ (n=6) | остались без КТ (n=14) | |
| Срок гестации, недели | 34 (29-38,5) | 30 (27-32) | 0,26 |
| Масса тела, г | 1930 (1300-3400) | 1460 (1090-1800) | 0,2 |
| NEOMOD | 5 (3-5) | 2 (2-3) | 0,001 |
| NTISS | 22 (21-24) | 19 (18-20) | 0,008 |
| Среднее АД, мм рт.ст. | 36 (28-47) | 40 (34-46) | 0,77 |
| ФВ, % | 67 (63-70) | 68 (66-73) | 0,65 |
| ФУ, % | 34 (31-36) | 35 (33-38) | 0,65 |
| СИ, л/мин*м ² | 2,6 (1,73-3,0) | 2,7 (2,1-3,1) | 0,53 |
| ПМА | 1,0 (0,4-1,0) | 1,0 (0,55-1,0) | 0,89 |
| ВБА | 0,8 (0,69-1,0) | 1,0 (0,58-1,0) | 0,89 |
| пПА | 0,59 (0,57-0,65) | 0,77 (0,68-0,86) | 0,0005 |
| лПА | 0,53 (0,52-0,6) | 0,8 (0,76-0,92) | 0,0005 |

и связаны с включением механизма артериовенозного шунтирования крови на уровне юкстамедуллярных нефронов [4]. Для подтверждения данного механизма дополнительно необходима оценка скоростных показателей артериального ренального кровотока и сосудистого рисунка при цветовом доплеровском сканировании.

Ретроспективно оценивая показатели этой группы можно предположить, что сочетание низкого показателя СИ и наличие артериовенозного шунтирования крови в почках может являться прогностическим признаком клинических проявлений гемодинамических нарушений.

Учитывая, что эти дети стали получать КТ, они были переведены из второй группы в первую. Во вновь сформированных группах показатели гемодинамики оценивались на 3-е и 7-е сутки жизни (табл. 4).

Динамическое наблюдение в группах выявило, что на третьи сутки жизни все новорожденные находились на ИВЛ. В первой группе КТ получали 12 (75%) детей в дозе 3,5-15 мг/кг/мин.

Показатели ФВ, ФУ были в пределах нормы и не име-

Показатели гемодинамики в группах на 3-е и 7-е сутки жизни

| Показатели | 3-е сутки жизни | | 7-е сутки жизни | |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1-я группа (n=16) | 2-я группа (n=14) | 1-я группа (n=16) | 2-я группа (n=14) |
| Среднее АД, мм рт.ст. | 51,5 (45-57)* | 41,5 (40-44)* | 58,5 (45-64) * | 45 (41-58) * |
| СИ, л/мин*м ² | 3,3 (3,0-3,6) | 3,3 (2,8-3,5) | 3,25 (2,9-3,7) | 3,7 (2,6-4,3) |
| ФВ, % | 72 (67-74,5) | 70,5 (66-75) | 73,5 (70,5-76,5) | 74 (68-76) |
| ФУ, % | 38 (34,5-40,5) | 37 (33-40) | 39 (36-41,5) | 39 (34-41) |
| ПМА | 0,57 (0,51-0,62)* | 0,74 (0,68-1,0)* | 0,64 (0,63-0,64)* | 0,72 (0,68-0,82)* |
| ВБА | 0,72 (0,68-0,75) | 0,72 (0,63-0,75) | 0,74 (0,57-0,67) | 0,75 (0,72-0,77) |
| пПА | 0,59 (0,52-0,65)* | 0,75 (0,71-0,8)* | 0,7 (0,66-0,74) | 0,7 (0,65-0,75) |
| лПА | 0,61 (0,51-0,7)* | 0,80 (0,73-1,0)* | 0,74 (0,67-0,78) | 0,75 (0,66-0,79) |

Примечание: * статистически значимое отличие $p < 0,05$.

ли различий. Снижение уровня СИ было зарегистрировано в первой группе у 4 (25%) новорожденных, во второй – у 4 (28,4%). Сохранились различия по уровню среднего АД. В группе детей, получавших КТ, среднее АД было статистически значимо выше по сравнению с группой детей, не получавших КТ. Также отмечалась значительная разница регионарных кровотоков в ПМА и почечных артериях. В первой группе нарушения кровотока в ПМА выявлено у 2 (12,5%) детей, ИР в почках были в пределах нормы. У детей второй группы ИР в сосудах оставались высокими в ПМА и почечных артериях у 4 (28,5%) новорожденных, что свидетельствовало о сохраняющейся церебральной и почечной гипоперфузии. Возможно, более быстрое восстановление органного кровотока в первой группе связано с фармакодинамикой дофамина, который снижает сопротивление в сосудах.

На седьмые сутки жизни не было статистически значимой разницы между группами в оценке тяжести состояния по шкале NEOMOD ($p > 0,05$). В респираторной поддержке нуждались 8 (50%) новорожденных в первой группе и 6 (42,8%) – во второй. Частичное парентеральное питание сохранялось у 12 (75%) и 10 (71%) новорожденных соответственно. Дофамин получали два ребенка в дозе 7,5 мкг/кг/мин. В обеих группах показатели АД, СИ, ФВ, ФУ были в пределах нормы, сохранялся

статистически значимо более высокий уровень АД в первой группе ($p = 0,01$). ИР во всех исследуемых сосудах имели нормальные значения, но ИР ПМА во второй группе были значимо выше ($p = 0,01$). Итак, ИР отражает состояние регионарного кровообращения на момент исследования и не зависит от тяжести и ранних исходов органических поражений, и требует динамического наблюдения во время проведения медикаментозной терапии [5].

Таким образом, у новорожденных в критическом состоянии в 40% случаях при нормальных возрастных показателях АД среднего диагностируются нарушения внутрисердечной и регионарной гемодинамики. Ультразвуковые признаки нарушений гемодинамики выявлялись в более ранние сроки до появления неконтролируемой артериальной гипотонии: сочетание показателя СИ менее 3,0 л/мин*м² и наличие артериовенозного шунтирования крови в почках может являться признаком ранней диагностики клинических проявлений гемодинамических нарушений. У новорожденных в критическом состоянии выявлена корреляционная связь между уровнем СИ и мозговым кровотоком: при снижении СИ ниже 3,0 л/мин*м² регистрируется гипоперфузия головного мозга.

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: 16.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснова К.В. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С.11-14.
2. Кондратьева М.В., Романюк Ф.П. Состояние центральной гемодинамики у здоровых новорожденных детей и перенесших гипоксию // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер.11. Медицина – 2008. – №4. – С.181-189.
3. Миночкин П.И., Волосников Д.К., Киреева Г.Н. Неинвазивный мониторинг гемодинамики у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №3. – С.12-16.
4. Ольхова Е.Б. Эхографические варианты нарушений ренальной гемодинамики у новорожденных // Радиология-Практика. – 2012. – №2. – С.53-67.
5. Сугак А.Б., Яцык Г.В., Дворяковский И.В., Добровольский А.Э. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1. №1. – С.50-54.
6. Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. ЭКГ-параметры и состояние гемодинамики у недоношенных новорожденных с раз-

личным сроком гестации // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С.435-439.

7. Dammann O., Allred E.N., Kuban K.C. Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants // Dev Med Child Neurol. – 2002. – Vol. 44. – P.82-90.

8. Gray J.E., Ricahardson D.K., McCormick M.C., et al. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90. – P.561-567.

9. Ilves P., Lintrop M., Talvik I., et al. Developmental changes in cerebral and visceral blood flow velocity in healthy neonates and infants // J Ultrasound Med. – 2008. – Vol. 27. – P.199-207.

10. Janota J., Stranak Z., Statecna B. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system // Shock. – 2001. – Vol. 15. №5. – P.348-352.

11. Kluckow M., Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation // J Pediatr. – 1996. – №129. – P.506-512.

12. Lee J., Rajadurai V.S., Tan K.W. Blood pressure standards for very low birthweight in-fants during the first day of life // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 1999. – №81. – P.168-170.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Nurmagambetova B.K., Pshenisnova K.V. Multiple organ dysfunction syndrome in newborns // Anesteziologya i reanimatologiya. – 2008. – №1. – P.11-14. (in Russian)
2. Kondrat'eva M.V., Romanyuk F.P. Systemic hemodynamics of healthy full-term newborn babies and those who had hypoxia during birth // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seria11. Meditsina. – 2008. – №4. – P.181-189. (in Russian)

3. Minochkin P.I., Volosnikov D.K., Kireeva G.N. Noninvasive hemodynamic monitoring in newborn infants with multiple organ dysfunction // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2012. – №3. – P.12-16. (in Russian)

4. Olchova E.B. Sonography options violations of renal hemodynamics in newborns // Radiologiya-Praktika. – 2012. – №2. – P.53-67. (in Russian)

5. Sugak A.B., Yatsyk G.V., Dvoryakovskiy I.V., Dobrovol'skiy

A.E. The use of Doppler ultrasonography of the cerebral vessels in neonatology // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. – 2002. – Vol. 1. №1. – P.50-54. (in Russian)

6. Tarakanova T.D., Kozireva T.B. ECG values and hemodynamic indices in premature newborns with different duration of gestation terms // *Fundamentalnye issledovaniya*. – 2012. – №8. – P.435-439. (in Russian)

7. Dammann O., Allred E.N., Kuban K.C. Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants // *Dev Med Child Neurol*. – 2002. – Vol. 44. – P.82-90.

8. Gray J.E., Ricahardson D.K., McCormick M.C., et al. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A therapy-based severity-of-illness index // *Pediatrics*. – 1992. – Vol. 90. – P.561-567.

9. Ilves P., Lintrop M., Talvik I., et al. Developmental changes in cerebral and visceral blood flow velocity in healthy neonates and infants // *J Ultrasound Med*. – 2008. – Vol. 27. – P.199-207.

10. Janota J., Stranak Z., Statecna B. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system // *Shock*. – 2001. – Vol. 15. №5. – P.348-352.

11. Kluckow M., Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation // *J Pediatr*. – 1996. – №129. – P.506-512.

12. Lee J., Rajadurai V.S., Tan K.W. Blood pressure standards for very low birthweight in-fants during the first day of life // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 1999. – №81. – P.168-170.

Информация об авторах:

Иванова Анна Валерьевна – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, восстановительной медицины, анестезиологии и реаниматологии, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 21, тел. (3842) 396239, e-mail: anna.oritn@mail.ru; Голомидов Александр Владимирович – к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных; Бессонова Оксана Владимировна – врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных; Черных Артем Александрович – врач отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, к.м.н., доцент; Григорьев Евгений Валерьевич – заместитель директора, заведующий курсом анестезиологии и реанимации, д.м.н., профессор, 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.

Information About the Authors:

Ivanova Anna Valeryevna – postgraduate student of the chair of traumatology, orthopedics and military field surgery, rehabilitation medicine, anesthesiology and critical care medicine, 650056, Kemerovo, Russia, Voroshilov str., 21; Golovidov Alexander Vladimirovich – MD, PhD, manager of neonatal intensive care unit; Bessonova Oksana Vladimirovna – doctor anesthesiologist-resuscitator, neonatal intensive care unit; Chernykh Artem Aleksandrovich – MD, PhD, Associate Prof., doctor anesthesiologist-resuscitator, neonatal intensive care unit; Grigor'ev Evgeny Valeryevich – MD, PhD, DSc, Prof. of the Department of anesthesiology and critical care medicine, 650002, Kemerovo, Russia, Pine Boulevard str., 6

© ЖИГАЛОВА О.В., БАЛАБИНА Н.М. – 2015
УДК 616.72-002: 574.9

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Ольга Владимировна Жигалова, Наталья Михайловна Балабина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, зав. – д.м.н. Н.М. Балабина)

Резюме. Целью нашего исследования являлось определение уровня малонового диальдегида как показателя перекисного окисления и изучение антиоксидантной системы и глутатиона у больных с остеоартрозом. Обследовано 132 больных с различной рентгенологической стадией остеоартроза и 40 человек контрольной группы. Определяли показатели перекисного окисления липидов в плазме, антиоксидантную активность, концентрацию восстановленного глутатиона (GSH). В ходе исследования было выявлено, что при всех рентгенологических стадиях остеоартроза наблюдается усиление процессов перекисного окисления липидов. При второй и третьей рентгенологических стадиях ОА активация процессов ПОЛ сопровождается снижением АОА и уровня восстановленного глутатиона.

Ключевые слова: остеоартроз, глутатион, антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов.

THE STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

O.V. Zhigalova, N.M. Balabina

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The work is devoted to change in Lipid peroxidation and antioxidant activity of blood in patients with osteoarthritis. Aim: to assess the levels of lipid peroxidation (LPO) products of malondialdehyde (MDA) and glutathione system in patients with osteoarthritis. Material and Methods: 132 patients with the various Ro stage of osteoarthritis and 40 controls have been investigated. The level of reduced glutathione (GSH) and antioxidant activity, modification of lipid peroxidation have been defined. Results: The MDA levels in plasma were higher in CP patients as against the values of the controls. The MDA level correlated positively with intensity of pain. Increased GSH concentration and activity of GT were revealed in plasma. In the erythrocytes reduction in GP activity and GSH concentration were determined. Conclusion: In the exacerbation of chronic pancreatitis lipid peroxidation and reduced antioxidant protection have been activated.

Key words: osteoarthritis, glutathione, lipid peroxidation activity.

Проблема эффективного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата является одним из приоритетных направлений медицины. Данная проблема имеет большую социально-экономическую значимость, поскольку остеоартроз является не только самой частой патологией среди заболеваний костно-мышечной системы, но и занимает первое место в структуре при-

чин стойкой утраты трудоспособности среди населения Иркутской области [4,5,11,12].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению механизмов развития остеоартроза (ОА), до сих пор многие вопросы этиопатогенеза этого заболевания остаются до конца не ясными. В последние годы ряд авторов обращают внимание на участие в развитии

ОА активации процессов перекисного окисления липидов [8], сопровождающегося развитием окислительного стресса [13]. Однако остается неизвестным то, как ведет себя антиоксидантная система организма у пациентов с ОА в условиях окислительного стресса в разные рентгенологические стадии этого заболевания.

Одним из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты человека является система глутатиона, для адекватной работы которой необходимо достаточное количество восстановленного глутатиона (GSH). Восстановленный глутатион обладает собственной антиоксидантной активностью и помогает системе глутатиона восстанавливать другие антиоксиданты [3,8]. Однако, работ, посвященных исследованию восстановленного глутатиона у больных с ОА, в литературе нет.

В связи с вышесказанным целью нашей работы явилась оценка перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных остеоартрозом.

Материалы и методы

В условиях поликлиники проведено обследование больных, страдающих остеоартрозом. Все больные были разделены на группы. В первую основную группу вошли 112 больных ОА, проживающих в г. Иркутске, в том числе 87 (77,7%) женщин (средний возраст $46,7 \pm 8,3$ лет) и 25 (22,3%) мужчин (средний возраст $42,7 \pm 7,8$ лет). Больные ОА с I рентгенологической стадией составили 36 (32,1%), II стадией – 46 (41,1%), III стадией – 30 (26,8%) больных. Вторую группу (группа контроля) составили 40 практически здоровых лиц, в том числе: 31 (77,5%) женщины (средний возраст $46,2 \pm 7,8$ лет) и 9 (22,5%) мужчин (средний возраст $42,7 \pm 7,8$ лет).

Обе группы статистически значимо не отличались по возрастно-половому составу, сопутствующей патологии и факторам риска развития остеоартроза. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови таких конечных продуктов перекисного окисления липидов, как малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК) гидроперекисей. При этом концентрацию МДА определяли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Определение содержания диеновых конъюгатов в плазме крови проводили спектрофотометрическим методом В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкарудной (1983) [1]. Общая оценка антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови определялась по методу Г.И. Клебанова и соавт. с применением модельной системы из суспензии желточных липопротеидов куриных яиц [6]. Исследование восстановленного глутатиона (ВГ) проводилось по методике Е. Beutler [9].

Расчет статистических показателей проводился в программе Excel 2007 и Statistica 6.0. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ($Q_1; Q_3$). Оценка значимости межгрупповых различий проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ активности свободнорадикальных процессов у больных показал, что у больных ОА независимо от периода заболевания наблюдалось повышение активности перекисного окисления липидов. Так, среднее содержание ДК у больных ОА составило $26,5 (22,93-31,17)$ (в группе контроля – $8,73 (7,70-9,48)$), $p<0,001$. Средняя концентрация МДА у больных ОА составила $5,66 (4,28-7,08)$ (в группе контроля – $2,99 (2,88-3,16)$), $p<0,001$.

Причем напряженность перекисного окисления

липидов усиливалась параллельно увеличению рентгенологической стадии остеоартроза. Концентрация ДК увеличилась с $20,09 (18,63-22,32)$ мкмоль/мл при I ст. ОА до $33,36 (32,41-35,38)$ мкмоль/мл при III ст. Содержание МДА повысилось с $4,06 (3,95-4,20)$ мкмоль/мл при I ст. до $7,42 (7,16-7,64)$ мкмоль/мл при III ст. ОА. Такое напряжение ПОЛ, может говорить о значении повышения содержания продуктов перекисного окисления липидов в формировании и прогрессировании ОА.

При анализе результатов исследования антиоксидантной системы установлено, что показатель АОА имел разнонаправленное состояние при различных рентгенологических стадиях ОА. Так, при первой рентгенологической стадии показатель АОА был статистически значимо повышен по сравнению с группой контроля ($0,68 (0,38-0,87)$ у.е. ОП против $0,32 (0,30-0,35)$ у.е. ОП у здоровых лиц, $p<0,001$). Однако, у больных ОА, начиная со второй рентгенологической стадии, наблюдалось прогрессивное уменьшение показателей общей антиоксидантной активности по сравнению с контрольной группой больных, с первой рентгенологической стадией (табл. 1). Максимальное снижение АОА наблюдалось у больных ОА с третьей рентгенологической стадией ($0,06 (0,05-0,07)$ у.е. ОП), $p<0,001$.

Таблица 1

Анализ показателей ПОЛ, АОА и восстановленного глутатиона у больных с различными рентгенологическими стадиями ОА (медиана, нижний и верхний квартиль)

| Параметр | I Ro стадия (n=36) | II Ro стадия (n=46) | III Ro стадия (n=30) | Группа контроля (n=40) |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| МДА (мкмоль/мл) | 4,06 (3,95-4,2) | 5,77 (5,45-6,53) | 7,42 (7,16-7,64) | 2,99 (2,88-3,16) |
| p | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | |
| ДК (мкмоль/мл) | 20,09 (18,63-22,52) | 26,82 (25,63-28,82) | 33,36 (32,41-35,38) | 8,73 (7,70-9,48) |
| p | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | |
| АОА (у.е.ОП) | 0,68 (0,38-0,87) | 0,11 (0,09-0,12) | 0,06 (0,05-0,07) | 0,32 (0,30-0,35) |
| p | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | |
| ВГ в эритроцитах (нмоль/мгHb) | 6,91 (6,48-7,66) | 2,44 (1,51-4,55) | 1,59 (1,30-1,81) | 3,41 (2,95-5,32) |
| p | $p<0,001$ | $p<0,001$ | $p<0,001$ | |

Примечание: значение p в сравнении с контрольной группой. Рентгенологическая стадия (Ro).

Уровень восстановленного глутатиона также как и АОА у больных с первой рентгенологической стадией ОА сначала был повышен, а у больных со второй, и особенно с третьей стадией ОА, оказался статистически значимо сниженным по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Таким образом, у больных ОА наблюдается при всех рентгенологических стадиях усиление процессов перекисного окисления липидов, которое на первой рентгенологической стадии ОА сопровождается компенсаторным усилением общей антиоксидативной активности, в том числе активности восстановленного глутатиона, который способствует нейтрализации продуктов ПОЛ. Однако, уже на второй рентгенологической стадии наблюдается истощение системы АОА, в том числе и уменьшение содержания восстановленного глутатиона, который обеспечивает восстановление антиоксидантной активности глутатиона в целом. Очевидно, что содержание восстановленного глутатиона у больных с ОА определяет прогрессирование дегенеративных изменений соединительной ткани, что сопровождается увеличением степени рентгенологических изменений.

У больных с ОА при всех рентгенологических стадиях наблюдается усиление процессов перекисного окисления липидов. Активация процессов ПОЛ у больных с первой рентгенологической стадией ОА сопровождается увеличением общей антиоксидантной активности и содержания восстановленного глутатиона. При второй и третьей рентгенологических стадиях ОА активация процессов ПОЛ сопровождается снижением АОА и уровня восстановленного глутатиона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С.33-36.
2. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. – М.: Медицина, 2005. – С.9-11.
3. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник РАМН. – 2010. – №3. – С.46-53.
4. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 50. №1. – С.97-101.
5. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в г. Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – №7. – С.187-190.
6. Калягин А.Н., Синдыхеева Н.Г., Витвицкая К.Б. Медицинская экспертиза больных с остеоартрозом // Заместитель главного врача. – 2013. – №10. – С.26-39.
7. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. Антиоксидантная активность сыворотки крови // Вестник РАМН. – 1999. – №2. – С.15-22.

8. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55. Вып. 3. – С.255-277.
9. Лесняк О.М. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.176.
10. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – С.5-7.
11. Beutler E. Red cell metabolism a manual of biochemical methods. – Orlando: Grune & Stratton, 1990. – P.131-134.
12. Cicuttini F.M., Wluka A.E., Forbes A., Wolfe R. Comparison of tibial cartilage volume and radiologic grade of the tibiofemoral joint // Arthr. Rheum. – 2003. – Vol. 48. №3. – P.682-688.
13. Chan W.P., Lang P., Stevens M.P., et al. Osteoarthritis of the knee, comparison of radiography, CT and MR imaging to assess extent and severity // Am. J. Roentgenol. – 1991. – Vol. 157. – P.799-806.
14. Gibson J.S., Milner P.I., White R. Oxygen and reactive oxygen species in articular cartilage: modulators of ionic homeostasis // Pflugers Arch. – 2008. – Vol. 455. №4. – P.563-573.

REFERENCES

1. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrometric determination of hydroperoxide lipids in the blood plasma // Laboratornoe delo. – 1983. – №3. – P.33-36. (in Russian)
2. Zborovskaya I.A. Rheumatic diseases and antioxidant system. – Moscow: Medicine, 2005. – P.9-11. (in Russian)
3. Kalinina E.V., Chernov N.N., Aleid R., et al. Current views of antioxidative activity of glutathione and glutathione-dependent enzymes // Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk. – 2010. – №3. – P.46-53. (in Russian)
4. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Ju. Osteoarthritis: problems of clinical picture and diagnosis (the message 1) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2005. – Vol. 50. №1. – P.97-101. (in Russian)
5. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Ju., Goryaev Ju.A. Morbidity dynamics of osteoarthritis in Irkutsk // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdelenia Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk. – 2005. – №7. – P.187-190. (in Russian)
6. Kalyagin A.N., Sindyyheeva N.G., Vitvitskaya K.B. Medical examination of patients with osteoarthritis // Zamestitel Glavnogo Vracha. – 2013. – №10. – P.26-39. (in Russian)
7. Klebanov G.I., Teselkin J.O., Babenkova I.V. The antioxidant activity of blood serum // Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk. – 1999. – №2. – P.15-22. (in Russian)

8. Kulinsky V.I., Kolesnichenko L.S. The glutathione system I. Other enzymes, thiol-disulfide metabolism, inflammation, and immunity, functions // Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry. – 2009. – Vol. 3. №3. – P.211-220. (in Russian)
9. Lesniak O.M. Osteoarthritis. Diagnosis and management of patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. – 176 p. (in Russian)
10. Shanin U.N., Shanin V.U., Zinovev E.V. Antioxidant therapy in clinical practice. – St. Petersburg: Albee-SPb, 2003. – P.5-7. (in Russian)
11. Beutler E. Red cell metabolism a manual of biochemical methods. – Orlando: Grune & Stratton, 1990. – P.131-134.
12. Cicuttini F.M., Wluka A.E., Forbes A., Wolfe R. Comparison of tibial cartilage volume and radiologic grade of the tibiofemoral joint // Arthr. Rheum. – 2003. – Vol. 48. №3. – P.682-688.
13. Chan W.P., Lang P., Stevens M.P., et al. Osteoarthritis of the knee, comparison of radiography, CT and MR imaging to assess extent and severity // Am. J. Roentgenol. – 1991. – Vol. 157. – P.799-806.
14. Gibson J.S., Milner P.I., White R. Oxygen and reactive oxygen species in articular cartilage: modulators of ionic homeostasis // Pflugers Arch. – 2008. – Vol. 455. №4. – P.563-573.

Информация об авторах:

Жигалова Ольга Владимировна – ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, e-mail: Jigalovaov@yandex.ru; Балабина Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, e-mail: bnalya@yandex.ru.

Information About the Authors:

Zhigalova Olga Vladimirovna – Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and general medical practice, Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania str., Irkutsk, 664003, Russia, e-mail: Jigalovaov@yandex.ru; Balabina Natlia Michailovna – MD, PhD, DSc, professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and general medical practice, e-mail: bnalya@yandex.ru

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Вероника Андреевна Сумеркина, Лариса Фёдоровна Телешева, Елена Станиславовна Головнева,
Владислав Сергеевич Чулков, Василий Сергеевич Чулков, Елена Васильевна Ожигина,
Елена Анатольевна Мезенцева, Карина Викторовна Никушкина

(Южно-Уральский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.И. Долгушин, центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. – д.м.н. А.Ю. Савочкина, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, зав. – д.м.н., проф. И.И. Долгушин, кафедра нормальной физиологии, зав. – д.м.н., проф. Ю.М. Захаров, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. С.П. Синицын, НИИ иммунологии, директор – д.м.н., проф. И.И. Долгушин)

Резюме. Изучено содержание цитокинов и адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением. Было обследовано 38 человек с избыточной массой тела и ожирением. Группу сравнения составили 50 человек с нормальной массой тела без признаков метаболического синдрома. У пациентов с ожирением была выявлена гиперинсулинемия. Установлено пятикратное повышение концентрации лептина у пациентов с ожирением по сравнению с группой сравнения и двукратное повышение – по сравнению с пациентами с избыточной массой тела. Уровень адипонектина был снижен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с практически здоровыми лицами. У пациентов с ожирением установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, MCP-1) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, цитокины, адипокины, лептин, адипонектин.

CYTOKINE PROFILE AND ADIPOKINE LEVELS IN YOUNG PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

V.A. Sumerkina, L.F. Telesheva, E.S. Golovneva, V.I.S. Chulkov, V.S. Chulkov,
E.V. Ozhigina, E.A. Mezentseva, K.V. Nikushkina
(South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia)

Summary. In the present study, we examined cytokines profile and adipokine levels in young patients with overweight and obesity. The study included 38 people with overweight and obesity and 50 people with normal body mass index and without metabolic syndrome. Hyperinsulinemia was found in patients with obesity. It was revealed a 5-fold increase of the leptin concentration in obese patients compared to the control group and the 2-fold increase – compared to patients with overweight. Adiponectin level was reduced in patients with overweight and obesity compared to healthy individuals. Patients with obesity had increased serum levels of proinflammatory cytokines (IL-6, MCP-1) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10).

Key words: overweight, obesity, metabolic syndrome, cytokines, adipokines, leptin, adiponectin.

Избыточная масса тела и ожирение являются значимыми факторами риска развития тяжёлой соматической патологии, в первую очередь – сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [1,2,4]. Сочетание абдоминального ожирения с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного и липидного обмена принято объединять в понятие метаболический синдром (МС). Основным патогенетическим звеном формирования МС признают инсулинорезистентность. Другим неоспоримым механизмом развития и прогрессирования МС является дисбаланс адипокинов. Наиболее значимая роль в регуляции метаболизма жировой тканью принадлежит двум адипокинам – адипонектину и лептину. Адипонектин обладает антиатерогенным, антидиабетогенным и противовоспалительным действием. Доказано его протекторное действие в отношении сосудистого эндотелия [16]. Лептин обладает противоположными по отношению к адипонектину свойствами.

До настоящего времени проблема состояния иммунной системы при МС является малоизученной [8]. По современным представлениям ожирение и МС рассматривают в качестве субклинического хронического воспалительного процесса, при котором возможен избыточный синтез провоспалительных и дефицит противовоспалительных цитокинов [5].

Цель работы: изучить содержание цитокинов и адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы

В исследование было включено 38 человек с избы-

точной массой тела и ожирением и 50 человек с нормальной массой тела без признаков МС в возрасте 20-44 года. Исследуемые лица были распределены в 3 группы, сопоставимые по возрасту и полу: 1 группа (n=18) – пациенты с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); 2 группа (n=20) – пациенты с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²); 3 группа (n=50) – пациенты с нормальной массой тела (индекс массы тела < 25 кг/м²) без признаков МС (группа сравнения).

У всех исследуемых лиц в сыворотке крови натошак на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (НТИ, США) определяли концентрацию глюкозы (набор реагентов Ольвекс Диагностикум), методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина (набор реагентов Monobind, США), адипонектина (набор реагентов AssayPro, Чехия), лептина (набор реагентов DBC, Канада). Рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (НОМА = глюкоза натошак, ммоль/л \times инсулин натошак мкМЕ/мл / 22,5). Концентрацию цитокинов: интерлейкина (ИЛ) -1 β , 2, 4, 6, 8, 10, интерферона- α , γ (ИФН- α , γ) и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 типа (MCP-1) определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal Lab (Adaltis, Италия) (наборы реагентов Вектор-Бест, Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7,0 (StatSoftInc., 2006, США). Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона, Манна-Уитни. Результаты представлены в

виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25\%} - Q_{75\%})$. Статистически значимыми считали величины $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Антропометрические показатели и частота компонентов метаболического синдрома в исследуемых группах, $Me (Q_{25\%} - Q_{75\%})$

| Показатель | Группа 1 (ожирение) (n=18) | Группа 2 (избыточная масса тела) (n=20) | Группа 3 (группа сравнения) (n=50) |
|--|----------------------------|---|------------------------------------|
| ИМТ, кг/м ² | 33,6 (31,1-37,2) | 27,9 (26,1-29,0) | 21,1 (19,8-23,4) |
| Окружность талии, см | 104 (98-114) | 98 (84-102) | 74 (68-78) |
| Наличие артериальной гипертензии, чел. (%) | 15 (83%) | 11 (55%) | - |
| Наличие дислиппротеинемии, чел. (%) | 15 (83%) | 10 (50%) | - |
| Наличие гипергликемии, чел. (%) | 6 (33%) | 0 | - |

У пациентов с ожирением МС и его компоненты были обнаружены чаще, чем у пациентов с избыточной массой тела. Количество пациентов с МС в группе 1 составило 89%, а в группе 2 – 50%.

Показатели углеводного обмена и содержания адипокинов приведены в таблице 2.

Концентрация глюкозы у пациентов с ожирением статистически значимо превышала таковую у пациентов с избыточной массой тела и группы сравнения. У пациентов с ожирением была выявлена гиперинсулинемия (уровень инсулина при ожирении в 1,7 раз превышал данный показатель по сравнению с пациентами 2 и 3 группы). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR при ожирении оказался в 2 раза выше, чем у пациентов с избытком массы тела и практически здоровых лиц. Инсулинорезистентность по мнению большинства исследователей является основным патогенетическим механизмом формирования МС. Нами не об-

Показатели углеводного обмена и содержание адипокинов в исследуемых группах, $Me (Q_{25\%} - Q_{75\%})$

| Показатель | Группа 1 (ожирение) (n=18) | Группа 2 (избыточная масса тела) (n=20) | Группа 3 (группа сравнения) (n=50) |
|----------------------|----------------------------|---|------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | 5,8 (5,3-6,3)* | 5,3 (4,9-5,6) | 5,0 (4,6-5,3) |
| Инсулин, мкМЕ/мл | 16,7 (10,3-20,4)* | 10,1 (8,6-10,3) | 9,8 (7,1-11,6) |
| НОМА-IR | 4,3 (3,3-5,8)* | 2,2 (1,9-2,5) | 2,1 (1,6-2,7) |
| Лептин, нг/мл | 46,9 (29,8-60,9)* | 21,0 (17,8-23,0)* | 9,1 (8,1-10,8) |
| Адипонектин, мкг/мл | 6,9 (4,6-9,6)** | 5,7 (4,5-8,6)** | 8,9 (7,1-11,4) |
| Лептин / адипонектин | 6,5 (4,0-9,7)* | 3,8 (2,9-4,5)* | 1,0 (0,5-1,4) |

Примечание: * $p_{1,2} < 0,05$; ** $p_{1,3} < 0,05$; *** $p_{1,2} < 0,05$.

наружено значимых отличий в показателях углеводного обмена у лиц с избытком массы тела и практически здоровых лиц, несмотря на то, что у 50% пациентов группы 2 был диагностирован МС. Вероятно, требуется поиск новых маркеров инсулинорезистентности у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и МС.

В нашей работе выявлено 5-кратное повышение концентрации лептина у пациентов с ожирением относительно группы сравнения и 2-кратное – с пациентами с избыточной массой тела. Уровень адипонектина был снижен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с пациентами группы 3. Соотношение лептин/адипонектин у пациентов с ожирением было выше, чем у лиц с избыточной массой тела и нормальной массой тела; при избыточной массе тела – статистически значимо выше, чем в группе сравнения.

Дисбаланс адипокинов может являться индуктором

воспалительного процесса, которому, в свою очередь, отводят важную роль в развитии расстройств, ассоциированных с ожирением [13].

Цитокиновый профиль крови в исследуемых группах представлен в таблице 3.

У пациентов с ожирением было установлено статистически значимое повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, МСР-1) относительно группы сравнения. Уровень ИЛ-8 при ожирении оказался в 2,4 раза ниже по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 был повышен в группе 1 по сравнению с группой 3. При ожирении был установлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-6 и более низкое значение ИЛ-8 по сравнению с пациентами с избыточной массой тела. У пациентов с избыточной массой тела было выявлено повышение

Цитокиновый профиль крови в исследуемых группах, $Me (Q_{25\%} - Q_{75\%})$

| Показатель | Группа 1 (ожирение) (n=18) | Группа 2 (избыток массы тела) (n=20) | Группа 3 (группа сравнения) (n=50) |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| ИЛ-1 β , пг/мл | 3,4 (2,7-4,4) | 3,0 (2,2-3,3) | 3,1 (2,2-4,1) |
| ИЛ-2, пг/мл | 9,1 (8,3-10,0) | 10,0 (8,6-10,3) | 9,4 (8,7-10,2) |
| ИЛ-4, пг/мл | 3,1 (2,8-3,3)** | 3,1 (2,8-3,3)*** | 2,9 (2,7-3,0) |
| ИЛ-6, пг/мл | 6,9 (5,7-8,3)* | 4,6 (3,9-6,3)*** | 3,9 (3,1-4,7) |
| ИЛ-8, пг/мл | 18,3 (13,8-18,3)* | 28,9 (18,7-28,9)*** | 44,3 (23,1-96,8) |
| ИЛ-10, пг/мл | 6,1 (5,3-7,5)** | 5,7 (5,0-6,2) | 5,0 (4,4-6,4) |
| ИФН- α , пг/мл | 13,4 (11,1-16,1) | 12,6 (11,4-14,6) | 12,8 (11,1-13,9) |
| ИФН- γ , пг/мл | 21,9 (21,1-22,5) | 21,5 (21,0-23,4) | 21,8 (20,6-22,5) |
| МСР-1, пг/мл | 180,2 (141,8-245,1)** | 160,6 (115,0-212,8) | 146,1 (104,9-190,9) |

Примечания: * $p_{1,2} < 0,05$; ** $p_{1,3} < 0,05$; *** $p_{1,2} < 0,05$.

ние концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и снижение уровня ИЛ-8 по сравнению с группой 3.

Таблица 2

Изменение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при избыточной массе тела и ожирении можно объяснить функциональными особенностями жировой ткани. Известно, что при избытке жировой ткани, особенно висцерального пула, изменяются её морфофункциональные характеристики. Одним из проявлений ожирения является развитие локального воспаления в жировой ткани, обусловленного дисбалансом адипокинов и синтезом провоспалительных цитокинов. В составе жировой ткани присутствуют макрофаги. Их число возрастает пропорционально усредненному размеру адипоцитов и индексу массы тела. Возможно, моноциты из сосудистого русла мигрируют в жировую ткань в ответ на действие хемоаттрактантов, секреция которых жировой тканью возрастает при ожирении [7]. По мнению других исследователей [18] в жировой ткани присутствует 2 разновидности макрофагов: с фенотипом М1 («воспалительные» макрофаги), которые активируются провоспалительными медиаторами, и с фенотипом М2 («противовоспалительные» макрофаги), продуцирующие ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13. Избыточная масса тела и ожирение сопровождаются дислипидемией [11], которая, в свою очередь, индуцирует переключение фенотипа макрофагов с М2 на М1, что в последующем запускает воспалительный процесс. Существует гипотеза, что при ожирении моноциты пе-

риферической крови повышают экспрессию провоспалительных цитокинов [15]. Возможно, макрофагальная инфильтрация является одной из причин инсулинорезистентности [9,10,15,17].

Одним из цитокинов, секретируемых как моноцитами периферической крови, так и макрофагами жировой ткани, является MCP-1. Показано, что MCP-1 в большей степени экспрессируется в висцеральной жировой ткани, чем в подкожной жировой клетчатке. Помимо влияния на систему иммунитета, этот медиатор способен ингибировать активность инсулина в скелетных мышцах [11].

Индукции воспалительного процесса при ожирении может способствовать и дисбаланс адипокинов. Установлено, что низкий уровень сывороточного адипонектина ассоциирован с высоким содержанием фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-6. Подобная зависимость установлена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Поэтому высказывается предположение о супрессивном действии цитокинов на продукцию адипонектина [13,14].

Изменения гуморального звена иммунитета при ожирении в значительной степени могут быть обусловлены повышенной экспрессией лептина. Лептин является важным регулятором фагоцитарной функции моноцитов, индуцируя их активацию и продукцию ФНО- α и ИЛ-6. Основные эффекты лептина на врожденный иммунитет заключаются в активации фагоцитоза макрофагами, хемотаксиса нейтрофилов, выброса

активных форм кислорода клетками и активации цитотоксичности НК-клеток. В адаптивном иммунитете лептин индуцирует пролиферацию нативных Т-клеток и секрецию ими ИЛ-2. В клетках памяти Т-лимфоцитах лептин повышает ответ Th1-клеток посредством секреции ИФН- γ и ФНО- α и снижает иммунный ответ Th2-клеток. Доказано, что лептин индуцирует снижение количества CD4 и CD8-лимфоцитов, и, следовательно, снижает продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10 [3,12].

Таким образом, в нашем исследовании у молодых пациентов с ожирением выявлен дисбаланс адипокинов крови в виде повышения лептина и снижения адипонектина, а также содержания про- и противовоспалительных цитокинов, что требует дальнейших исследований для разработки профилактических мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний и ассоциированных с ними осложнений.

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: 29.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 114. №7. – С.15-18.
2. Бурмистрова Т.А., Зыкова Т.А. Метаболический синдром и мужское репродуктивное здоровье // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. №5. – С.9-14.
3. Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль цитокинов в развитии метаболических нарушений у больных с синдромом инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №4. – С.47-49.
4. Жигарева Н.В. Проблемы детского ожирения // Альманах сестринского дела. – 2011. – Т. 4. №1-2. – С.33-34.
5. Невзорова В.А., Помоголова О.Г., Настредин О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С.69-74.
6. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. – 2014. – №1. – 103 с.
7. Титов В.Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологической функции трофологии, биологических реакции экзо- и эндотрофии. Функциональное различие между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №12. – С.4-12.
8. Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М., Медведева И.В. Метаболический синдром как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем // Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина. – 2006. – Т. 4. Вып. 3. – С.92-101.
9. Campbell C.Y., Nasir K., Carvalho J.A.M., et al. The metabolic syndrome adds incremental value to the Framingham Risk Score in identifying asymptomatic individuals with higher

- degrees of inflammation // Journal of Cardiometabolic Syndrom. – 2008. – Vol. 3. – P.7-11.
10. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 297. №5. – P.977-986.
11. deFerranti S., Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences // Clinical Chemistry. – 2008. – Vol. 54. №6. – P.945-955.
12. de la Fuente M., de Castro N.M. Obesity as a model of premature immunosenescence // Current Immunology Reviews. – 2012. – Vol. 8. №1. – P.63-75.
13. Ge Q., Ryken L., Noel L., et al. Adipokines identified as new downstream targets for adiponectin: lessons from adiponectin-overexpressing or -deficient mice // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism – 2011. – Vol. 301. №2. – P.E326-E335.
14. Hajri T., Tao H., Wattacheril J., et al. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6 // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 300. №2. – P.350-360.
15. Kang H.S., Okamoto K., Takeda Y., et al. Transcriptional profiling reveals a role for ROR α in regulating gene expression in obesity-associated inflammation and hepatic steatosis // Physiological Genomics. – 2011. – Vol. 43. – P.818-828.
16. Skilton M.R., Celermaier D.S. The effects of obesity-related peptides on the vasculature // Current Vascular Pharmacology. – 2006. – Vol. 4. №1. – P.79-85.
17. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes role of free fatty acids and tumor necrosis factor- α // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – P.2062-2068.
18. Tahergorabi Z., Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity // ARYA Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 9. №4. – P.247-253.

REFERENCES

1. Berezina M.V., Mihaleva O.G., Bardymova T.P. The obesity: mechanisms of development // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 114. №7. – P.15-18. (in Russian)
2. Burmistrova T.A., Zyкова T.A. Metabolic syndrome and male reproductive health // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 112. №5. – P.9-14. (in Russian)

3. Genadinik A.G., Nelaeva A.A. The role of cytokines in the development of metabolic disorders in patients with insulin resistance syndrome // Ozhirenie i metabolizm. – 2006. – №4. – P.47-49. (in Russian)
4. Zhigareva N.V. Childhood obesity // Al'manah sestrinskogo dela. – 2011. – Vol. 4. №1-2. – P.33-34. (in Russian)

5. Nevzorova V.A., Pomogalova O.G., Nastratin O.V. The role of endothelial dysfunction in the progression from metabolic syndrome risk factors to vascular accidents // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. – 2008. – №3. – P.69-74. (in Russian)

6. Guidelines for the management of patients with arterial hypertension with metabolic disorders. Recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension // *Kardiologicheskij vestnik*. – 2014. – №1. – 103 p. (in Russian)

7. Titov V.N. Formation in the phylogeny of fat cells, biological function of trophology, biological reactions of endo- and exo- trophy. Functional distinction between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. – 2014. – №12. – P.4-12. (in Russian)

8. Troshina I.A., Galina T.A., Petrov I.M., Medvedeva I.V. Metabolic syndrome as a manifestation of the relationship of the nervous, endocrine and immune systems // *Vestnik NGU. Serija Biologija, klinicheskaja medicina*. – 2006. – Vol. 4. №3. – P.92-101. (in Russian)

9. Campbell C.Y., Nasir K., Carvalho J.A.M., et al. The metabolic syndrome adds incremental value to the Framingham Risk Score in identifying asymptomatic individuals with higher degrees of inflammation // *Journal of Cardiometabolic Syndrom*. – 2008. – Vol. 3. – P.7-11.

10. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 297. №5. – P.977-986.

11. deFerranti S., Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences // *Clinical*

Chemistry. – 2008. – Vol. 54. №6. – P.945-955.

12. de la Fuente M., de Castro N.M. Obesity as a model of premature immunosenescence // *Current Immunology Reviews*. – 2012. – Vol. 8. №1. – P.63-75.

13. Ge Q., Ryken L., Noel L., et al. Adipokines identified as new downstream targets for adiponectin: lessons from adiponectin-overexpressing or – deficient mice // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 301. №2. – P.E326-E335.

14. Hajri T., Tao H., Wattacheril J., et al. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6 // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 300. №2. – P.350-360.

15. Kang H.S., Okamoto K., Takeda Y., et al. Transcriptional profiling reveals a role for ROR α in regulating gene expression in obesity-associated inflammation and hepatic steatosis // *Physiological Genomics*. – 2011. – Vol. 43. – P.818-828.

16. Skilton M.R., Celermajer D.S. The effects of obesity-related peptides on the vasculature // *Current Vascular Pharmacology*. – 2006. – Vol. 4. №1. – P.79-85.

17. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes role of free fatty acids and tumor necrosis factor- α // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – P.2062-2068.

18. Tahergorabi Z., Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity // *ARYA Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 9. №4. – P.247-253.

Информация об авторах:

Сумеркина Вероника Андреевна – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru; Телешева Лариса Федоровна – профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики;

Головнева Елена Станиславовна – профессор кафедры нормальной физиологии; Чулков Владислав Сергеевич – ассистент кафедры факультетской терапии; Чулков Василий Сергеевич – доцент кафедры факультетской терапии;

Ожигина Елена Васильевна – старший лаборант НИИ иммунологии; Мезенцева Елена Анатольевна – доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики;

Никушкина Карина Викторовна – ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ЮУГМУ.

Information About the Authors:

Sumerkina Veronica Andreevna – senior researcher of Central Research Laboratory, 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru; Telesheva Larisa Feodorovna – MD, PhD, DSc, professor of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics department; Golovneva Elena Stanislavovna – MD, PhD, DSc, professor of normal physiology department; Chulkov Vladislav Sergeevich – assistant professor of faculty therapy department; Chulkov Vasily Sergeevich – PhD, associate professor of faculty therapy department; Ozhigina Elena Vasilyevna – senior laboratory assistant of Institute of Immunology in South Ural State Medical University; Mezentseva Elena Anatolevna – associate professor of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics department; Nikolkina Karina Victorovna – senior research of Institute of Immunology.

© ПЕТРУНЬКО О.В., КЛИМЕНКО О.Г. – 2015

УДК 616.89

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В АСПЕКТЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Ольга Вячеславовна Петрунько¹, Ольга Георгиевна Клименко²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра психиатрии и наркологии, зав. – д.м.н., проф. А.С. Бобров; ²ФКУ «Главное бюро МСЭ по Иркутской области», руководитель – к.м.н. Л.Г. Гаркуша)

Резюме. Изучена общая (по обращаемости в бюро МСЭ) инвалидность вследствие монополярной эндогенной депрессии взрослого населения Иркутской области за 2010-2014 гг., ее гендерные и возрастные особенности, зависимость от тяжести инвалидности и места проживания (город/село). Уровень общей инвалидности вследствие депрессивных расстройств снизился с 0,09 в 2010 г. до 0,05 в 2014 г. У женщин уровень общей инвалидности (0,1) был более чем в 3 раза выше, чем у мужчин (0,03). В трудоспособном возрасте в среднем за 5 лет уровень общей инвалидности вследствие депрессивных расстройств на 1000 населения был выше (0,09), чем в пенсионном (0,07). Уровень общей инвалидности у сельских жителей за пятилетний период был в 6 раз меньше (0,01), чем у городских (0,06 на 1 000 населения). Все анализируемые годы чаще устанавливалась вторая (в среднем – в 77,5% случаев) группа инвалидности.

Ключевые слова: общая инвалидность, депрессивные расстройства, медико-социальная экспертиза.

DEPRESSIVE DISORDERS IN THE ASPECT OF MEDICAL-SOCIAL EXPERTISE

O. V. Petrunko¹, O. G. Klimenko²

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia, ²Head bureau of medical-social expertise in Irkutsk region, Russia)

Summary. Total (according to appealability to the bureau MSE) disability due to endogenous unipolar depression in adult population of the Irkutsk region in 2010-2014, its gender and age characteristics, depending on the severity of disability and the place of residence (urban / rural) was studied. The level of total disability due to depression decreased from 0,09 in 2010 to 0,05 in 2014. The level of total disability in women (0,1) was more than 3 times higher than in men (0,03). The level of total disability due to depression per 1000 population in able-bodied age on average over 5 years was higher (0,09) than in retirement age (0,07). The level of total disability in villagers over a five year period was 6 times lower (0,01) than in urban areas (0,06 per 1 000 population). The second group of disability was established more often (average – 77,5% of cases) through all analyzed years.

Key words: total disability, depressive disorders, medical-social expertise.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности депрессивных расстройств. Так, распространенность большого депрессивного расстройства по критериям DSM-IV в течение жизни и 12-месячный период составляет 14,6% и 5,5% в странах с высоким уровнем доходов, 11,1% и 5,9% – в странах с низким уровнем доходов [5]. Депрессивные расстройства оказывают существенное негативное влияние на социальное функционирование и качество жизни пациентов, на показатели заболеваемости соматическими заболеваниями и смертности [8,9], наносят большой экономический ущерб [6]. По данным ВОЗ в 2004 г. униполярные депрессивные расстройства – третья лидирующая причина бремени болезней среди женщин в возрасте 15-44 лет в странах Европейского региона с любым уровнем доходов; они обуславливают 5,58% общего бремени болезней [2].

В Российской Федерации только единичные работы посвящены изучению проблем инвалидности вследствие аффективных нарушений [1,3,4], а в Сибирском регионе таких исследований не проводилось. Данных об общем контингенте инвалидов вследствие депрессивных нарушений по обращаемости в бюро МСЭ нами не найдено.

Цель работы: изучить общую (по обращаемости в бюро МСЭ) инвалидность вследствие монополярной эндогенной депрессии взрослого населения Иркутской области за 2010-2014 гг., ее гендерные и возрастные особенности, зависимость от тяжести инвалидности и места проживания (город/село).

Материалы и методы

Анализировались сплошным методом статистические талоны по электронной базе данных ФКУ «Главное бюро МСЭ по Иркутской области» о гражданах 18 лет и старше, признанных инвалидами в Иркутской области в 2010-2014 гг. вследствие монополярной эндогенной депрессии – депрессивных расстройств, включенных в МКБ-10 в рубрику F32 «Депрессивный эпизод», F33 «Рекуррентное депрессивное расстройство», рассчитывались интенсивные показатели (уровень) общей инвалидности на 1 000 взрослого населения и доли первичной, повторной инвалидности и ее тяжести в зависимости от группы инвалидности в %, раздельно для лиц трудоспособного и пенсионного возраста, мужчин и женщин, места проживания (город/село), а также показатели полной и частичной реабилитации в процентах.

Результаты и обсуждение

Доля инвалидов вследствие аффективных нарушений (F3) от всех признанных инвалидами вследствие

психических заболеваний была небольшой и составляла от 3,8% в 2010 г. до максимальной – 4,3% в 2014 г. Доля инвалидов вследствие депрессивных расстройств (F32, F33) (кроме биполярных аффективных расстройств – F31 и циклотимии – F34) от всех признанных инвали-

Таблица 1

Инвалидность вследствие депрессивных расстройств (F32-F33) по обращаемости в бюро МСЭ в Иркутской области за 2010-2014 гг. (абс. число, доля в %, уровень на 1000 населения)

| Год | Все псих. заболевания абс. | F32-F33 абс. | % | Уровень | Первично абс. | Первично % | Повторно абс. | Повторно % |
|-------|----------------------------|--------------|-----|---------|---------------|------------|---------------|------------|
| 2010 | 7251 | 216 | 3,0 | 0,09 | 39 | 18,1 | 177 | 81,9 |
| 2011 | 6902 | 185 | 2,7 | 0,08 | 29 | 15,7 | 156 | 84,3 |
| 2012 | 5435 | 154 | 2,8 | 0,06 | 28 | 18,2 | 126 | 81,8 |
| 2013 | 5776 | 119 | 2,1 | 0,05 | 24 | 20,2 | 95 | 79,8 |
| 2014 | 5534 | 129 | 2,3 | 0,05 | 31 | 24 | 98 | 76 |
| Всего | 30898 | 803 | 2,6 | 0,07 | 151 | 18,8 | 652 | 81,2 |

дами вследствие психических заболеваний варьировала от 3,0% в 2010 г. до 2,1% в 2013 г. (табл. 1). Удельный вес инвалидов вследствие депрессивных расстройств (F32, F33) от всех признанных инвалидами вследствие аффективных расстройств (F3) был от 78,4% в 2010 г. до 51,9% в 2013 г. Снижение данного показателя можно связать с улучшением диагностики биполярных аффективных расстройств.

Инвалидами вследствие депрессивных расстройств по обращаемости в бюро МСЭ в Иркутской области за 2010-2014 гг. признавались от 216 чел. в 2010 г. до 119 в 2013 г., из них первично от 39 чел. в 2010 г. до 24 в 2013 г. Доля первично признанных инвалидами за 5 лет была 18,8%, тогда как преобладали повторно признанные инвалидами (81,2%). Уровень общей инвалидности вследствие депрессивных расстройств снизился с 0,09 в 2010 г. до 0,05 в 2014 г. Снижение произошло как за счет первичной, так и повторной инвалидности, что обусловлено внедрением в практику современных антидепрессантов. Однако следует отметить, что вместе с тем бесспорно инвалидность вследствие депрессивных расстройств за анализируемый пятилетний период была установлена в 23,9%. Это свидетельствует о недостаточной эффективности у ряда больных проводимых реабилитационных мероприятий, неадекватном подборе психофармакотерапевтической стратегии.

При анализе инвалидности вследствие депрессивных расстройств (F32, F33) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от пола за 2010-2014 гг. в Иркутской области оказалось, что все годы преобладали женщины, их доля была от 77,8% в 2011 г. до 83,8% в 2012 г. (табл. 2). Уровень общей инвалидности на 1 000 населения у мужчин снизился с 0,09 в 2010 г. до 0,05 в 2014 г. У жен-

Таблица 2

Инвалидность вследствие депрессивных расстройств (F32-F33) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от пола в Иркутской области за 2010-2014 гг. (абс. число, доля в %, уровень на 1000 населения)

| Год | F32-F33 абс. | F32-F33 уровень | мужчины абс. | мужчины % | мужчины уровень | женщины абс. | женщины % | женщины уровень |
|-------|--------------|-----------------|--------------|-----------|-----------------|--------------|-----------|-----------------|
| 2010 | 216 | 0,09 | 45 | 20,8 | 0,04 | 171 | 79,2 | 0,13 |
| 2011 | 185 | 0,08 | 41 | 22,2 | 0,04 | 144 | 77,8 | 0,11 |
| 2012 | 154 | 0,06 | 25 | 16,2 | 0,02 | 129 | 83,8 | 0,1 |
| 2013 | 119 | 0,05 | 21 | 17,6 | 0,02 | 98 | 82,4 | 0,08 |
| 2014 | 129 | 0,05 | 22 | 17,1 | 0,02 | 107 | 82,9 | 0,08 |
| Всего | 803 | 0,07 | 154 | 19,2 | 0,03 | 649 | 80,8 | 0,1 |

щин он был более чем в 3 раза выше, чем у мужчин. За последние 5 лет у женщин также отмечено снижение уровня общей инвалидности: с 0,13 в 2010 г. до 0,08 в

(81,4%) с третьей группы инвалидности до второй, значительно реже (18,6%) со второй – до первой группы.

Таким образом, уровень общей инвалидности в след-

Таблица 3
Инвалидность вследствие депрессивных расстройств (F32-F33) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от возраста в Иркутской области за 2010-2014 гг. (абс. число, доля в %, уровень на 1000 населения)

| Год | F32-F33 абс. | F32-F33 уровень | Трудоспособный возраст абс. | Трудоспособный возраст % | Трудоспособный возраст уровень | Пенсионный абс. | Пенсионный % | Пенсионный уровень |
|-------|--------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| 2010 | 216 | 0,09 | 172 | 79,6 | 0,11 | 44 | 20,4 | 0,09 |
| 2011 | 185 | 0,08 | 148 | 80 | 0,1 | 37 | 20 | 0,08 |
| 2012 | 154 | 0,06 | 128 | 83,1 | 0,09 | 26 | 16,9 | 0,05 |
| 2013 | 119 | 0,05 | 96 | 80,7 | 0,07 | 23 | 19,3 | 0,05 |
| 2014 | 129 | 0,05 | 99 | 76,7 | 0,07 | 30 | 23,3 | 0,06 |
| Всего | 803 | 0,07 | 643 | 80,1 | 0,09 | 160 | 19,9 | 0,07 |

2013-2014 гг.

Нами изучена общая инвалидность вследствие депрессивных расстройств в зависимости от возраста в 2010-2014 гг. в Иркутской области (табл. 3). Установлено, что по обращаемости в бюро МСЭ за пятилетний период 80,1% инвалидов составили лица трудоспособного возраста, тогда как пенсионного возраста – только 19,9%. Уровень общей инвалидности среди лиц трудоспособного возраста снизился с 0,11 в 2010 г. до 0,07 в 2014 г. (в среднем 0,09 на 1 000 населения). В пенсионном возрасте в среднем за 5 лет уровень общей инвалидности вследствие депрессивных расстройств был ниже и составил 0,07 на 1 000 населения.

При анализе инвалидности вследствие депрессивных расстройств (F32-F33) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от места проживания (город/село) в Иркутской области за 2010-2014 гг. оказалось, что за весь 5-летний период среди инвалидов преобладали городские жители (84,4%), их уровень инвалидности снизился с 0,08 в 2010 г. до 0,05 в 2014 г., в среднем составил 0,06 на 1 000 населения. Уровень общей инвалидности у сельских жителей за пятилетний период был в 6 раз меньше (0,01 на 1 000 населения) (табл. 4).

Проанализирована также тяжесть инвалидности

Таблица 4
Инвалидность вследствие депрессивных расстройств (F32-F33) по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от места проживания (город/село) в Иркутской области за 2010-2014 гг. (абс. число, доля в %, уровень на 1000 населения)

| Год | F32-F33 абс. | F32-F33 уровень | Город абс. | Город % | Город уровень | Село абс. | Село % | Село уровень |
|-------|--------------|-----------------|------------|---------|---------------|-----------|--------|--------------|
| 2010 | 216 | 0,09 | 187 | 86,6 | 0,08 | 29 | 13,4 | 0,01 |
| 2011 | 185 | 0,08 | 156 | 84,3 | 0,06 | 29 | 15,7 | 0,02 |
| 2012 | 154 | 0,06 | 127 | 82,5 | 0,05 | 27 | 17,5 | 0,01 |
| 2013 | 119 | 0,05 | 98 | 82,4 | 0,04 | 21 | 17,6 | 0,01 |
| 2014 | 129 | 0,05 | 110 | 85,3 | 0,05 | 19 | 14,7 | 0,01 |
| Всего | 803 | 0,07 | 678 | 84,4 | 0,06 | 125 | 15,6 | 0,01 |

вследствие депрессивных расстройств по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от группы в Иркутской области за 2010-2014 гг. (рис. 1). Выявлена неблагоприятная структура общей инвалидности по тяжести: чаще все анализируемые годы устанавливалась инвалидность второй группы (в среднем – в 77,5% случаев). Доля инвалидов третьей группы даже снизилась: если в 2010 г. их было 21,8%, то в 2014 г. – только 19,4%. Доля инвалидов первой группы, напротив, возросла с 1,4% в 2010 г. до 3,1% в 2014 г. Причем аналогичная структура инвалидности была как при первичной, так и при повторной инвалидности.

Показатель реабилитации инвалидов вследствие депрессивных расстройств за 2010-2014 гг. оказался низким. Так, полная реабилитация достигнута за 5 лет только у 0,1%, частичная – также у 0,1% инвалидов. Утяжеление инвалидности произошло гораздо чаще – в 5,4% случаев, из них в подавляющем большинстве

вследствие депрессивных расстройств обусловлены более частой заболеваемостью женщин данной патологией [5]. В трудоспособном возрасте в среднем за 5 лет уро-

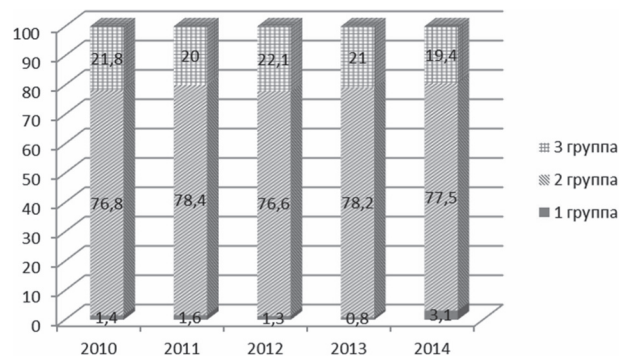


Рис. 1. Инвалидность вследствие депрессивных расстройств (F32-F33) в Иркутской области за 2010-2014 гг. по обращаемости в бюро МСЭ в зависимости от тяжести (доля в %).

вень общей инвалидности вследствие депрессивных расстройств на 1000 населения был выше (0,09), чем в пенсионном (0,07). Уровень общей инвалидности у сельских жителей за пятилетний период был в 6 раз меньше (0,01), чем у городских (0,06 на 1 000 населения), что может свидетельствовать о меньшей доступности диагностических мероприятий в сельских условиях. Выявлена неблагоприятная структура общей инвалидности по тяжести: чаще все анализируемые годы устанавливались вторая (в среднем – в 77,5% случаев) и первая группы (в среднем 1,6%). Доля инвалидов третьей группы при этом снизилась.

Полученные нами данные о низких (0,1%) показателях реабилитации инвалидов вследствие депрессивных расстройств свидетельствуют о необходимости повышения эффективности реабилитационных мероприятий, прежде всего, проведения адекватной современной медикаментозной терапии больным с депрессивными расстройствами [7]. Реабилитация инвалидов вследствие депрессивных расстройств требует индивидуализированного и комплексного подхода с учетом доказанного основного влияния на прогноз заболевания особенностей клиники и течения депрессии при менее значимой роли личностных особенностей и факторов окружающей среды [10].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи.

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

Работа поступила в редакцию: 19.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А.Ю. Инвалидность вследствие психических расстройств и пути развития комплексной медико-социальной реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 40 с.
2. Европейская декларация по охране психического здоровья. Проблемы и пути их решения. Европейская конференция ВОЗ на уровне министров по охране психического здоровья: Проблемы и пути их решения, Хельсинки, Финляндия, 14 января 2005 г. (<http://www.euro.who.int/ru/who-we-are/policy-documents/mental-health-declaration-for-europe>).
3. Король И.С. Клинико-динамические характеристики психических расстройств и качество жизни у инвалидов вследствие психических заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 254 с.
4. Сырников И.К. Инвалидность вследствие психических расстройств в Москве и медико-социальная реабилитация инвалидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 36 с.
5. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., et al. Cross-national

- epidemiology of DSM-IV major depressive episode // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9. – P.90.
6. Dawson A., Tylee A. Depression: social and economic timebomb. – London: BMJ Books, 2001. – 191 p.
7. Ormel J., Von Korff M., Van den Brink W., et al. Depression, anxiety, and social disability show synchrony of change in primary care patients // Am J Public Health. – 1993. – Vol. 83. №3. P.385-390.
8. Spijker J., Graaf R., Bijl R.V., et al. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) // Acta Psychiatr. Scand. – 2004. – Vol. 110. №3. – P.208-214.
9. Ustün T.B., Ayuso-Mateos J.L., Chatterji S., et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P.386-392.
10. Verboom C.E., Sentse M., Sijtsma J.J., et al. Explaining heterogeneity in disability with major depressive disorder: Effects of personal and environmental characteristics // Journal of Affective Disorders. – 2011. – Vol. 132. – P.71-81.

REFERENCES

1. Bulatov A.Yu. Disability due to mental disorders and the development of integrated medical-social rehabilitation: Avtoref. ... dis. ... Cand. of med. scien. – Moscow, 2009. – 40 p. (in Russian)
2. Mental Health Declaration for Europe Facing the Challenges. Building Solutions. WHO European Ministerial Conference on Mental Health Facing the Challenges, Building Solutions, Helsinki, Finland, 14 January 2005 (<http://www.euro.who.int/ru/who-we-are/policy-documents/mental-health-declaration-for-europe>). (in Russian)
3. Korol I.S. Clinical-dynamic characteristics of mental disorders and the quality of life of persons with disabilities due to mental illness: Dis. ... Cand. of med. scien. – Moscow, 2010. – 254 p. (in Russian)
4. Syrnikov I.K. Disability due to mental disorders in Moscow and medical-social rehabilitation of disabled persons: Avtoref. ... dis. ... Cand. of med. scien. – Moscow, 2002. – 36 p. (in Russian)
5. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., et al. Cross-national

- epidemiology of DSM-IV major depressive episode // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9. – P.90.
6. Dawson A., Tylee A. Depression: social and economic timebomb. – London: BMJ Books, 2001. – 191 p.
7. Ormel J., Von Korff M., Van den Brink W., et al. Depression, anxiety, and social disability show synchrony of change in primary care patients // Am J Public Health. – 1993. – Vol. 83. №3. P.385-390.
8. Spijker J., Graaf R., Bijl R.V., et al. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) // Acta Psychiatr. Scand. – 2004. – Vol. 110. №3. – P.208-214.
9. Ustün T.B., Ayuso-Mateos J.L., Chatterji S., et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P.386-392.
10. Verboom C.E., Sentse M., Sijtsma J.J., et al. Explaining heterogeneity in disability with major depressive disorder: Effects of personal and environmental characteristics // Journal of Affective Disorders. – 2011. – Vol. 132. – P.71-81.

Информация об авторах:

Петрунько Ольга Вячеславна – к.м.н., доцент, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100, ИГМАПО, e-mail: petrounko@mail.ru; Клименко Ольга Георгиевна – руководитель бюро №5, 664003, г. Иркутск, ул. Канадзавы, д. 2, lizar-d@yandex.ru

Information About the Authors:

Petrunko Olga. V. – MD, Associate Professor, e-mail: petrounko@mail.ru; Klimenko Olga G. – Chief of bureau №5.

© ПОРОВСКИЙ Я.В. – 2015

УДК:616-001.28/.29-057.117-058.66-071.614.876

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ В ДИАПАЗОНЕ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Ярослав Витальевич Поровский

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, и.о. ректора – д.м.н., проф. О.С. Кобякова)

Резюме. Обобщены результаты клинического обследования 117 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) с заболеванием внутренних органов и 24 работников исследовательского ядерного реактора типового (ИЯРТ), подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения. Паспортизированная поглощенная доза внешнего γ -излучения у ЛПА на ЧАЭС составила в среднем $163,06 \pm 9,54$ мГр за $3,1 \pm 0,9$ месяца, у 4 была неизвестной. У сотрудников ИЯРТ накопленная доза внешнего γ -излучения составила в среднем $78,93 \pm 11,84$ мГр за $17,6 \pm 1,6$ г. Методы исследования включали общеклиническое обследование пациентов, изучение заболеваний их бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, органов пищеварения, кроветворения, центральной и периферической нервной системы с прижизненной и аутопсийной морфологической диагностикой. Выявлены патоморфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) от васкулопатии до продуктивного васкулита в биоптатах из области голени, плеча, в миокарде правого желудочка. Обоснована гипотеза, что генерализованное повреждение МЦР является причиной выявленных клинико-функциональных особенностей заболе-

ваний внутренних органов.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, работники ядерного реактора, малые дозы ионизирующего излучения, лучевые повреждения микроциркуляторного русла, патогенез и клинические проявления заболеваний внутренних органов.

CLINICAL EXAMINATION OF PERSONS EXPOSED TO LOW DOSES OF IONIZING RADIATION

Y. V. Porovsky

(Siberian State Medical University, Tomsk)

Summary. This study summarizes results of clinical examination of 117 liquidators of consequences of Chernobyl nuclear power disaster and 24 employees of standard research nuclear reactor (SRNR), exposed to low doses of ionizing radiation. Chernobyl clean-up workers had an average verified absorbed dose of γ -radiation of $163,06 \pm 9,54$ mGy for $3,1 \pm 0,9$ months, four of those had unknown dose of radiation. Employees of SRNR cumulative dose of γ -radiation was on average $78,93 \pm 11,84$ mGy for $17,6 \pm 1,6$ years. Research methods included clinical examination of patients, assessment of diseases of their bronchopulmonary, cardiovascular and digestive systems, hematopoietic organs, central and peripheral nervous system and also an intravital morphological examination and autopsy. Pathological changes in microcirculatory vessels from vasculopathy to productive vasculitis were revealed in biopsy samples from the lower leg, shoulder and the right ventricular myocardium. The hypothesis that the generalized damage of microcirculatory vessels is the cause of revealed clinical and functional features of internal diseases was proved.

Key words: liquidators of the Chernobyl accident, nuclear reactor workers, small doses of ionizing radiation, radiation damage to the microvasculature, pathogenesis and clinical manifestations of internal organs diseases.

В ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) принимали участие около 200 тыс. человек, проживающих в различных регионах страны [2,6]. Наличие в большинстве случаев более или менее длительного латентного периода заболевания не позволяет однозначно связать развитие патологии у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС непосредственно или исключительно с воздействием ионизирующей радиации. В связи с этим возникшие у них заболевания рассматривают в большей степени с разнообразными нерадиационными воздействиями (эмоциональный стресс и т.д.), обусловленными технологической спецификой ликвидационных мероприятий и экстремальными условиями, в которых осуществлялась работа. Сформировавшееся представление о доминирующем влиянии на состояние здоровья ЛПА на ЧАЭС комплекса факторов снизило внимание к определению роли самого облучения [7].

Ряд известных специалистов отмечают, что для решения этого вопроса необходим новый уровень исследований с внедрением более чувствительных, специальных клиничко-функциональных методов обследования ЛПА на ЧАЭС, используемых в клинической практике [1,11], подбор адекватных контрольных групп, изучение теоретических вопросов действия малых доз ионизирующего излучения (ИИ) [1,3,13].

Клинические наблюдения и экспериментальные данные все сильнее привлекают внимание исследователей к лучевой патологии тканей с медленным обновлением клеточного состава, прежде всего, к эндотелию – важному элементу сосудов и основному структурному компоненту гемомикроциркуляторного русла, который, считается относительно радиорезистентным, однако включается в постлучевые патологические процессы, обнаруживая изменения, отличающиеся поздним проявлением [4,5,13].

Изучению здоровья ЛПА на ЧАЭС посвящено впечатляющее количество клинических исследований. При его оценке имеет первостепенное значение, чтобы современный синтетический клинический диагноз, кроме этиологического, функционального и симптоматического содержал морфологический компонент – клеточную основу патологии, который является важнейшим и часто определяющим.

Анализ результатов клинических исследований, проведенных по данной проблеме, свидетельствует о необходимости изучения и обобщения всех перечисленных компонентов. Влияние нерадиационных факторов (заболеваний, психоэмоционального стресса, курения, злоупотребления алкоголем и др.) на изучаемые параметры может быть преодолено единственно воз-

можным, используемым в клинической медицине способом – созданием репрезентативных групп сравнения: пациенты с перечисленными факторами, не подвергавшиеся облучению, и контроля (здоровые лица, не подвергавшиеся облучению), включением в исследование практически здоровых работников атомного производства, где эти факторы сведены к минимуму.

Материалы и методы

Для изучения заболеваний внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, в период с 1996 по 2002 гг. в клинике пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России были обследованы 117 ЛПА на ЧАЭС и 24 работника исследовательского ядерного реактора типового (ИЯРТ).

Группу ЛПА на ЧАЭС составили мужчины в возрасте от 28 до 61 года (в среднем $43,1 \pm 0,7$ года), которые с июня 1986 г., в 1987 и 1988 гг. выполняли в течение 0,5-4,5 месяцев (в среднем $3,1 \pm 0,9$ месяца) разную по характеру (деактивация, уборка территории, строительство, администрирование) и месту проведения (в помещении, на технике, на открытой местности) работу в 30-километровой зоне ЧАЭС. В 1986 г. в ликвидации последствий аварии участвовали 59 представителей данной группы, в 1987 г. – 40 и 1988 г. – 18. Паспортизированная поглощенная доза относительно кратковременного внешнего γ -излучения составляла от 50,0 до 270,0 мГр (в среднем $163,06 \pm 9,54$ мГр), у 4 ЛПА была неизвестной.

Всем ЛПА на ЧАЭС проведено общеклиническое обследование, исследование иммунного статуса, показателей оксидантно-прооксидантной системы, по показаниям специальные методы исследования (лучевые, функции внешнего дыхания, эндоскопические, нейрофизиологические, клеточного состава костного мозга).

У 49 человек диагностировано заболевание легких и состояние предболезни (ХОБЛ, хронический бронхит, «безуловное» курильщика табака), 61 – заболевание сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы), 61 – заболевание органов пищеварения: у 7 в виде основного заболевания (язвенная болезнь желудка и ДПК), у 54 – в качестве сопутствующей патологии (хронический гастрит с эрозиями, дуоденит, хронический холецистит).

У 14 ЛПА на ЧАЭС с атипичной стенокардией выявлена микроваскулярная форма ИБС, они прошли обследование в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, включающее велоэргометрию, селективную коронарографию и вентрикулокардиографию с биопсией миокарда правого желудочка. При обследовании 81 ЛПА на ЧАЭС в

ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН диагностированы не психотические психические расстройства: в 36 случаях органическое астеническое расстройство, в 24 – органическое аффективное, в 17 – органическое расстройство личности, в 4 случаях – органическое тревожное расстройство.

Группу ИЯРТ составили профессиональные работники ядерного реактора – 20 мужчин и 4 женщины в возрасте от 31 до 57 лет (средний возраст $47,1 \pm 1,4$ года), которые подвергались внешнему γ -излучению в диапазоне предельно допустимых доз в соответствии с нормами радиационной безопасности (НРБ-79/87), существовавшими до 2000 г. Производственный стаж на момент исследования в данной группе составил от 8 до 27 лет (в среднем $17,6 \pm 1,6$ лет), суммарные дозы от 24,25 до 279,97 мГр (в среднем $78,93 \pm 11,84$ мГр). Все включенные работники ИЯРТ были практически здоровыми лицами, имели индивидуальные дозиметрические данные и медицинские карты диспансерного наблюдения. В 2 случаях у них был диагностирован хронический холецистит, в 2 – хронический гастрит, в 1 – гипертоническая болезнь, в 1 случае хронический бронхит, у 18 – остеохондроз позвоночника самостоятельно или в сочетании с патологией ЛОР-органов и органов зрения (хронический ларингит, хронический фарингит, легкая степень тугоухости, нетяжелая миопия).

Однократное исследование периферической крови проведено 24 работникам, 4 лицам по амбулаторным картам проведен анализ показателей периферической крови в динамике за весь период работы и исследован клеточный состав костного мозга через 11-22 года после начала профессиональной деятельности.

Микроциркуляторное русло (МЦР) было исследовано нами в биоптатах кожно-мышечного лоскута из области голени у 36 ЛПА на ЧАЭС и у 7 работников ИЯРТ. Одновременно биопсия из области голени и плеча выполнена у 5 ЛПА на ЧАЭС. Среди выявляемых при морфологическом исследовании структурных сдвигов в системе гемомикроциркуляторного русла выделяли собственно сосудистые и внесосудистые патологические изменения [10,12]. Обращали внимание на тип воспалительной реакции, глубину поражения сосудистой стенки и калибр измененных сосудов, подсчитывали плотность инфильтрата в расчете на 1 мм^2 среза. При описании поражения сосудов воспалительного характера использовали более часто употребляемый термин «вакулит», эквивалентный термину «ангиит». Под васкулитом понимали повреждение сосудистой стенки с ее инфильтрацией клеточными элементами. Продуктивный васкулит выраженной степени характеризовался густой клеточной инфильтрацией сосудистой стенки, периваскулярной соединительной ткани с распространенным (более 75%) поражением элементов МЦР, наличием периваскулярного склероза и облитерации сосудов. Продуктивный васкулит минимальной степени проявлялся негустой клеточной инфильтрацией сосудистой стенки с вовлечением менее 25% элементов МЦР. Пролiferация эндотелия при отсутствии клеточной воспалительной реакции расценивалась как проявление пролиферативной васкулопатии.

Группы сравнения состояли из мужчин аналогичного возраста, без дополнительного облучения сверх радиационного фона, сопоставимые с ЛПА на ЧАЭС по основным заболеваниям, поведенческим и биологическим факторам риска. Морфологическое исследование сосудов МЦР в биоптате кожно-мышечного лоскута проведено у 21 из этих пациентов.

Контрольные группы состояли из здоровых лиц, не подвергавшихся облучению, сопоставимых с ЛПА на ЧАЭС и пациентами группы сравнения по полу и возрасту.

Все пациенты, в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека, подписали информированное согласие на проведение исследования.

В качестве морфологического контроля исследовано

МЦР из области голени у 16 здоровых лиц, погибших вследствие острых травм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Ins., США). Статистическая значимость различий средних значений количественных признаков между группами оценивалась с помощью непараметрического теста Манна-Уитни для независимых выборок. Для сравнения частот встречаемости качественных признаков в исследуемых группах использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного обследования ЛПА на ЧАЭС и работников ИЯРТ установлено, что ликвидаторы с заболеванием органов дыхания и «безусловные» курильщики табака имеют большую выраженность одышки при нормальных интегральных показателях вентиляционной функции легких (ЖЕЛ, ОФВ₁). У них чаще выявляются увеличение минутного объема дыхания, эластической фракции работы дыхания, снижение статической растяжимости легких, повышение тканевого трения на выдохе, снижение мембранного компонента диффузионной способности легких и апикально-базального коэффициента перфузии за счет периваскулярного фиброза и гипервентиляционный синдром. Ликвидаторы с заболеванием сердечно-сосудистой системы характеризуются высокой частотой развития атипичной стенокардии, усилением парасимпатической автономной регуляции сердца и нарушением его диастолической функции. При атипичной стенокардии с неизменными коронарными артериями по данным селективной коронарографии, в артериолах и капиллярах биоптатов миокарда правого желудочка у них выявлены морфологические признаки микроваскулярной формы ишемической болезни сердца (рис. 1). Ликвидаторы с заболеваниями органов пищеварения имеют большую частоту хронического поверхностного гастрита с «полными» эрозиями в антральном отделе.

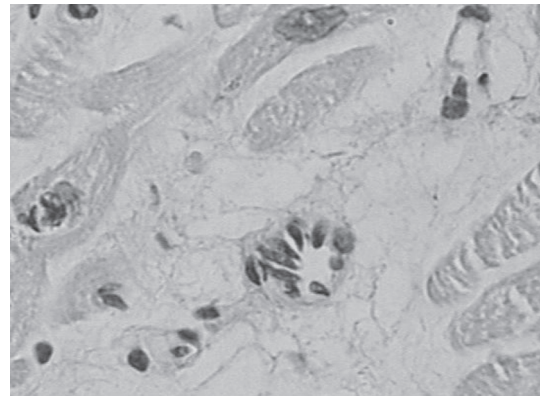


Рис. 1. Биопсия миокарда правого желудочка у ЛПА на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 159,6 мГр. Утолщение интимы артериолы, неравномерное выбухание эндотелиоцитов в просвет сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

Обследованием установлено, что для ЛПА на ЧАЭС характерен высокий уровень психоэмоционального напряжения и частота не психотических психических расстройств органического регистра, изменение неврологического статуса в виде рассеянной симптоматики с преобладанием цефалгического, вестибуло-атактического, астенического синдромов и сенсорной полиневропатии, наличие функциональных и морфологических признаков изменения нервных проводников миелинового типа.

Результаты проведенного исследования показали,

что у ЛПА на ЧАЭС и работников ИЯРТ выявляются изменения в системе крови: увеличение количества лимфоцитов и моноцитов при повторном определении, признаки «раздражения» костного мозга. При максимальной экспозиции ИИ установлено снижение количества сегментоядерных нейтрофилов, полихроматофильных нормоцитов в миелограмме и развитие в периферической крови анемии, ретикулоцитоза, нейтропении.

В отсутствие клинических проявлений у ЛПА на ЧАЭС выявлены отдельные лабораторные признаки иммунной недостаточности. Общей направленностью изменений было снижение поглотительной способности нейтрофилов и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, свидетельствующее о развитии функциональной недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы, нарушении ее клиренсовой функции.

Основными патологическими изменениями сосудов МЦР, выявленными в кожно-мышечных биоптатах у ЛПА на ЧАЭС и работников ИЯРТ, были повреждение эндотелиоцитов, плазматическое пропитывание сосудистой стенки, мукоидное набухание и адаптивная реакция в виде пролиферации эндотелиоцитов, продуктивного васкулита разной степени выраженности с мононуклеарной инфильтрацией сосудистой стенки и исходом в склероз (рис. 2). В группе ЛПА на ЧАЭС реже, чем у пациентов группы сравнения и лиц контрольной группы выявлялись сосуды без изменений – 4 случая (11,1%) против 13 (61,9%), ($p=0,0002$) и 12 (75,0%), ($p=0,0005$) соответственно.

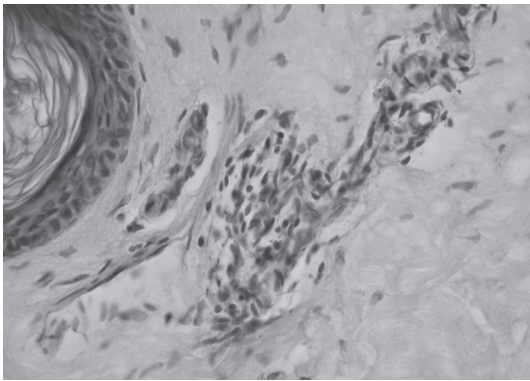


Рис. 2. Кожно-мышечный биоптат голени ЛПА на ЧАЭС. Паспортизированная доза ИИ 161,0 мГр. Продуктивный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Особенностью структурного ремоделирования сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС было наличие продуктивного васкулита с конечно воспалительными изменениями в большинстве из них – склероза сосудистой стенки, периваскулярного склероза и облитерации сосудов. Морфологическая картина из области плеча у ЛПА на ЧАЭС соответствовала описанной картине в их образцах из области кожи голени. В кожно-мышечных биоптатах работников ИЯРТ выявлялся продуктивный васкулит сосудов МЦР различной степени выраженности.

Проведенный анализ зависимости «доза–эффект» и радиационных факторов развития морфологических изменений сосудов МЦР (год участия в ликвидации последствий аварии, характер выполняемых работ, длительность пребывания в 30-километровой зоне АЭС) у ЛПА на ЧАЭС показал, что продуктивный васкулит выраженной степени, приводящий к облитерации сосудов, чаще выявлялся у ликвидаторов с поглощенной дозой 200–270 мГр, по сравнению с ликвидаторами, имевшими поглощенную дозу 50–99 мГр ($p=0,0365$), и у ликвидаторов, участвующих в устранении последствий аварии в 1986 г., по сравнению с принимавшими участие в 1988 г. ($p=0,0402$). Он чаще регистрировался при выполнении работ, связанных с дезактивацией, уборкой территории

ЧАЭС при отсутствии такового среди работавших на транспорте ($p=0,0053$) и у работавших в течение 3,1–4,5 месяцев в 30-километровой зоне ЧАЭС по сравнению с минимальным периодом в 1–2 месяца ($p=0,0457$).

Минимальной степени выраженности васкулит чаще развивался у ликвидаторов, находившихся в 30-километровой зоне АЭС в 1988 г., по сравнению с 1986 г. ($p=0,0021$) и 1987 г. ($p=0,0021$), а также у работавших на транспорте по сравнению с ликвидаторами, выполнявшими дезактивацию и уборку территории ($p=0,0161$).

Пролиферативная васкулопатия чаще выявлялась у ликвидаторов, принимавших участие в восстановительных работах в течение 1–2 месяцев, по сравнению с работавшими 3,1–4,5 месяцев ($p=0,0635$). Патологические изменения сосудов отсутствовали у ликвидаторов, занимавшихся 2,1–3 месяца организацией восстановительных работ.

В группе работников ИЯРТ воспалительные изменения сосудов МЦР нарастали при увеличении суммарных доз облучения.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что патологическое действие малых доз ИИ состоит в генерализованном, различной степени выраженности повреждении МЦР от васкулопатии до продуктивного васкулита, доказанного результатами исследования биоптатов кожно-мышечного лоскута из различных участков тела (голени, плеча), биопсией миокарда правого желудочка. Воспаление сосудов МЦР протекает латентно, в отсутствие внешних изменений кожи, выявляется при гистологическом исследовании. Высказана и обоснована гипотеза, что генерализованное поражение сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС приводит к нарушению гемопоэза индуцирующего микроокружения регуляции кровотока с изменением в системе крови; как и в периферической нервной системе, вызывает повреждение глиального компонента вегетативного и центрального отделов нервной системы, обуславливая сопряженное развитие нервно-психических расстройств. Изменения в сосудах МЦР приводят к установленным клинико-функциональным особенностям заболеваний внутренних органов [8].

Сопоставление клинических проявлений у ЛПА на ЧАЭС и работников ИЯРТ показывает, что причина в их различии может быть объяснена развитием у ликвидаторов преимущественно конечно воспалительных структурных изменений сосудов МЦР – склероза сосудистой стенки и периваскулярного пространства, их облитерацией, с распространенным вовлечением сосудов дермы и мышечного слоя. Более существенная степень повреждения МЦР у ликвидаторов, вероятно, связана с большей мощностью дозы ИИ, наличием дополнительных факторов риска повреждения сосудов (табакокурение, употребление алкоголя и др.) потенцирующих (аддитивно или мультипликативно) действие ИИ, приводя к значительному снижению функционального резерва МЦР в органах и системах. В выполненной работе сделан шаг в преодолении действующей парадигмы связывать действие ИИ только с поражением системы крови – системы с активной пролиферативной формой репаративной регенерации. При поражении малыми дозами ИИ уровень здоровья будет определяться состоянием системной микроциркуляции, преимущественным нарушением микроциркуляторных модулей (структурно-функциональных единиц) организма, обуславливающих снижение компенсаторно-приспособительных (адаптационных) регионарных резервов микроциркуляции.

Анализ полученных данных свидетельствует, что для первичной профилактики нарушений МЦР необходим дальнейший поиск эффективных средств защиты и радиопротекции. Основное значение для вторичной профилактики микроциркуляторных нарушений у этого контингента лиц имеют меры, направленные на устранение поведенческих факторов риска, исключение дополнительных профессиональных вредностей (например, воздействия вибрации, неионизирующих

излучений), строго обоснованное применение лучевых методов диагностики в медицинских целях.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что воздействие ионизирующего излучения в диапазоне исследованных поглощенных доз нельзя считать малозначительным для здоровья человека. Генерализованное изменение МЦР при этом, с нашей точки зрения, можно отнести к проявлениям латентной лучевой болезни микроциркуляторного русла [9]. Установленные факты служат основанием для дальнейшего исследования тканей с медленным темпом репаративной регенерации, изучения резервных возможностей микроциркуляторного русла, разработки лечения

в условиях длительного облучения и поиска более надежных способов защиты.

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 самостоятельно участвовал в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанин С.С. Закономерности формирования соматической патологии в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС и опыт оказания адресной медицинской помощи ликвидаторам после аварии // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2010. – №1. – С.128-134.
2. Аклев А.В., Шалаганов С.А. Опыт экспертизы состояния здоровья граждан, подвергшихся радиационному воздействию // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – №1. – С.11-17.
3. Бурлакова Е.Б. Итоги фундаментальных исследований за 25 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2011. – №1. – С.5-6.
4. Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2003. – №6. – С.5-17.
5. Коноплинников А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы поздних лучевых повреждений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Вып. 4. – С.621-628.
6. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры / Под ред. Л.А. Ильина, В.В. Уйба. – М.: ИздАТ,

2001. – 752 с.
7. Никифоров А.М. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник СПбГМА. им. И.И. Мечникова. – 2005. – №1. – С.229-231.
8. Поровский Я.В. Клинико-функциональные особенности заболеваний внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, СибГМУ МЗ РФ, 2014. – 41 с.
9. Поровский Я.В., Тетенев Ф.Ф., Рыжов А.И. и др. Способ диагностики латентной лучевой болезни // Патент на изобретение № 2414707. – Россия, 2011.
10. Патология: руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. – 960 с.
11. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: Грант, 1998. – 272 с.
12. Ярыгин Н.Е., Николаев Г.М. Патологические и адаптивные изменения в системе микроциркуляции // Архив патологии. – 1986. – №3. – С.38-45.
13. Ярмоненко С.П., Коноплинников А.Г., Вайнсон А.Л. Клиническая радиобиология. – М.: 1992. – 316 с.

REFERENCES

1. Aleksanin S.S. Regularities of formation of somatic pathology in the remote period after the Chernobyl accident and experience in providing targeted medical assistance to the liquidators after the accident // Mediko-biologicheskie problemy jiznedeyatel'nosti. – 2010. – №1. – P.128-134. (in Russian)
2. Akleev A.V., Shalaganov S.A. Experience of the expertise of the health of citizens exposed to radiation // Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. – 2011. – №1. – P.11-17. (in Russian)
3. Burlakova E.B. The results of fundamental research for 25 years from the date of the Chernobyl accident // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. – 2011. – №1. – P.5-6. (in Russian)
4. Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Kirik O.V. Some new aspects of radiosensitivity of little renewing tissues // Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. – 2003. – №6. – P.5-17. (in Russian)
5. Konoplyannikov A.G. Molecular and cellular mechanisms of late radiation damage // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. – 1997. – 4th issue. – P.621-628. (in Russian)
6. Major radiation accidents: consequences and protective measures / Ed. L.A. Il'in, V.V. Uib. – Moscow: IzdAT, 2001. – 752 p. (in Russian)

7. Nikiforov A.M. Medical consequences of the Chernobyl accident // Vestnik SPbGMA. im. I.I. Mechnikova. – 2005. – №1. – P.229-231. (in Russian)
8. Porovsky Ya.V. Clinical and functional features of internal diseases in individuals exposed to small doses of ionizing radiation: Thesis DSc (Medicine). – Tomsk, SibGMU MZ RF, 2014. – 41 p. (in Russian)
9. Porovsky Ya.V., Tetenev F.F., Ryjov A.I. A method for diagnosing latent radiation sickness // Patent na izobretenie N 2414707. – Russia, 2011.
10. Pathology: manual / Ed. M.A. Pal'ceva, V.S. Paukova, E.G. Ulumbekova. – Moscow GEOTAR-Med, 2002. – 960 p. (in Russian)
11. Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Vuazen K. Pathology of the respiratory system among liquidators of the Chernobyl accident. – Moscow: Grant, 1998. – 272 p. (in Russian)
12. Yarygin N.E., Nikolaev G.M. Pathological and adaptive changes in the microcirculation system // Arhiv patologii. – 1986. – №3. – P.38-45. (in Russian)
13. Yarmonenko S.P., Konoplyannikov A.G., Vainson A.L. // Clinical radiobiology. – Moscow: 1992. – 316 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Поровский Ярослав Витальевич – д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Сибирского государственного медицинского университета, 634050, г. Томск, Московский тр. 2, e-mail: porovs@sibmail.com

Information About the Author:

Porovsky Yaroslav Vital'evich – MD, PhD, DSc, Associate Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics, Siberian State Medical University, 634050, Russia, Tomsk, Moscovsky Trakt, 2, e-mail: porovs@sibmail.com

**ОСОБЕННОСТИ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ**

Станислав Григорьевич Абрамович¹, Александр Юрьевич Долбилкин², Юрий Анатольевич Распопин²
(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н.,
проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович; ²Санаторий-
профилакторий «Родник» ОАО «Ангарская нефтехимическая компания», гл. врач – Ю.А. Распопин)

Резюме. Представлены результаты изучения влияния санаторно-курортного лечения, включающего бальнеотерапию хлоридными натриевыми ваннами в комплексе с общей и транскраниальной магнитотерапией, на состояние терморегуляции у больных артериальной гипертонией. Для этого использована термометрия кожи и методика «холодовой» стимуляции. Обследовано 82 больных артериальной гипертонией 1-2 стадии и 1-2 степени в возрасте от 30 до 69 лет. Доказано, что дополнение бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами процедурами общей и транскраниальной магнитотерапии способствует выраженному влиянию на показатели терморегуляции у больных АГ. При этом происходит выравнивание кожной термоасимметрии и нормализация её термореактивности, что свидетельствует об их положительном влиянии на морфофункциональное состояние микрососудов, во многом определяющее адекватность периферического кровообращения человека.

Ключевые слова: терморегуляция, термореактивность, кожная термоасимметрия, артериальная гипертония, общая магнитотерапия, транскраниальная магнитотерапия.

**THE FEATURES OF THERMOREGULATION IN HYPERTENSIVE PATIENTS
UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX MAGNETOTHERAPY**

S.G. Abramovich¹, A.Y. Dolbilkin², Y.A. Raspopin²

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Angarsk Sanatorium-preventorium «Rodnik», Russia)

Summary. The results of the study of the influence of spa treatments including balneotherapy with sodium chloride baths in conjunction with the general and transcranial magnetic therapy on the state of thermoregulation in hypertensive patients have been presented. To do this, a thermometer skin and technique "cold" stimulation have been used. The study involved 82 patients with arterial hypertension stage 1-2 and 1-2 degrees aged from 30 to 69 years. Proved that the addition of sodium chloride baths balneotherapy treatment and general transcranial magnetic therapy promote a pronounced effect on thermoregulation in hypertensive patients. In this case, there is an alignment and normalization of skin thermoasymmetry, that shows their positive impact on the morphofunctional state of microvessels, largely determining the adequacy of human peripheral circulation.

Key words: thermoregulation, thermoreactivity, hypertension, total magnetic therapy, transcranial magnetic therapy.

Артериальная гипертония (АГ), будучи одним из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца, а также сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, – относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства стран мира (ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension, 2013). Это определяет актуальность поиска новых лечебных технологий данного заболевания, в том числе – немедикаментозных.

Значимость температурных исследований обусловлена огромной ролью, которую играет терморегуляция (ТР) в обеспечении жизненно важных процессов, происходящих в организме [7,8,10]. В клинической практике применяются методы изучения ТР, которые объективно характеризуют состояние микроциркуляции и периферическое кровообращение [6]. Бальнеотерапия хлоридными натриевыми минеральными водами и магнитотерапия оказывают существенное влияние на процессы терморегуляции и состояние микроциркуляции, что позволяет думать о возможностях термометрии кожи в качестве диагностического средства, позволяющего оценивать эффективность влияния данных физических факторов и использовать для оперативного управления дозиметрическими характеристиками физиотерапевтических процедур [9].

Исследования по изучению терморегуляции у больных АГ при комбинированной бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами в комплексах с общей (ОМТ) и транскраниальной магнитотерапией (ТМ) в санаторно-курортных условиях не проводилось.

Целью исследования было сравнительное изучение влияния бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами в комплексах с общей и транскраниальной магнитотерапией на процессы терморегуляции и термореак-

тивность кожи у больных артериальной гипертонией в условиях санатория.

Материалы и методы

В открытом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 82 больных АГ 1-2 стадии и 1-2 степени с низким, средним и высоким риском развития осложнений в возрасте от 30 до 69 лет, средний возраст – 51,3±3,1 года. Среди обследованных – 48 женщин и 34 мужчины, длительность заболевания – от 5 до 24 лет. Всеми обследованными была подписана форма «Информированного согласия пациента» на участие в исследовании.

В процессе рандомизации методом «конвертов» были сформированы три группы, сопоставимые по возрасту, полу, основным клиническим проявлениям заболевания и структуре сопутствующей патологии. Больные всех групп получали равноценную лекарственную терапию.

Первая группа (1-я группа сравнения) была представлена 29 больными АГ, которым был назначен стандартный комплекс санаторно-курортного лечения, включающий бальнеотерапию поясными хлоридными натриевыми ваннами (ХНВ) с минерализацией воды 40,3 г/дм³, температурой 36°С, продолжительностью 10 минут, на курс лечения – 10 процедур. Наряду с этим, данным пациентам были назначены процедуры ОМТ с помощью магнитотерапевтической установки «УМТИ-3Ф Колибри». Был использован первый режим, продолжительность сеанса – 20 минут. Первые две процедуры проводились по схеме: 5 минут – интенсивность магнитной индукции 100%, оставшиеся 15 минут – 30%. С третьей процедуры и до окончания курса лечения – 50% величина индукции в течение всей процедуры. В

первую половину дня больные АГ получали процедуры ОМТ, во вторую половину дня – бальнеотерапию ХНВ. Расстановка физиотерапевтических процедур у представителей всех трёх групп предусматривала пять дней лечения в чередовании с двумя дня отдыха, длительность курса лечения – 2 недели.

Во вторую группу (2-я группа сравнения) вошли 27 больных АГ, в лечении которых был назначен стандартный комплекс санаторно-курортной терапии с дополнением в виде ТМ аппаратом «АМО-АТОС» с помощью приставки «Оголовье». Использовался переменный режим, магнитная индукция 45 мТл, частота модуляции бегущего магнитного поля – 1 Гц на первых 3-х процедурах с последующим увеличением до 10 Гц к концу курса лечения, продолжительность процедур 15 минут. В первую половину дня проводились процедуры ТМ, во вторую половину дня пациенты получали хлоридные натриевые ванны. Методика применения бальнеотерапии была идентичной у пациентов всех трёх групп обследованных.

Третья группа (основная группа) была представлена 26 больными АГ, в санаторно-курортном лечении которых, наряду с бальнеотерапией ХНВ, был назначен комплекс аппаратной физиотерапии, включающий применение в течение одного дня двух процедур магнитотерапии. В первую половину дня проводились процедуры магнитотерапии: вначале транскраниальная магнитотерапия, а через 60 минут – процедура ОМТ. Во вторую половину дня больные получали бальнеотерапию ХНВ. Методика применения ОМТ и ТМ у представителей третьей группы не отличалась от пациентов первой и, соответственно, второй группы.

Использовался собственный способ диагностики нарушений терморегуляции с помощью инфракрасного бесконтактного термометра ADA TemPro 550 [2,3,4,5]. Обследование проводилось в помещении с постоянной температурой от 19 до 21°C, при отсутствии сквозняков. Обязательным условием являлась термоадаптация обследуемого в течение 10 минут в положении лежа на спине. Температура измерялась в 7-ми точках: T_1 – в точке, расположенной на слизистой полости рта под языком по средней линии; T_2 – в подмышечных (аксиллярных) областях справа (А) и слева (Б); T_3 – на внутренних поверхностях дистальных фаланг большого пальца кистей рук справа (А) и слева (Б); T_4 – на внутренних поверхностях дистальных фаланг большого пальца стопы справа (А) и слева (Б). Рассчитывались следующие показатели:

– Коэффициент термоасимметрии (КТА), который равен сумме градиентов температур кожи правой и левой половины тела в точках T_2 , T_3 и T_4

– Коэффициент терморегуляции для аксиллярных областей (КТакс), в %. Рассчитывается по формуле:

$$[T_1 - (T_{2A} + T_{2B} / 2)] / T_1 \cdot 100\%$$

– Коэффициент терморегуляции для рук (КТр), в %. Рассчитывается по формуле:

$$[T_1 - (T_{3A} + T_{3B} / 2)] / T_1 \cdot 100\%$$

– Коэффициент терморегуляции для ног (КТн), в %. Рассчитывается по формуле:

$$[T_1 - (T_{4A} + T_{4B} / 2)] / T_1 \cdot 100\%$$

– Коэффициент терморегуляции интегральный (КТ), в %. Рассчитывается по формуле:

$$КТ = КТакс + КТр + КТн.$$

Термореактивность кожи изучалась “холодовой” пробой с помощью инфракрасного бесконтактного термометра ADA TemPro 550 [3]. После охлаждения участка кожи внутренней поверхности предплечья льдом в течение 60 секунд, на 30 секунде пробы определяли (в %) силу изменений температурной реакции (СИТР), а по её окончании – время полного её термовосстановления (T_k).

Для проведения статистической обработки материала использовали статистический пакет SPSS 15.0. Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. При наличии нормального распределения признаков данные были представлены в виде «среднее \pm ошибка среднего» ($M \pm m$). Для определения зевяемости различий зависимых выборок (до и после лечения) при нормальном законе распределения использовали t-критерий Стьюдента для парных наблюдений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе степени изменений ТР у больных АГ в исходном состоянии до лечения физическими факторами были выявлены нарушения терморегуляции (табл. 1). Так, у обследованных 1-ой группы показатели

Таблица 1

Показатели кожной термометрии и термореактивности у больных артериальной гипертонией до и после санаторно-курортного лечения ($M \pm m$)

| Показатели | 1 группа (n=29) | 2 группа (n=27) | 3 группа (n=26) | p 1 p 2 p 3 |
|------------|---|---|--|---------------------------|
| | До лечения После лечения Δt (%) | До лечения После лечения Δt (%) | До лечения После лечения Δt (%) | |
| КТА, °C | 2,2 \pm 0,07 0,2 \pm 0,02 90,9 | 3,8 \pm 0,12 2,4 \pm 0,08 36,8 | 3,5 \pm 0,18 1,2 \pm 0,09 65,7 | <0,001 0,007 <0,001 |
| КТакс, % | 0,4 \pm 0,03 0,4 \pm 0,02 0 | 0,3 \pm 0,04 0,5 \pm 0,7 -66,7 | 1,6 \pm 0,05 0,7 \pm 0,08 56,3 | 0 <0,001 0,009 |
| КТр, % | 19,7 \pm 1,8 18,9 \pm 1,1 4,2 | 18,2 \pm 2,0 17,7 \pm 1,9 2,7 | 21,5 \pm 2,1 16,9 \pm 2,0 21,4 | 0 >0,05 0,021 |
| КТн, % | 30,2 \pm 2,1 31,7 \pm 2,0 5,0 | 32,0 \pm 2,6 31,5 \pm 1,8 1,6 | 33,3 \pm 2,3 18,6 \pm 2,1 44,1 | >0,05 >0,05 <0,001 |
| КТ, % | 50,3 \pm 2,8 51,0 \pm 1,9 -1,4 | 50,5 \pm 2,8 49,7 \pm 1,9 5,9 | 56,4 \pm 3,4 36,2 \pm 3,5 35,8 | >0,05 >0,05 <0,001 |
| T_k , с | 1924,8 \pm 25,9 1901,3 \pm 21,1 1,2 | 2018,9 \pm 18,4 1876,8 \pm 20,6 7,0 | 2009,1 \pm 17,1 1640,9 \pm 19,9 18,3 | >0,05 >0,05 0,002 |
| СИТР, % | 31,7 \pm 2,1 29,0 \pm 2,0 8,5 | 32,8 \pm 2,6 28,5 \pm 1,8 13,1 | 33,3 \pm 2,3 21,4 \pm 2,0 35,7 | >0,05 0,041 <0,001 |

Примечания: p 1, p 2 и p 3 – внутригрупповые критерии значимости различий показателей до и после лечения; Δt (%) – внутригрупповая разница между показателями до и после лечения.

КТА, КТакс, КТр, КТн и КТ составили, соответственно, 2,2 \pm 0,07°C, 0,4 \pm 0,03%, 19,7 \pm 1,8%, 30,2 \pm 2,1% и 50,3 \pm 2,8%. У больных 2-ой группы: 3,8 \pm 0,12°C, 0,3 \pm 0,04%, 18,2 \pm 2,0%, 32,0 \pm 2,6% и 50,5 \pm 2,8%. У представителей 3-й группы: 3,5 \pm 0,18°C, 1,6 \pm 0,05%, 21,5 \pm 2,1%, 33,3 \pm 2,3% и 56,4 \pm 3,4%. Асимметрия кожной температуры, более выраженная на нижних конечностях, была обнаружена у 86,5% обследованных. Результаты «холодовой» пробы у больных АГ показали, что время полного термовосстановления кожи у представителей 1-ой группы составило 1924,8 \pm 25,9 с, 2-ой – 2018,9 \pm 18,4 с, 3-й – 2009,1 \pm 17,1 с, а сила изменений температурной реакции кожи, соответственно, 31,7 \pm 2,1%, 32,8 \pm 2,6% и 33,3 \pm 2,3%.

У большинства больных АГ после санаторно-курортного лечения имело место позитивное влияние на терморегуляцию. Наиболее значимые сдвиги ТР были обнаружены у больных, в санаторно-курортном лечении которых, наряду с бальнеотерапией ХНВ, был назначен комплекс аппаратной физиотерапии, включающий ТМ и ОМТ. Об этом у них свидетельствовало уменьшение КТА, КТакс, КТр, КТн и КТ, соответственно, на 65,7% (p<0,001), 56,3% (p=0,009), 21,4% (p=0,021), 44,1% (p<0,001) и 35,8% (p<0,001). Динамика основ-

ных показателей ТР в 1-ой и 2-ой группах была менее значима, и, в основном, касалась параметров кожной термоассиметрии в аксиллярных зонах (КТакс). После санаторно-курортного лечения у больных из обеих групп сравнения изменения КТр, КТн и КТ оказались статистически не достоверными ($p > 0,05$).

При изучении динамики параметров реактивности кожных сосудов на «холодовую» стимуляцию в зависимости от изучаемого комплекса санаторно-курортной терапии выяснено, что сила и продолжительность вазоконстрикции в сравниваемых группах изменялись под влиянием лечения однонаправлено, различия носили лишь количественный характер. Наиболее значимые положительные сдвиги этих показателей были зарегистрированы у больных АГ 3-й группы. Бальнеотерапия ХНВ в комплексе с ТМ и ОМТ способствовала снижению Т к концу лечения на 18,3% ($p = 0,002$) и СИТР – на 35,7% ($p < 0,001$). Во второй группе динамика вышеуказанных показателей составила, соответственно, 7,0% ($p > 0,05$) и 13,1% ($p = 0,041$); в первой группе – 1,2% ($p > 0,05$) и 8,5% ($p > 0,05$).

Таким образом, дополнение бальнеотерапии хлоридными натриевыми ваннами процедурами общей и трансцеребральной магнитотерапии способствует у больных АГ выравниванию термоассиметрии и нормализации термореактивности кожи, что свидетельствует об их положительном влиянии не только на централь-

ные механизмы, участвующие в их регуляции, но и на морфофункциональное состояние микрососудов, во многом определяющее адекватность периферического кровообращения человека. Показатели ТР могут быть использованы в качестве параметров, с помощью которых возможно осуществление оперативного контроля за адекватностью дозового режима физиотерапевтических и бальнеологических процедур.

Рациональное и эффективное использование методик комбинированного лечения природными и преформированными лечебными физическими факторами позволяет оказать более мощное влияние на различные ключевые звенья патогенеза артериальной гипертензии и может оказаться ведущим рычагом оптимизации санаторно-курортного лечения.

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 самостоятельно участвовал в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 27.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамович С.Г.* Медико-биологическое обоснование применения физических методов лечения у больных гипертонической болезнью пожилого возраста: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2001. – 40 с.
2. *Абрамович С.Г.* Терморегуляция у пожилых больных гипертонической болезнью при лечении физическими факторами // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2002. – №4. – С.15-17.
3. *Абрамович С.Г., Моторина И.Г.* Способ определения термореактивности кожи // Патент РФ на изобретение № 2145791. – Россия, 1998.
4. *Абрамович С.Г., Федотченко А.А.* Способ диагностики внутрисосудистых нарушений микроциркуляции // Патент РФ на изобретение № 2147416. – Россия, 1998.
5. *Абрамович С.Г., Шербакова А.В., Михалевиц И.М. и др.* Способ определения биологического возраста человека // Патент РФ на изобретение № 2294692. – Россия, 2005.

6. *Колесов С.Н., Воловик М.Г., Прилучный М.А.* Медицинское теплорадиовидение: современный методологический подход. – Нижний Новгород: ФГУ «НИИИТО Росмедтехнологий», 2008. – 184 с.
7. *Потехина Ю.П., Голованова М.В.* Причины изменения локальной температуры тела // Медицинский альманах. – 2010. – №2. – С.297-298.
8. *Густов А.В., Потехина Ю.П., Гафиатуллин И.А. и др.* Инфракрасная термометрия как скрининговый метод определения уровня метаболизма головного мозга // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 2. – С.32-34.
9. *Ларюшин А.И., Галкин М.А., Хизбуллин Р.Н. и др.* Измерение температурной реакции органов человека на электролазерное воздействие // Мир измерений. – 2010. – №3. – С.21-25.
10. *Иваницкий Г.Р.* Современное матричное тепловидение в биомедицине // Успехи физических наук. – 2006. – Т. 176. №12. – С.1293-1320.

REFERENCES

1. *Abramovich S.G.* Medical and biological rationale for the use of physical methods of treatment in patients with hypertension elderly: Thesis DSc (Medicine). – Tomsk, 2001. – 40 p. (in Russian)
2. *Abramovich S.G.* Thermoregulation in elderly hypertensive patients in the treatment of physical factors // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kultury. – 2002. – №4. – P.15-17. (in Russian)
3. *Abramovich S.G., Motorina I.G.* A method for determining thermosetting skin // Patent na izobretenie № 2145791. – Russia, 1998. (in Russian)
4. *Abramovich S.G., Fedotchenko A.A.* A method for diagnosing intravascular microcirculatory disorders // Patent na izobretenie № 2147416. – Russia, 2000. (in Russian)
5. *Abramovich S.G., Shcherbakova A.V., Mikhalevich I.M., et al.* A method for determining the biological age of the person // Patent na izobretenie №2294692. – Russia, 2005. (in Russian)

6. *Kolesov S.N., Volovik M.G., Priluchny M.A.* Medical teploradiovidenie: modern methodological approach. – Nizhny Novgorod: NIIT Rosmedtechnology, 2008. – 184 p.
7. *Potekhina Y.P., Golovanov M.V.* Reasons for changes in the local body temperature // Medicinskij almanakh. – 2010. – №2. – P.297-298. (in Russian)
8. *Gustov A.V., Potekhina Y.P., Gafiatullin I.A., et al.* Infrared Thermometer as a screening method for determining the level of brain metabolism // Sovremennye tekhnologii v medicine. – 2010. – №2. – P.32-34. (in Russian)
9. *Laryushin A.I., Galkin M.A., Hizbullin R.N., et al.* Measurement of the temperature response of the human impact on Electrolaser // Mir izmerenij. – 2010. – №3. – P.21-25. (in Russian)
10. *Ivanitskii G.R.* Modern matrix thermovision in biomedicine // Uspekhi fizicheskikh nauk. – 2006. – Vol. 176. №12. – P.1293-1320. (in Russian)

Информация об авторах:

Абрамович Станислав Григорьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664005, г. Иркутск, ул. 2-я Железнодорожная, д. 4, ЗАО «Клинический курорт Ангара», e-mail: prof.Abramovich@yandex.ru; Долбилкин Александр Юрьевич – врач терапевт санатория-профилактория «Родник» ОАО «АНХК» (г. Ангарск), e-mail: DolbilkinAY@anhk.rosneft.ru; Распопин Юрий Анатольевич – главный врач санатория-профилактория «Родник» ОАО «АНХК» (г. Ангарск), e-mail: of59@anhk.rosneft.ru.

Information About the Authors:

Abramovich Stanislav G. - head of the department, MD, PhD, DSc, professor, 664005, Irkutsk, ul. 2nd Railway, d. 4, JSC "Clinical

resort Angara, e-mail: prof.abramovich@yandex.ru; Dolbilkin Alexander Y. – doctor physician sanatorium “Spring” of “APCC” (Angarsk), e-mail: DolbilkinAY@anhk.rosneft.ru; Raspopin Yuriy A. – head physician of the sanatorium “Spring” of “APCC” (Angarsk), e-mail: of59@anhk.rosneft.ru.

© ПЕРЕСТОРОНИНА М.В., КОРПАЧЕВА О.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2015
УДК: 612.127.2:616.037-036.88.-053.34

ЗНАЧЕНИЕ КИСЛОРОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Мария Вячеславовна Пересторонина^{1,2}, Ольга Валентиновна Корпачева¹, Владимир Терентьевич Долгих¹
(¹Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ²Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия, гл. врач – С.В. Николаев)

Резюме. Проведена сравнительная оценка параметров искусственной вентиляции лёгких и показателей газового состава капиллярной крови выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела, имеющих и не имеющих гемодинамически значимый открытый артериальный проток, для оценки способности кислородных показателей капиллярной крови выявлять нарушения потребления кислорода у данной категории пациентов. Выявлены статистически значимые отличия между выжившими и умершими новорожденными в группе без открытого аортального протока. Наиболее информативными показателями для оценки тяжести нарушения обеспечения тканей кислородом и прогноза в целом оказались альвеолярно-капиллярный кислородный градиент (A-kDO₂) и респираторный коэффициент (RIk).

Ключевые слова: новорожденные с экстремально низкой массой тела, открытый артериальный проток, газовый состав капиллярной крови, прогностическое значение.

CAPILLARY BLOOD OXYGEN PARAMETERS FOR PROGNOSIS OF LETHAL OUTCOME IN NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

M. V. Perestoronina^{1,2}, O. V. Korpacheva¹, V. T. Dolgikh¹
(¹Omsk State Medical University, ²Omsk Municipal Clinical Perinatal Center, Russia)

Summary. The comparative evaluation of ALV parameters and capillary blood gas composition indices have been carried out amid survived and deceased newborns with extremely low birth weight (ELBW) with and without hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) to assess the ability of capillary oxygen parameters detect the violations of oxygen uptake in this category of patients. Statistically significant differences among survived and deceased newborns without PDA were revealed. Alveolar-capillary oxygen gradient (A-kDO₂) and respiratory quotient (RIk) were the most precise indicators to assess the severity of violations in oxygen delivery and for further prognosis.

Key words: newborns with extremely low birth weight, patent ductus arteriosus, capillary blood gas composition, prognostic value.

Для оценки тяжести состояния новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии используется ряд шкал, в том числе SNAP, CRIB. Основная цель подобных предиктивных шкал – определить исход заболевания при неясном прогнозе на основании доступных данных [2]. Для оценки состояния системы органов дыхания обычно используют лабораторные данные парциального напряжения кислорода и углекислого газа артериальной крови, а также респираторный коэффициент соотношения парциального напряжения кислорода артериальной крови (раО₂) к фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) [5]. Однако в некоторых исследованиях, посвященных новорожденным с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) и респираторным дистресс-синдромом, приводятся данные о малой информативности показателя парциального напряжения кислорода в артериальной крови для оценки истинной тяжести состояния пациента [3]. Более значимыми для прогноза исхода у пациентов с ОНМТ и ЭНМТ в цитируемом источнике оказались общее содержание кислорода в пробе артериальной крови, доступность кислорода и индекс системной доставки кислорода.

В ранее выполненном нами исследовании по сравнению кислородных показателей не артериальной, а капиллярной крови в группах выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ [4] показатели парциального напряжения кислорода в капиллярной крови (ркО₂) и FiO₂ оказались также менее значимыми. Отличия в исследуемых группах оказались значительными по кислородному градиенту в капиллярной крови – альвеолярно-

капиллярному градиенту (A-kDO₂) и респираторному коэффициенту (RIk) [4]. Однако в данном исследовании не было проведено разделение пациентов по наличию или отсутствию гемодинамически значимого артериального протока (ГЗОАП).

Цель исследования: оценить способность кислородных показателей капиллярной крови отражать прогностически неблагоприятные (фатальные) нарушения потребления кислорода у новорожденных с ЭНМТ в группах с ГЗОАП и без открытого аортального протока (ОАП).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование «случай-контроль» на основании данных историй болезни новорожденных с ЭНМТ – пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКПЦ г. Омска в период с 1998 до 2013 гг. Критериями включения были масса тела при рождении менее 1000 г и срок гестации 28 недель и менее. Наблюдение проводилось только на период проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ); в случае успешной экстубации пациенты исключались из исследования. Исключены также из исследования пациенты, выбывшие из ОРИТ до наступления исхода (успешной экстубации или летального исхода). Пациенты были разделены на две группы: имеющие ГЗОАП (n=20) и не имеющие ОАП (n=55), в каждой из них были выделены подгруппы выживших на этапе ОРИТ (с ГЗОАП n=15, без ОАП n=47) и умерших (с ГЗОАП n=5, без ОАП n=8).

Было получено добровольное информированное согласие обоих родителей или законных представителей детей, принимавших участие в исследовании. Строго соблюдались требования международных и российских документов в области медицинского права и биомедицинской этики.

Сравнение проводилось по следующим показателям: значение кислотнo-основного состояния капиллярной крови (pH), напряжение кислорода в капиллярной крови (pK_{O₂}), насыщение кислородом капиллярной крови при нормальном P50 (%SO₂c), содержание кислорода в капиллярной крови (O₂ct), альвеолярно-капиллярный кислородный градиент (A-kDO₂), респираторный коэффициент (RIk; литера k означает, что коэффициенты рассчитаны по капиллярной крови), пиковое давление на вдохе (Pip), среднее давление в дыхательных путях (Map), концентрация кислорода в дыхательной смеси (FiO₂). Исследование капиллярной крови проводилось при помощи анализатора EasyBloodGas, U.S.A. Исследовательские точки: 7-й, 8-й, 9-й, 10-й дни жизни новорожденных. Выбор их обусловлен, во-первых, возрастом поступления пациентов с ЭНМТ в стационар, во-вторых, сроком выживания пациентов.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический метод статистического анализа: U-критерий Манна-Уитни. Из-за отсутствия нормального распределения данных описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Исследование выполнено с использованием компьютерной программы статистического анализа STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

Выявлены статистически значимые отличия между выжившими и умершими новорожденными с ЭНМТ в группе без ОАП. На 8-й день жизни новорожденных с ЭНМТ отличия выявлены по показателю Map: в группе выживших 7 (7-7) и в группе умерших 8 (7-9), p=0,03. По показателю O₂st статистически значимых отличий не выявлено, но межквартильные размахи в группах мало пересекаются: в группе выживших 14,9 (12,1-17,2) и в группе умерших 11,75 (10,4-13,05), p=0,055.

На 9-й день отличия выявлены по A-kDO₂ и RIk. Формирование данных коэффициентов отражает степень различия между pK_{O₂} и FiO₂. A-kDO₂: в группе выживших 93 (66-115) и в группе умерших 132 (122-210), p=0,01 (рис. 1). RIk: 2,56 (1,845-3,52) и 3,78 (3,07-8,07) соответственно, p=0,01. Показатель pK_{O₂} дает менее вы-

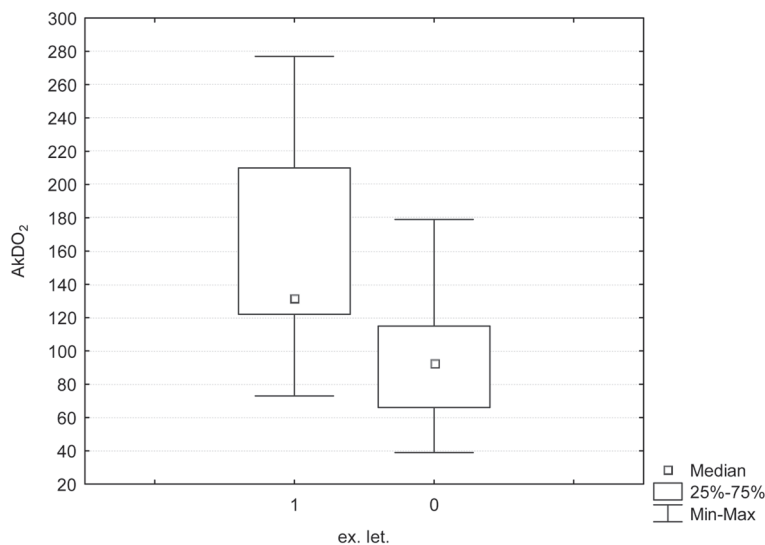


Рис. 1. Показатель A-kDO₂ в подгруппах выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ в группе без ОАП на 9 день жизни.

раженные отличия: в группе выживших 37 (32-40,5) и в группе умерших 30 (23-35), p=0,0497. Исчезновение

значимости отличий на 10-й день может быть связано с тем, что к этому дню выбыло 2 пациента из подгруппы умерших новорожденных.

Полученные данные позволяют заключить, что в то время как сами показатели содержания кислорода в крови еще заметно не снижаются за счет повышения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и ужесточения режимов ИВЛ, неблагоприятное можно выявить с помощью показателей A-kDO₂ и RIk, которые отражают повышение «цены» оксигенации. Традиционно принято использовать альвеолярно-артериальный кислородный градиент, который указывает на нарушение оксигенации крови на уровне легких, в частности, отражает шунтирование крови в легких [1]. Используя вместо артериальной крови капиллярную, мы можем оценить функцию легких только косвенно, через оценку обеспечения кислородом тканей и разницу между необходимой концентрацией кислорода и достигаемым уровнем pK_{O₂}. Однако капиллярная кровь позволяет непосредственно оценить кислородную задолженность на уровне тканей [1]. Состав капиллярной крови зависит не только от функции легких, но связан также с процессами доставки и потребления кислорода тканями.

В группе новорожденных с ЭНМТ и ГЗОАП статистически значимых отличий не найдено. Вероятно, наличие ГЗОАП нивелировало различия в значениях показателей кислородного обеспечения выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ, поскольку ГЗОАП сам по себе является фактором, существенно нарушающим кислородное обеспечение тканей.

Таким образом, показатели A-DO₂ и RI, рассчитанные по капиллярной крови, применимы для оценки тяжести поражения дыхательной системы новорожденных с ЭНМТ, степени нарушения обеспечения кислородом органов и тканей. Использование данных показателей для оценки вероятности летального исхода приемлемо у новорожденных без ОАП. Наличие ГЗОАП делает рассчитанные по капиллярной крови показатели содержания кислорода и коэффициенты шунтирования крови в легких менее значимыми для прогнозирования летального исхода и требует их комплексной оценки вместе с другими критериями оценки тяжести состояния пациентов.

Полученные результаты и выводы ни в коей мере не оспаривают необходимость оценки тяжести состояния пациента на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований, а не одних лишь показателей газового состава крови, тем более капиллярной. Однако они в определенной мере опровергают существующее мнение об абсолютной бесполезности капиллярной крови для оценки нарушений кислородного обеспечения новорожденных с ЭНМТ в ОРИТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что кислородные показатели, измеренные и рассчитанные по капиллярной крови, могут быть пригодны для оценки тяжести состояния новорожденных с ЭНМТ в ОРИТ, что имеет существенное практическое значение в условиях объективных трудностей мониторинга газового состава артериальной крови у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 23.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. – М., 2005. – 228 с.
2. Миронов П.И., Цыденжапов Е.Ц. Шкалы оценки тяжести состояния у детей // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №1. – С.4-7.
3. Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А. и др. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при респираторном дистресс-синдроме // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – №1. – С.25-31.
4. Пересторонина М.В., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Долгих В.Т. Сравнение кислородных показателей капиллярной крови выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №4. – С.52-55.
5. Dammann O., Shah B., Naples M., et al. Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. №5. – P.1001-1006.

REFERENCES

1. Malyshev V.D. Acid-Base Metabolism and Water-Electrolytic Balance in Intensive Care. – Moscow, 2005. – 228 p. (in Russian)
2. Mironov P.I., Tsydenzhapov E.C. Severity Assessment Scales in Children // Anesthesiology i Reanimatologiya. – 2008. – №1. – P.4-8. (in Russian)
3. Parshin Ye.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., et al. Features of Oxygen Status in Newborns with Very Low and Extremely Low Birth Weight in Respiratory Distress Syndrome // Vestnik Anestezologii i Reanimatologii – 2014. – №1. – P.25-31. (in Russian)
4. Perestoronina M.V., Korpacheva O.V., Palyanov S.V., Dolgich V.T. Comparison of Capillary Blood Oxygen Indicators among Survived and Deceased Newborns with Extremely Low Birth Weight // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – №4. – P.52-55. (in Russian)
5. Dammann O., Shah B., Naples M., et al. Interinstitutional variation in prediction of death by SNAP-II and SNAPPE-II among extremely preterm infants // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. №5. – P.1001-1006.

Информация об авторах:

Пересторонина Мария Вячеславовна – аспирант кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии; Корпачева Ольга Валентиновна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, 644043, г. Омск, ул. Ленина 12, ОмГМУ, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: olgkor@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии.

Information About the Authors:

Perestoronina Maria V. – postgraduate student of the Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology; Korpacheva Olga V. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, 644043, Russia, Omsk, Lenina str., 12, Omsk State Medical Academy, Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, e-mail: olgkor@mail.ru; Long Vladimir Terentevich – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology.

© ЩЕГЛОВА Е.Л., ВЫСОКОГОРСКИЙ В.Е., ДОЛГИХ В.Т. – 2015

УДК: 616.89-008.441.13-053.7:612.017.11

ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПОДРОСТКОВ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Елена Леонидовна Щеглова¹, Валерий Евгеньевич Высокогорский², Владимир Терентьевич Долгих¹
(¹Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков; ²Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, ректор – к.с.х.н., доц. С.Л. Петуховский)

Резюме. Для оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у подростков при острой алкогольной интоксикации исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов, индекс завершенности фагоцитоза, активность миелопероксидазы гранулоцитов, содержание лизосомальных катионных белков, окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов в НСТ-тесте. Установлено, что параметры НСТ-теста при повышенном содержании этанола в крови снижались в 1,3 раза, а при доминировании этанола в моче, наоборот, повышались в 2,6 раза. Выявлено статистически значимое увеличение активности миелопероксидазы, увеличение количества активных фагоцитов при одновременном снижении их поглотительной способности и сохранности к завершенному фагоцитозу. Установлено, что фагоцитарная активность зависит от степени элиминации алкоголя из организма.

Ключевые слова: алкоголь, подростки, НСТ-тест фагоцитоз, миелопероксидаза, лизосомальные катионные белки.

FACTORS OF NONSPECIFIC RESISTENCE IN ADOLESCENTS WITH ACUTE ALCOHOL INTOXICATION

E.L. Shcheglova¹, V.E. Vysokogorskiy², V.T. Dolgikh¹
(¹Omsk State Medical University; ²Omsk State Stolypin Agrarian University, Russia)

Summary. To assess the functional activity of neutrophilic granulocytes in adolescents with acute alcohol intoxication, neutrophils phagocytic activity, phagocytosis completeness index, granulocytes myeloperoxidase activity, lysosomal cationic proteins content, neutrophils redox potential in NBT-test were studied. It is found that NBT-test parameters in high blood ethanol content reduced by 1,3 times and on the contrary increased by 2,6 times in the urine ethanol prevalence. Statistically significant myeloperoxidase activity and active phagocytes increase while reducing their absorption capacity and safety to complete phagocytosis was revealed. Dependence of phagocytic activity on alcohol elimination rate from the body was detected.

Key words: alcohol, adolescents, NBT-test, phagocytosis, myeloperoxidase, lysosomal cationic proteins.

Пик приобщения подростков к алкоголю отмечается в 14 лет, при этом 8% опрошенных впервые употребляли алкоголь в возрасте 11 лет [1]. Наиболее любимым молодежью напитком является пиво: его предпочитают 51% подростков [8]. Установлено, что употребление алкоголя в течение трех суток у взрослых приводит к нарушению функций врожденного иммунитета, усилению кислородзависимой активности фагоцитов и снижение их поглотительной и переваривающей способности [9]. Возрастной период в 12-15 лет характеризуется напряженностью врожденного иммунитета. В этом возрасте происходит половое созревание, при котором активная секреция половых гормонов, прежде всего андрогенов, ведет к подавлению клеточного иммунитета и стимуляции его гуморального звена [5].

Острая алкогольная интоксикация характеризуется повышенным образованием активных форм кислорода. Один из путей образования активных форм кислорода связан с активностью фагоцитирующих клеток (гранулоцитов, моноцитов крови и др.) в процессе так называемого «респираторного взрыва» [2]. Цель настоящего исследования – оценить влияние этанола на активность нейтрофильных гранулоцитов у подростков при острой алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

Обследованы подростки (12-15 лет) с диагнозом острого отравления алкоголем, поступившие в токсикологическое отделение Областной детской клинической больницы – группа острой алкогольной интоксикации (ОАИ). Употребление алкоголя подтверждено наличием у детей этанола в крови 1,6 (0,4-2,9) г/л и в моче – 1,8 (0,3-2,7) г/л. Группу сравнения составили практически здоровые пациенты аналогичной возрастной категории, проходившие диспансеризацию в Городской детской клинической больницы №2 им. В.П. Бисяриной г. Омска (во всех случаях получено информированное согласие родителей).

Биологическим материалом для проведения исследования служила венозная кровь, взятая в пробирку «Vacutainer» с гепарином при поступлении пациентов в стационар. Для характеристики врожденного иммунитета использовали микрородзависимый метод оценки завершенности фагоцитоза по проценту фагоцитоза и фагоцитарному индексу (по Гамбургеру), интегрально характеризующему стадии фагоцитоза, такие как адгезия, поглощение и переваривание. В норме через 30 мин. начинается переваривание микробов в клетках крови, а через 2 часа заканчивается. Вычисляли фагоцитарную активность (ФА); фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число захваченных микробов одним активным нейтрофилом; индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ). Для характеристики состояния кислородзависимых процессов фагоцитирующих клеток использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), определяли спонтанную (НСТсп.) и индуцированную (НСТст.) фагоцитарную способность клеток [6]. Кроме того, исследовали в нейтрофилах активность миелопероксидазы (МПО) и содержание катионных белков (ЛКБ) с помощью лизосомально-катионного теста по методу В.Е. Пигаревского [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили, используя методы описательной статистики. Для сравнения распределения показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. При распределении, отличавшемся от нормального, в качестве основных характеристик использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили (P₂₅-P₇₅). Оценку статистической значимости различий проводили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни (U), а для оценки корреляционной зависимости – метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке нулевых гипотез был принят на уровне p=0,05.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар подростков с диагнозом острой алкогольной интоксикации наблюдалось статистически значимое повышение активности миелопероксидазы нейтрофилов (в 1,49 раза) по сравнению с контрольной группой. Однако фагоцитарная активность нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз через 30 минут инкубации с микробными частицами, статистически не отличалась у подростков с острой алкогольной интоксикацией от группы сравнения. Нет значимых различий фагоцитарной активности и через два часа инкубации.

В то же время фагоцитарное число через 30 минут инкубации у подростков с острой алкогольной интоксикацией оказалось в 2 раза меньше, чем в группе сравнения. Аналогичные изменения фагоцитарного числа выявлялись и через 120 минут инкубации у подростков с острой алкогольной интоксикацией в сравнении с группой сравнения. Корреляционный анализ позволил выявить положительную связь между уровнем этанола в крови и фагоцитарным числом после 30-минутной инкубации (r=0,52; p<0,05).

Переваривающая способность фагоцитов сохранена у подростков с острой алкогольной интоксикацией, что отражает показатель завершенности фагоцитоза. Индекс завершенности фагоцитоза у подростков с острой алкогольной интоксикацией не отличался от данных группы сравнения. Не выявлено статистически значимых различий в содержании лизосомальных катионных белков у подростков с острой алкогольной интоксикацией и в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов при острой алкогольной интоксикации Me (P25-P75)

| Показатель | Контрольная группа | Основная группа |
|--------------------------|--------------------|-------------------|
| НСТсп., ед. | 12,0 (10,0-15,0) | 10,0 (9,0-25,0) |
| НСТст., ед. | 79,5 (62,5-85,0) | 58,0 (49,0-73,0) |
| ФА _{30'} , % | 59,0 (55,5-70,0) | 67,5 (53,0-77,5) |
| ФА _{120'} , % | 39,0 (34,0-40,0) | 44,5 (36,5-62,0) |
| ФЧ _{30'} , ед. | 10,19 (7,67-13,38) | 5,08 (4,26-5,72)* |
| ФЧ _{120'} , ед. | 5,28 (4,48-7,98) | 2,13 (1,99-2,62)* |
| ИЗФ | 1,71 (1,54-1,92) | 1,78 (1,53-2,06) |
| ЛКБ, ед. | 2,46 (2,06-2,58) | 2,01 (2,05-2,57) |
| МПО, ед. | 2,57 (2,36-2,68) | 3,78 (3,61-3,81)* |

Примечания: Me – медиана, P25 – нижний квартиль, P75 – верхний квартиль, * - p < 0,05 между группами по критерию U. ФА_{30'}, ФА_{120'} – фагоцитарная активность через 30 мин. и через 120 мин.; ФЧ_{30'}, ФЧ_{120'} – фагоцитарное число через 30 и 120 минут инкубации с микробными частицами.

Содержание этанола в крови подростков с острым алкогольным отравлением при поступлении в стационар составляло 1,6 (0,4-2,9) г/л, а в моче – 1,8 (0,3-2,7) г/л, причем у одних больных преимущественно повышено было содержание этанола в крови, а у других в моче. Это позволяет предположить различия на этапах биотрансформации этанола среди исследуемой группы подростков. Для образования однородных групп по данному признаку было рассчитано соотношение содержания этанола в крови к его уровню в моче – коэффициент элиминации этанола (КЭЭ). В результате выделена подгруппа ОАИ с КЭЭ > 1,0 и подгруппа ОАИ с КЭЭ < 1,0.

Распределение результатов анализа по подгруппам, в зависимости от особенностей элиминации этанола, позволило выявить отличия среди других показателей (табл. 2). Если в общей группе больных не установлено различий спонтанного НСТ-теста (НСТсп), то при

Таблица 2

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов при острой алкогольной интоксикации в зависимости от КЭЭ, Ме (P25-P75)

| Показатель | Контрольная группа | ОАИ | |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | | КЭЭ>1 | КЭЭ<1 |
| НСТсп, ед. | 12,0 (10,0-15,0) | 9,0 (8,0-10,0)* | 31,0 (21,0-45,0)* |
| НСТст., ед. | 79,5 (62,5-85,0) | 61,5 (45,0-77,0) | 58,0 (56,0-67,0) |
| ФА _{30'} , % | 59,0 (55,5-70,0) | 67,5 (60,0-82,0) | 66,5 (50,0-72,5) |
| ФА _{120'} , % | 39,0 (34,0-40,0) | 62,0 (46,0-68,5)* | 40,0 (31,5-44,5) |
| ФЧ _{30'} , ед. | 10,19 (7,67-13,38) | 5,0 (4,18-5,57)* | 5,08 (4,54-6,36)* |
| ФЧ _{120'} , ед. | 5,28 (4,48-7,98) | 2,42 (2,07-3,09)* | 2,0 (1,69-2,16)* |
| ИЗФ | 1,71 (1,54-1,92) | 1,52 (1,47-1,62) | 2,06 (1,86-2,63)* |
| ЛКБ, ед. | 2,46 (2,06-2,58) | 2,31 (2,14-2,57) | 2,27 (1,99-2,55) |
| МПО, ед. | 2,57 (2,36-2,68) | 3,78 (3,46-3,87)* | 3,72 (3,61-3,81)* |

Примечания: Ме – медиана, P25 – нижний квартиль, P75 – верхний квартиль, * – $p < 0,05$ между группами по критерию U; ФА_{30'}, ФА_{120'} – фагоцитарная активность через 30 мин. и через 120 мин.; ФЧ_{30'}, ФЧ_{120'} – фагоцитарное число через 30 и 120 минут инкубации с микробными частицами.

разделении на подгруппы выявлены противоположные изменения. При повышенном содержании этанола в крови значения НСТсп. ниже на 30% ($p < 0,001$), а при преобладании этанола в моче показатели НСТсп. выше в 2,58 раза ($p < 0,001$) в сравнении с данными контрольной группы.

Фагоцитарная активность нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз через 30 минут, статистически не отличается у подростков с острой алкогольной интоксикацией в обеих подгруппах. При этом фагоцитарная активность нейтрофилов через два часа в подгруппе ОАИ с КЭЭ>1,0 на 42% выше, чем в группе сравнения ($p < 0,004$), однако этот показатель не отличается в подгруппе ОАИ с КЭЭ<1,0 от данных группы сравнения. Установлена обратная корреляционная зависимость НСТ спонтанного и фагоцитарной активности нейтрофилов через 120 минут ($r = -0,58$; $p < 0,05$). Видимо низкая фагоцитарная активность компенсируется за счет «респираторного взрыва», что подтверждается высокой активностью миелопероксидазы. Кроме того, в подгруппе с преобладанием этанола в моче показатель ФЧ через 120 мин. не отличается между подгруппами, однако ФА через 120 мин. отличается в 1,5 раза.

Фагоцитарное число через 30 мин. у подростков в обеих подгруппах ниже, чем в группе сравнения: подгруппа ОАИ с КЭЭ > 1,0 ($p = 0,00016$), подгруппа ОАИ с КЭЭ<1,0 ($p = 0,00038$). Фагоцитарное число через 120 мин. у подростков подгруппы ОАИ с КЭЭ>1,0 ниже в 2,2 раза ($p = 0,00015$), в подгруппе ОАИ с КЭЭ<1,0 ниже в 2,6 раза, чем в группе сравнения ($p = 0,00009$). Это может свидетельствовать о сохранной переваривающей способности фагоцитов, вероятно, за счет повышенного кислородзависимого механизма, обусловленного системой миелопероксидазы, активность которой сохраняется на одинаково высоком уровне в обеих исследуемых подгруппах, и развитием респираторного взрыва. Корреляционный анализ выявил обратную за-

висимость между МПО и фагоцитарным числом через 120 мин ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

Индекс завершенности фагоцитоза у подростков в подгруппе ОАИ с КЭЭ>1,0 существенно не отличается от данных группы сравнения, однако в подгруппе ОАИ с КЭЭ<1,0. ИЗФ выше на 20% группы сравнения ($p = 0,0059$). Установлена прямая корреляционная зависимость спонтанного НСТ-теста и индекса завершенности фагоцитоза ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Кислородзависимая агрессивность, проявляющаяся в ходе респираторного взрыва и связанная с активацией кислорода и подключением миелопероксидазы [4], увеличивает способность фагоцитов к завершенному фагоцитозу.

Содержание лизосомальных катионных белков (ЛКБ) между подгруппами не отличалось. Резервные возможности кислородзависимых механизмов фагоцитоза не изменялись при однократном употреблении спиртных напитков, что интегрально отражает стимулированный НСТ-тест, результаты которого не имели отличий между группой сравнения и подростками с острой алкогольной интоксикацией как в общей группе, так и при разделении на подгруппы.

Таким образом, острое отравление алкоголем у подростков сопровождается значительным снижением числа захваченных микробов одним активным нейтрофилом (ФЧ) при отсутствии существенных изменений других показателей фагоцитарной активности нейтрофилов – количества активных фагоцитов, индекса завершенности фагоцитоза, стимулированного НСТ-теста, лизосомальных катионных белков. Низкие значения фагоцитарного числа, вероятно, обусловлены высокой активностью миелопероксидазы, отражающей развитие окислительного стресса при остром алкогольном отравлении. В предыдущих исследованиях [3,10] установлено, что при острой алкогольной интоксикации активизируются процессы свободнорадикального окисления. Повышенное образование активных форм кислорода увеличивает переваривание патогенных агентов, повышая тем самым способность к завершенному фагоцитозу. Следует отметить, что показатели фагоцитарной активности зависят от соотношения содержания этанола в крови и в моче, то есть, от степени элиминации алкоголя из организма подростка. Эти данные необходимо учитывать в лабораторной оценке показателей фагоцитарной активности нейтрофилов при острой алкогольной интоксикации подростков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 26.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов А.Ю., Лисицына М.М. Потребление психоактивных веществ среди подростков в странах балтийского региона. Российский компонент исследования // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т. 38. №4. – С.12-16.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. – 1998. №7. – С.43-51.
- Высокогорский В.Е., Индутный А.В., Рыжковская Э.Ю., Самусева Н.Л. Метаболические механизмы алкогольной интоксикации // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2002. – Т. 25. №3. – С.13-18.
- Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. – Казань, 1993. – 192 с.
- Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии. – М., 2005. – Т. 1. – С.190-194.
- Нагоев В.С., Шубич М.Г. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов // Лабораторное дело. – 1981. – №4. – С.195-198.
- Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – М.: Медицина, 1978. – 128 с.
- Плахов А.И. Проблема алкогольной аддикции у подростков и пути ее преодоления // Образование и общество. – 2010. – №6. – С.75-78.
- Ульянова Л.И., Гамалея Н.Б., Берзина А.Г., Ульянова М.А.

Влияние алкогольной интоксикации на показатели врожденного иммунитета здоровых лиц // Наркология. – 2014. – Т.13. №4. – С.47-51.

10. Щеглова Е.Л., Высокогорский В.Е., Индутный А.В. и др.

Хемиллюминесценция эритроцитов подростков при острой алкогольной интоксикации // Фундаментальные исследования. – 2015. – №1. – С.190-193.

REFERENCES

1. Abramov A.Yu., Lisitsyna M.M. Psychoactive substance use among adolescents in the Baltic region. Russian study component // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. – 2014. – Vol. 38. №4. – P.12-16. (in Russian)

2. Vladimirov Yu.A. Free radicals and antioxidants // Vestnik RAMN. – 1998. – №7. – P.43-51. (in Russian)

3. Vysokogorskiy V.E., Indutnyy A.V., Ryzhkovskaya E.Yu., Samuseva N.L. Metabolic mechanisms of alcoholic intoxication // Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii. – 2002. – Vol. 25. №3. – P.13-18. (in Russian)

4. Majanskiy A.N., Pikuza O.I. Clinical aspects of phagocytosis. – Kazan, 1993. – 192 p. (in Russian)

5. Mikhaylenko A.A., Konenkov V.I., Bazanov G.A., Pokrovsk V.I. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii, allergologii, immunogenetike i immunofarmakologii. – Moscow, 2005. – Vol. 1. – P.190-194. (in Russian)

6. Nagoyev V.S., Shubich M. Significance of NBT-test for leukocytes functional activity studying // Laboratornoe delo. – 1981. – №4. – P.195-198. (in Russian)

7. Pigarevskiy V.E. Granular leukocytes and their properties. – Moscow: Meditsina, 1978. – 128 p. (in Russian)

8. Plakhov A.I. The challenge of alcohol addiction in adolescents and the ways of its overcoming // Obrazovanie i obshchestvo. – 2010. – №6. – P.75-78. (in Russian)

9. Ul'yanova L.I., Gamaleya N. B., Berzina A.G., Ul'yanov M.A. Impact of alcohol intoxication on innate immunity in healthy persons // Narkologiya. – 2014. – Vol.13. №4. – P.47-51. (in Russian)

10. Shcheglova E.L., Vysokogorskiy V.E., Indutnyy A.V., et al. Erythrocytes chemiluminescence in adolescents in acute alcoholic intoxication // Fundamental'nye issledovaniya. – 2015. – №1. – P.190-193. (in Russian)

Информация об авторах:

Щеглова Елена Леонидовна – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, e-mail: leon_74@mail.ru; Высокогорский Валерий Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры продуктов питания и пищевой биотехнологии, e-mail: vve-bio@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Information About the Authors:

Shcheglova Elena Leonidovna – post graduate of the chair of Laboratory Diagnostics, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Occupational Education "Omsk State Medical University" of the Russian Public Health Ministry, e-mail: leon_74@mail.ru; Vysokogorskiy Valery Evgenyevich – MD, PhD, DSc, professor, e-mail: vve-bio@mail.ru; Dolgikh Vladimir Terentyevich – MD, PhD, DSc, professor, head of the chair of Pathological Physiology with the course of Clinical Pathophysiology, e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

© БРЫЖИНСКАЯ И.Е., ШПРАХ В.В., МИХАЛЕВИЧ И.М. – 2015

УДК: 616.831-005:616-006.448

ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РИСКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Ирина Евгеньевна Брыжинская^{1,2}, Владимир Викторович Шпрах¹, Исая Моисеевич Михалевиц¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, ²Иркутская областная ордена «Знак Почёта» клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. В работе представлен анализ частоты, структуры и факторов риска цереброваскулярной патологии (ЦВП) у больных множественной миеломой (ММ). Обследовано 120 больных (средний возраст – 62,8±9,9 лет) с достоверным диагнозом ММ. У 93 из них (77,5%) была выявлена острая и хроническая ЦВП, при этом в 98,9% случаев имела хроническая ЦВП. Выявлены основные (стандартные) и некоторые специфические (нестандартные) факторы риска развития ЦВП у больных ММ. Показана взаимосвязь структуры хронической ЦВП с длительностью, стадией и формой ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, цереброваскулярная патология, частота, структура, факторы риска.

FREQUENCY, STRUCTURE AND RISK FACTORS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

I.E. Bryzhinskaya^{1,2}, V.V. Shprakh¹, I.M. Mikhalevitch¹

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. The work presents an analysis of frequency, structure and risk factors of cerebrovascular pathology (CVP) in patients with multiple myeloma (MM). Surveyed 120 people (average age-62,8±9,9 years) with a reliable diagnosis of MM. In 93 patients (77,5%) an acute and chronic CVP has been diagnosed, in 98,9% of cases there was chronic CVP. The key (standard) and some specific (non-standard) risk factors for the development of CVP in patients with MM have been revealed. The relationship of the structure of the CVP, and the duration, chronic stage and a form of MM has been shown.

Key words: multiple myeloma, cerebrovascular pathology, frequency, structure, risk factors.

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [7,10].

Хроническая цереброваскулярная патология (ЦВП) занимает лидирующее положение как в структуре цереброваскулярных заболеваний, так и среди всей патологии нервной системы, нередко приводя к временной или

стойкой утрате трудоспособности. Хроническая ишемия головного мозга со временем приводит к развитию клинического синдрома, последний в отечественной литературе традиционно трактуется как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [5], проявляющаяся субъективными и объективными признаками органической патологии мозга [8].

В Российской Федерации (РФ) насчитывается не менее 1,5 млн. человек, страдающих хроническими формами цереброваскулярной патологии, поэтому актуальность решения этой проблемы в нашей стране можно определить как чрезвычайную, требующую концентрации усилий специалистов разных профилей [9].

Основными причинами развития ЦВП являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз магистральных артерий головы, а также их сочетание. Важную роль в возникновении ЦВП играют нарушения реологических, коагулирующих свойств крови [5,6,7,8]. Заболеванием, сопровождающимся увеличением вязкости крови, является множественная миелома (ММ).

ММ (болезнь Рустицкого-Калера) – системное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся злокачественной опухолевой пролиферацией плазматических клеток, продуцирующих моноклональных иммуноглобулинов. Относясь к группе лимфоидных опухолей низкой степени злокачественности, ММ составляет более 10% среди всех форм парапротеинемических гемобластозов [1,3,4].

Ежегодно в РФ регистрируется более 30 новых случаев ММ на 1 млн. населения [1]. ММ редко встречается у лиц моложе 40 лет. Одни авторы отмечают одинаковую частоту встречаемости ММ у мужчин и женщин, другие говорят о преобладании лиц мужского пола [3]. Частота заболевания увеличивается с возрастом [2].

Трудности в диагностике и лечении ММ обусловлены разнообразием ее форм и вариантов, чрезвычайно широкой симптоматикой. Патологические белки из группы иммуноглобулинов – парапротеины, циркулируя в кровеносном русле, как правило, в количествах, значительно превышающих уровень нормальных иммуноглобулинов, создают предпосылки для развития у больных синдрома повышенной вязкости, или гипервискозного синдрома (ГВС). Патогенез ГВС объясняется не только высокой концентрацией парапротеина, гиперпротеинемией, что приводит к повышению показателей вязкости крови, но и избытком плазмы, который всегда сопутствует этому синдрому и является характерным для парапротеинемии [2,3,13]. Для ГВС характерно изменение периферического кровотока, которое может приводить к нарушению гемодинамики в жизненно важных органах и сопровождаться функциональными расстройствами, в том числе страдает церебральная микроциркуляция [4].

Типичными клиническими признаками ММ считается анемия, скелетные повреждения, нарушения функции почек и гиперкальциемия. Симптоматика ММ определяется инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и органными повреждениями. В 10-20% случаев болезнь протекает бессимптомно и выявляется при плановых обследованиях, когда обна-

риваются высокая СОЭ и/или белок в моче [2].

Костный лизис приводит к мобилизации кальция из костей и развитию гиперкальциемии. Нарушается фосфорно-кальциевый обмен, в крови и моче обнаруживается высокая концентрация кальция и фосфора. Гиперкальциемия (более 2,75 ммоль/л) наблюдается у 25-30% больных с ММ и обычно осложняет течение болезни. В последних исследованиях выявлено, что атеросклероз и кальцификация магистральных артерий головного мозга – это взаимосвязанные патологические процессы, сопряженные с нарушением кальциевого гомеостаза [14]. Атеросклеротическое поражение сосудов нередко осложняется кальцификацией атеросклеротической бляшки, а это увеличивает риск сосудистых осложнений, в том числе развитие острой и хронической ишемии мозга.

Особенностью ЦВП при ММ является наличие у больных стандартных (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточный вес, курение и другие) и специфических (длительность, стадия, форма ММ, гиперкальциемия, уровень парапротеинемии [3]) факторов риска, что затрудняет своевременное определение тактики ведения таких больных.

Таким образом, изучение ЦВП у больных ММ способствует расширению представлений о поражении у них центральной нервной системы и разработке подходов к дифференцированному лечению и современной диагностике этой патологии.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты, структуры, факторов риска ЦВП при ММ.

Материалы и методы

Обследовано 120 человек с достоверным диагнозом ММ, находившихся на обследовании и лечении в отделении гематологии и в кабинете химиотерапии Иркутской областной орден «Знак Почёта» клинической больницы.

Диагноз «множественная миелома» устанавливали на основании стандартных критериев, включающих классическую триаду: плазматические клетки в костном мозге не менее 10%, костные повреждения различной степени – от остеопороза до остеолитических, моноклональный белок в крови и/или моче.

Стадии ММ устанавливали в соответствии с кри-

Таблица 1

| Стадии множественной миеломы | | |
|------------------------------|--|--|
| Стадии | Критерии по B.G.M. Durie, S.E. Salmon (1975) | Масса миеломных клеток в организме, $\times 10^{12}$ кл/м ² |
| I | Гемоглобин >100 г/л и уровень кальция в сыворотке \leq 2,88 ммоль/л (нормальный) и рентгенологически нормальная структура кости или только 1 солитарный очаг деструкции и низкая степень продукции моноклонального протеина: – Ig G при G-миеломе < 50 г/л – Ig A при A-миеломе < 30 г/л – Протеинурия Бенс-Джонса < 4 г/24 час | < 0,6 (низкая) |
| II | Показатели, не укладывающиеся ни в I, ни в III стадию | 0,6 – 1,2 (средняя) |
| III | Гемоглобин < 85 г/л или уровень кальция в сыворотке > 2,88 ммоль/л или множественные очаги деструкции в костях скелета (3) или высокая степень продукции моноклонального протеина: – Ig G при G-миеломе > 70 г/л – Ig A при A-миеломе > 50 г/л – Протеинурия Бенс-Джонса > 12 г/24 час | > 1,2 (высокая) |
| Подстадии | Критерии по B.G.M. Durie, S.E. Salmon | |
| A | Нормальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке < 2 г/дл или 177 мкмоль/л) | |
| B | Функция почек нарушена (уровень креатинина в сыворотке > 2 г/дл или 177 мкмоль/л) | |

териями (B.G.M. Durie, S.E. Salmon, 1975, 2002 г. [11]) (табл. 1).

В исследование включались больные с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные травмы головного мозга, заболевания ЦНС и периферической нервной системы (ПНС), не ассоциированные с ММ. Все больные подписали протокол информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, на участие в исследовании. Объективная оценка состояния больного предусматривала комплексное клинико-неврологическое исследование, а также обследование соматического статуса с привлечением гематолога (выполнение стеральной пункции, определение стадии и формы ММ), по показаниям проведение осмотра кардиолога, эндокринолога, нефролога, выполнение лабораторных анализов: развернутого общего анализа крови, коагулограммы (ПТВ, МНО, ПТИ, фибриноген, АПТВ, РФМК), биохимического анализа крови (определение уровня общего белка, креатинина, мочевины, кальция), исследование липидного спектра крови и проведение ряда других методов исследования: дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальное дуплексное сканирование с определением комплекса интима-медиа, наличия атеросклеротических бляшек, патологической извитости брахиоцефальных артерий (БЦА), 1,5-Тл МРТ или МСКТ головного мозга (при наличии противопоказаний к проведению МРТ).

Важным этапом в исследовании стало выявление и анализ факторов риска ЦВП у больных с ММ: стандартных и специфических (связанных с ММ) (табл. 2).

Факторы риска развития цереброваскулярной патологии при множественной миеломе

| Стандартные факторы риска | Специфические факторы риска, связанные с ММ |
|--|--|
| Пол | Длительность заболевания |
| Возраст | Стадия заболевания |
| Избыточная масса тела | Форма заболевания |
| Гипокинезия | Иммунохимический вариант ММ |
| Курение | Гиперкальциемия |
| Дислипидемия | Анемия |
| Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям | ГВС: высокая концентрация парапротеина, гиперпротеинемия |
| Артериальная гипертензия | Нарушение функции почек |
| Сахарный диабет | |
| Ишемическая болезнь сердца | |
| Окклюзионно-стенотические изменения БЦА | |

Основные факторы риска ЦВП оценивались по унифицированным критериям. Избыточная масса тела констатировалась при индексе Кетле (масса тела в кг/рост в м²) ≥ 29 . Гипокинезию констатировали, если продолжительность физической нагрузки во время досуга составляла менее 10 часов в неделю, а продолжительность малоподвижной работы была менее 5 часов в день. К курящим относили имевших стаж курения более 2 лет, а также бросивших курить менее 2 лет назад вне зависимости от количества выкуриваемых в день папирос или сигарет. Дислипидемия подразумевала повышение уровня общего холестерина, уровня ЛПОНП, проявлявшееся умеренным повышением уровня ТГ, увеличением количества малых частиц ЛПНП и снижением уровня ЛПВП (рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий, 2011 г.). Наследственность считалась отягощенной, если у ближайших кровных родственников (родителей, родных братьев и сестер) обследуемого имелось хотя бы одно из таких заболеваний, как АГ, мозговой инсульт, инфаркт миокарда или стенокардия. Артериальную гипертензию (АГ) (согласно рекомендациям ВОЗ, 1999 г., ESH/ESC, 2013 г.) диагностировали при артериальном давлении (АД) 140/90 мм рт.ст. и выше, а также при нормальном АД, если обследуемый получал адекватную антигипертензивную терапию. Диагноз сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе выставлялся в соответствии с рекомендациями Американской

Диабетической Ассоциации, 2009 г. [15].

Средний возраст больных составил 62,8 \pm 9,9 лет, средний возраст дебюта возникновения первых симптомов заболевания – 59,9 \pm 10,5 лет. Длительность заболевания составила 2,7 \pm 3,03 года.

Распределение больных по возрасту проводилось в соответствии с классификацией возрастных категорий, принятой ВОЗ (1963 г.) Больных молодого возраста (<44 лет) было 4 (3,3%) человека, среднего (45-59 лет) – 39 (32,5%), пожилого (60-74 года) – 60 (50%) и старческого (75-90 лет) – 17 (14,2%) больных.

Согласно исследованиям Harousseau и соавт. [12], среди больных ММ доля лиц моложе 40 лет не превышает 2-3%, а моложе 30 лет – 0,3%, что подтверждает и наше исследование.

Таблица 3

| Исследуемая группа | Распределение больных множественной миеломой по полу и стадиям течения [11] | |
|-------------------------|---|-------|
| | По полу | Всего |
| Общая группа | мужчин – 46 женщин – 74 | 120 |
| I стадия течения (ММ) | мужчин – 1 женщин – 5 | 6 |
| II стадия течения (ММ) | мужчин – 27 женщин – 42 | 69 |
| III стадия течения (ММ) | мужчин – 18 женщин – 27 | 45 |

что II и III стадии ММ выявлялись преимущественно в пожилом возрасте, в первую очередь из-за поздней обращаемости (табл. 3).

Таблица 2

По длительности заболевания больные были распределены по группам: менее одного года – 56 (46,7%) человека, от одного года до 5 лет – 40 (33,3%), от 5 до 10 лет – 19 (15,8%), от 10 лет и более – 5 (4,2%) больных.

Основные иммунохимические варианты ММ распределились следующим образом: G-миелома – 76,7%, A-миелома – 17,5%, болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса) – 5,8%.

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами статистики пакета Statistica 6.1. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Значимость различий между средними значениями оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с ненормальным распределением). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$. С помощью программы Statistica 6.1 проводился дискриминантный анализ, определена прогностическая ценность факторов риска развития ЦВП у больных с ММ.

Результаты и обсуждение

Для больных ММ характерен полиморфизм клинических проявлений. Патология нервной системы у обследованных больных оказалась самой разнообразной, включая в себя патологию ЦНС и ПНС, и была выявлена у всех больных в 100% случаев. Клиническая характеристика поражения нервной системы у больных ММ представлена в таблице 4.

У большинства больных ММ наблюдалось сочетание двух и более неврологических синдромов. Наиболее тяжелый вариант поражения нервной системы в проведенном нами исследовании с развитием ишемического инсульта наблюдался у одного больного.

Таблица 4

Клиническая характеристика поражения нервной системы у больных ММ

| Неврологические симптомы и синдромы | Кол-во больных, чел. | |
|-------------------------------------|----------------------|------|
| | чел. | % |
| Симптомы | | |
| Зрачковые реакции | 56 | 46,7 |
| Асимметрия ЧМН | 49 | 40,8 |
| Симптомы орального автоматизма | 64 | 53,3 |
| Анизорефлексия | 52 | 43,3 |
| Гемипарез | 4 | 3,33 |
| Парапарез | 14 | 11,7 |
| Квадрипарез | 5 | 4,1 |
| Синдромы и нарушения | | |
| Глазодвигательные нарушения | 12 | 10 |
| Сочетанная патология ЧМН | 14 | 11,7 |
| Булбарный синдром | 16 | 13,3 |
| Псевдобулбарный синдром | 29 | 24,1 |
| Амиостатический синдром | 8 | 6,7 |
| Вестибуло-атактический синдром | 79 | 65,8 |
| Нарушение речи | 4 | 3,33 |
| Эпилептиформный синдром | 2 | 1,7 |
| Синдром полинейропатии | 96 | 80 |
| Вертеброгенные симптомокомплексы | 115 | 95,8 |
| Астено-вегетативный синдром | 81 | 67,5 |
| Астено-невротический синдром | 56 | 46,7 |
| Когнитивные нарушения | 47 | 39,2 |

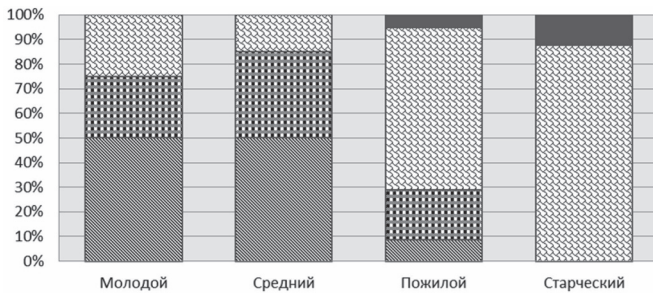


Рис. 1. Структура хронической ЦВП в зависимости от возраста (%).

Среди 120 больных с ММ цереброваскулярная патология (острая и хроническая) была обнаружена у 93 (77,5%).

В свою очередь, из 93 больных, страдающих ЦВП, ОНМК (ишемический инсульт в каротидном бассейне) в анамнезе имелся у 1 (1,1%) больного, а хроническая ЦВП была выявлена у 92 (98,9%). Структура хронической ЦВП выглядела следующим образом: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I стадии – у 27 (29,3%) больных, ДЭ II стадии – у 60 (65,2%), ДЭ III стадии – в 5 (5,5%) случаях. Структура хронической ЦВП в зависимости от возраста представлена на рисунке 1, распределение ДЭ по стадиям в зависимости от пола – на рисунке 2.

При анализе основных (стандартных) факторов риска развития ЦВП у больных ММ наиболее частой оказалась гипокинезия, отмечавшаяся в 85 (91,4%) случаях. Это связано, в первую оче-

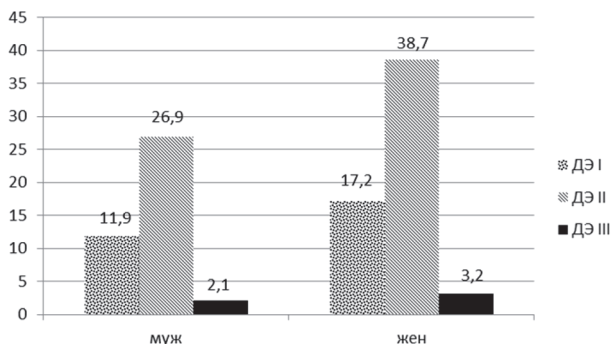


Рис. 2. Распределение ДЭ в зависимости от пола (%).

редь, с ограничением двигательной активности больных ММ из-за наличия костно-болевого синдрома различной степени выраженности, возникающего в результате поражения очагами пролиферации опухолевых клеток, с деструктивными изменениями в костях скелета, с патологическими переломами, компрессией тел позвонков и уменьшением их высоты.

АГ разной степени и стадии имелась у 66,7% больных (у 63,1% мужчин и у 68,9% женщин). Больных с I стадией АГ было 3,3%, со II – 30%, с III – 33,4%. Такой традиционный фактор риска, как курение был отмечен у 15% больных ММ (у 26,1% мужчин и у 8,1% женщин).

При изучении факторов риска развития ЦВП у больных с ММ необходимо учитывать и нестандартные факторы риска. Нами были изучены частота и структура хронической ЦВП в зависимости от стадии и длительности ММ (рис. 3, 4). Гиперкальциемия (уровень кальция >2,75 ммоль/л) выявлена у 20% больных с ММ, в подгруппе без ЦВП – у 14,8%, с ЦВП – у 21,5%.

При проведении дискриминантного анализа выявлены прогностически значимые факторы риска развития ЦВП у больных с ММ. Таковыми явились возраст больных (чем старше больные, тем вероятнее развитие ЦВП), гиперлипидемия (повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП), АГ и гиперкальциемия. Последняя способствует гиперкоагуляции в результате образования тромбинфермента из протромбина под влиянием тромбиназы.

Таким образом, практически у трех из четырех больных ММ имеется ЦВП, при этом в 98,9% случаев она представлена хроническими формами. Прогностически значимыми факторами риска развития ЦВП у больных ММ явились не только некоторые традиционные факторы риска (возраст, гиперлипидемия и АГ), но и такой специфический фактор риска, как гиперкальциемия, что необходимо учитывать при прогнозировании развития ЦВП у больных ММ и определения тактики их ведения.

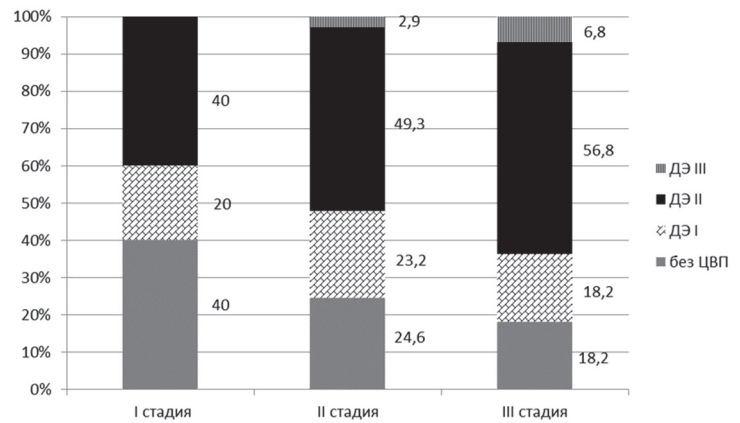


Рис. 3. Структура хронической ЦВП в зависимости от стадии ММ (%).

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: 05.04.2015 г.

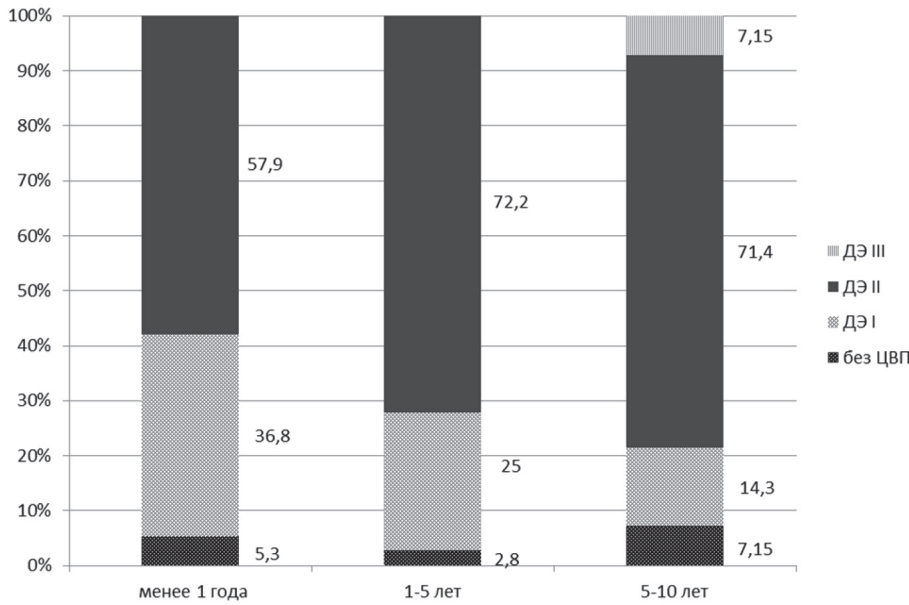


Рис. 4. Структура хронической ЦВП в зависимости от длительности заболевания ММ (%).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абдулкадыров К.М.* Клиническая гематология: справочник. – СПб.: Питер, 2006. – 448 с.
2. *Андреева Н.Е.* Диагностика и лечение множественной миеломы. – М., 2001. – 28 с.
3. *Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.* Множественная миелома. – СПб.: Диалект, 2004. – 448 с.
4. *Гулян Г.С.* Клинические проявления, состояние сердечнососудистой системы и органного кровотока (легких, печени) у больных лимфомами: Дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2006. – 124 с.
5. *Камчатнов П.Р., Воловец С.А., Кабанов А.А. и др.* Дисциркуляторная энцефалопатия – эмоциональные расстройства и их коррекция // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13. №22. – С.1513-1517.
6. *Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Колодина М.В.* Ранние стадии формирования гипертензивной энцефалопатии и современные возможности церебропротективной тера-

пии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. №1. – С.87-91.

7. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М., 2009. – С.637-656.

8. *Скоромец А.А., Мельникова Е.В., Голикова Р.В. и др.* Рациональный подход к сосудистой терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – №1. – С.29-31.

9. *Суслина З.А.* Сосудистые заболевания головного мозга в России: некоторые итоги и перспективы // Терапевтический архив. – 2008. – №10. – С.5-8.

10. *David A.S., Fleminger S., Kopelman M.D.* Lishman's Organic Psychiatry // A Textbook of Neuropsychiatry. – Singapore: Wiley-Blackwell, 2009. – №4. – P.3-5.

11. *Durie B.G.M., Salmon S.E.* A clinical staging system for

multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. – 1975. – Vol.36. №3. – P.842-854.

12. *Harousseau J.-L., Dreyling M.* Multiple myeloma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 15. №2. – P.5-7.

13. *Landgren O., Kyle R.A., Rajkumar S.V.* From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17. №6. – P.1243-1252.

14. *Shin S., Kim K.J., Chang H.J., et al.* Impact if serum, calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.2873-2881.

15. Standarts of Medical in Diabetes. American Diabetes Associaton // Diabetes care. – 2009. – Vol. 32. Suppl.1. – P.11-61.

REFERENCES

1. *Abdulkadyrov K.M.* Clinical hematology: a handbook. – St. Petersburg: Peter, 2006. – 448 p. (in Russian)

2. *Andreeva N.E.* Diagnosis and treatment of multiple myeloma. – Moscow, 2001. – 28 p. (in Russian)

3. *Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M.* Multiple myeloma. – St. Petersburg: Dialekt, 2004. – 448 p. (in Russian)

4. *Ghoulain G.S.* Clinical manifestations, the state of the cardiovascular system and organ blood flow (lung, liver) in patients with lymphomas: Thesis PhD. – Vladivostok, 2006. – 124 p. (in Russian)

5. *Kamchatnov P.R., Volovets S.A., Kabanov A.A., et al.* Encephalopathy – emotional disorders and their correction // Russkij medicinskij zurnal – 2005. – Vol. 13. №22. – P.1513-1517. (in Russian)

6. *Mordovin V.F., Semke G.V., Kolodina M.V.* Early stages of formation of a hypertensive encephalopathy and modern features cerebroprotective therapy // Cardiovascularnaya terapiya i profilaktica. – 2008. – Vol. 7. №1. – P.87-91. (in Russian)

7. Neurology. National leadership / Ed. E.I. Gusev, A.N. Konovalov, V.I. Skvortsova, A.B. Hecht. – Moscow, 2009. – P.637-656. (in Russian)

8. *Skoromets A.A., Melnikova E.V., Golikov R.V., et al.* Rational approach to the treatment of chronic vascular insufficiency of cerebral circulation // Atmosfera. Nervnye bolezny. – 2005. –

№1. – P.29-31. (in Russian)

9. *Suslina Z.A.* Vascular brain disease in Russia: some results and perspectives // Terapevticheskij archiv. – 2008. – №10. – P.5-8. (in Russian)

10. *David A.S., Fleminger S., Kopelman M.D.* Lishman's Organic Psychiatry // A Textbook of Neuropsychiatry. – Singapore: Wiley-Blackwell, 2009. – №4. – P.3-5.

11. *Durie B.G.M., Salmon S.E.* A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer. – 1975. – Vol.36. №3. – P.842-854.

12. *Harousseau J.-L., Dreyling M.* Multiple myeloma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 15. №2. – P.5-7.

13. *Landgren O., Kyle R.A., Rajkumar S.V.* From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17. №6. – P.1243-1252.

14. *Shin S., Kim K.J., Chang H.J., et al.* Impact if serum, calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.2873-2881.

15. Standarts of Medical in Diabetes. American Diabetes Associaton // Diabetes care. – 2009. – Vol. 32. Suppl.1. – P.11-61.

Информация об авторах:

Брыжинская Ирина Евгеньевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ИГМАПО, врач-невролог, e-mail: i.e.bryzhinskaya@gmail.com; Шпрах Владимир Викторович – ректор, д.м.н., профессор, 664079, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра неврологии и нейрохирургии. Тел. (3952) 465326; Михалевиц Исая Моисеевич – заведующий кафедрой, к.г.-м.н., доцент, 664079, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра информатики и

Information About the Authors:

Bryzhinskaya Irina Evgenevna – graduate student of neurology and neurosurgery Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, doctor-neurologist, e-mail: i.e.bryzhinskaya@gmail.com; Shprakh Vladimir Victorovich – Rector, MD, PhD, DSC (Medicine), professor, 664079, Russia, Irkutsk, Yubileiny, 100, ISMACE, Department of Neurology and Neurosurgery Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education. Tel. (3952) 465326, Mikhalevitch Isaj Moiseevich – Head of the Department, 664079, Russia, Irkutsk, Yubileiny, 100, e-mail: mim977@list.ru.

© ИЛЛАРИОНОВА Е.А., ЧМЕЛЕВСКАЯ Н.В., МУРАВЬЕВА Г.М. – 2015
УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОБНАРУЖЕНИЯ ПИКАМИЛОНА И ЦИННАРИЗИНА В КОМБИНИРОВАННЫХ СОЧЕТАНИЯХ С ПСИХОТРОПНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Елена Анатольевна Илларионова¹, Наталья Владимировна Чмелевская², Галина Михайловна Муравьева²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова, ²Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, гл. врач – к.м.н. А.П. Зайцев)

Резюме. Изучено хроматографическое поведение пикамилон и циннаризина в сочетании с психотропными лекарственными средствами амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, трифтазином, неуплептилом на хроматографических пластинках «Сорбфил УФ-254» и «Армсорб УФ-254» в общих системах растворителей. Показано, что разделение психотропных веществ идёт недостаточно чётко, поэтому необходима разработка частных систем хроматографирования. Поиск оптимальных хроматографических систем проводили методом математического планирования эксперимента по плану «Латинского квадрата». Установлено, что система растворителей n-гептан-этанол-25% раствор аммиака (6:2:2) является оптимальной для идентификации комбинированных сочетаний с циннаризином, а система растворителей n-гептан-этилацетат-25% раствор аммиака (5:2,5:2,5) – для комбинированных сочетаний с пикамилоном.

Ключевые слова: пикамилон, циннаризин, амитриптин, аминазин, азалептин, галоперидол, трифтазин, неуплептин, метод тонкослойной хроматографии, химико-токсикологический анализ.

THE DEVELOPMENT OF DETECTION PROCEDURES OF PICAMILONUM AND CINNARIZINE IN COMBINATIONS WITH THE MIND-ALTERING DRUGS

Е.А. Illarionova¹, N.V. Chmelevskaya², G.M. Muravjova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Agency of Forensic Medical Examination, Russia)

Summary. The chromatographic behaviour of picamilone and cinnarizine in combinations with the mind-altering drugs such as amitriptyline, aminazin, azaleptin, haloperidol, triftazine, neuleptil was studied on the chromatographic plates “Sorbfil UV-254” and “Armsorb UV-254” in the general solvent systems. It was shown that the separation of the mind-altering substances was not distinct therefore the development of specific chromatographic procedures was necessary. The search for optimal chromatographic systems was performed by the method of mathematic experiment planning according to the scheme “Latin square”. It was determined that the solvent system n-heptane-ethanol-25% aqua ammonia (6:2:2) was optimal for the identification of complex combinations with cinnarizine but the solvent system n-heptane-ethyl acetate-25% aqua ammonia (5:2.5:2.5) was optimal for the complex combinations with picamilonum.

Key words: picamilone, cinnarizine, amitriptyline, aminazin, azaleptin, haloperidol, triftazine, neuleptil, the thin-layer chromatography procedure, chemico-toxicological analysis.

Пикамилон и циннаризин включены в «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях» – приказ Минздрава России № 460 от 29.12.2000 г. «Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга». Достаточно часто встречаются случаи отравления пикамилоном и циннаризином в сочетании с психотропными лекарственными средствами амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, трифтазином, неуплептилом. Анализ литературы свидетельствует об отсутствии данных по химико-токсикологическому исследованию этих комбинированных сочетаний. Поэтому разработка методик химико-токсикологического анализа пикамилон и циннаризина в сочетании с психотропными лекарственными средствами амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, трифтазином, неуплептилом является актуальной проблемой.

Целью настоящей работы являлось разработка методик химико-токсикологического анализа пикамилон и циннаризина при сочетании их с психотропными лекарственными средствами с использованием метода тонкослойной хроматографии.

Материалы и методы

В работе использовали готовые хроматографические пластинки «Сорбфил УФ-254» (ТУ 26-11-17-89), «Армсорб УФ-254» (ТУ 6-09-37-918-88).

В качестве стандартных (контрольных) веществ были использованы фармацевтические субстанции пикамилон, циннаризина, амитриптилина, аминазина, азалептина, галоперидола, трифтазина, неуплептила, содержание основного вещества в которых не ниже 99%.

В качестве растворителей использовали воду очищенную (ФС 42-2619-97), отвечающую требованиям Государственной фармакопеи [18,19], 0,1М раствор хлористоводородной кислоты (ГОСТ 3113-77) «х.ч.», 0,1М раствор натрия гидроксида (ГОСТ 4398-86) «х.ч.», спирт метиловый (ГОСТ 6995-77) «х.ч.», 95% спирт (ГОСТ 5962-67) «ч.д.а.», кислота уксусная «х.ч. ледяная» (ГОСТ 61-75).

Детектирование веществ на хроматограммах проводили с использованием УФ-осветителя (длина волны 254 нм) и с помощью опрыскивания реактивом Драгендорфа.

При статистической обработке результатов анализа использовали методы Стьюдента и Фишера [2]

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Несмотря на внедрение в практику химико-токсикологического анализа современных физико-химических методов, обладающих высокой чувствительностью, избирательностью, хроматография в тонком слое сорбента не утратила своего значения благодаря доступности, не сложному аппаратурному оснащению, простоте выполнения.

Тонкослойная хроматография является наиболее распространенным методом анализа лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов в биологических объектах и на этапе скрининга служит преобладающим источником информации [3,4,5]. Данный метод применяется в общем и частном скрининге.

Для выбора условий разделения исследуемых веществ методом ТСХ использовали пластины на основе силикагеля «Армсорб» и «Сорбфил», которые имеют высокую степень активности, стандартизованную толщину сорбента.

На линию старта хроматографической пластины с помощью микрошприца для тонкослойной хроматографии наносили по 1 мкл 1% растворов исследуемых веществ (пикамилона, циннаризин, амитриптилин, аминазин, азалептин, галоперидол, трифтазин, неулептил), что соответствует количеству 10 мкг. После удаления органического растворителя пластины хроматографировали в исследуемых системах растворителей.

Предварительно была определена хроматографическая подвижность исследуемых веществ в общих системах растворителей, наиболее часто применяемых для веществ основного характера в химико-токсикологическом анализе. В качестве общих систем использовали: бензол-диоксан-25% раствор аммиака (12 : 7 : 1); этилацетат-хлороформ-25% раствор аммиака (17 : 2 : 1); хлороформ-этанол-25% раствор аммиака (30 : 30 : 1); толуол-ацетон-25% раствор аммиака (50 : 50 : 1). Средние данные о хроматографической подвижности исследуемых веществ в общих системах растворителей представлены в таблице 1.

Проведенные исследования показали, что величина hR_f циннаризина и пикамилона от других исследуемых веществ наиболее отличается при использовании систем бензол-диоксан-25% раствор аммиака и этилацетат-хлороформ-25% раствор аммиака. В системах хлороформ-этанол-25% раствор аммиака и толуол-ацетон-25% раствор аммиака наблюдается размытие зон адсорбции, а также наличие «хвостов». Система бензол-диоксан-25% раствор аммиака, является наиболее подходящей из выше перечисленных систем для разделения исследуемых лекарственных веществ, и может быть рекомендована в скрининге при проведении направленного ана-

Таблица 1
Величины hR_f исследуемых веществ в общих системах растворителей ($n=6$)

| Исследуемое вещество | Система растворителей, hR_f | | | |
|----------------------|-------------------------------|----|----------|----------------|
| | I | II | III | IV |
| Пикамилон | 10 | 4 | 4 | 2 |
| Циннаризин | 70 | 69 | 28 | 74 |
| Галоперидол | 88 | 0 | 4 | 55 66 |
| Амитриптилин | 54 | 56 | 89 | 67 46 |
| Неулептил | 28 | 33 | 82 72 | 71 32 11 |
| Аминазин | 50 | 48 | 82 | 48 |
| Азалептин | 38 | 34 | 82 | 34 |
| Трифтазин | 37 | 0 | 72 | 5 28 |

Примечание: Системы растворителей: I. Бензол-Диоксан-25% раствор аммиака (12 : 7 : 1); II. Этилацетат-Хлороформ-25% раствор аммиака (17 : 2 : 1); III. Хлороформ-Этанол-25% раствор аммиака (30 : 30 : 1); IV. Толуол-Ацетон-25% раствор аммиака (50 : 50 : 1).

совпадает со значением hR_f циннаризина и пикамилона, что приводит к невозможности использования данной системы для идентификации циннаризина и пикамилона в моче. В остальных исследуемых общих системах разделение психотропных веществ идёт недостаточно чётко, поэтому необходима разработка частных систем хроматографирования, позволяющих достаточно чётко отделить циннаризин и пикамилон от изучаемых лекарственных веществ.

Поиск оптимальных хроматографических систем проводили методом математического планирования эксперимента по плану «Латинского квадрата», позволяющего получить достоверную информацию при значительном сокращении числа опытов с учётом изучения одновременного влияния нескольких факторов на хроматографическую подвижность исследуемых веществ [1]. Одновременно изучали влияние трёх факторов: органического растворителя различной полярности (факторы А и Б) и модификаторов основного и кислотного характера (25% раствор аммиака и ледяная уксусная

лиза. В данной системе детектируются все исследуемые соединения.

Для селективности данной хроматографической системы проводили хроматографирование и извлечение из мочи, в результате исследования значение hR_f амитриптилина, аминазина, азалептина, галоперидола, трифтазина, неулептила

Таблица 2

План «Латинского квадрата»

| Система растворителей | | Диоксан-25% раствор аммиака | | Ацетон-25% раствор аммиака | | Этилацетат-25% раствор аммиака | | Этанол-25% раствор аммиака | | Ацетон-ЛУК | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|---|----------------------------|---|--------------------------------|---|----------------------------|---|------------|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | | |
| | | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Хлороформ | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Бензол | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Бутанол | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Гептан | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Толуол | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

кислота) (Фактор С). План эксперимента представлен в таблице 2.

Для разделения веществ важное значение имеет ΔR_f между зонами. Поэтому в дальнейшем план «латинского квадрата» упростили, заменив значения hR_f пятен на ΔR_f . Эти данные были использованы для установления влияния определенных выше факторов А, В и С на хроматографическое поведение пикамилона, циннаризина в комбинированных сочетаниях методом дисперсионного анализа по известной методике [1].

По результатам дисперсионного анализа установили, что все факторы являются значимыми, но наименьшее влияние на хроматографическое разделение исследуемых веществ оказывает органический растворитель (факторы А и Б). Более значимым является фактор «С», влияющий на pH системы растворителей. Анализ значений ΔR_f между зонами показал, что наибольшее значение ΔR_f между зонами наблюдается для системы растворителей н-гептан-этанол-25% раствор аммиака (6:2:2) для комбинированных сочетаний с циннаризином и н-гептан-этилацетат-25% раствор аммиака (5:2,5:2,5) для комбинированных сочетаний с пикамилоном. Результаты хроматографирования представлены в таблице 3.

Проведена валидационная оценка разработанной методики. Результаты хроматографирования считаются достоверными, если соблюдаются условия пригодности хроматографической системы. Для проверки пригодности хроматографической системы была проведена апробация выбранных условий хроматографического анализа модельных смесей пикамилона, циннаризина и психотропных лекарственных веществ.

На основании вышеописанных исследований можно сделать вывод, что разработанная методика позволяет обнаруживать пикамилон и циннаризин на предварительном этапе исследования в моче как индивидуально,

так и при сочетанном применении с психотропными лекарственными веществами. Соэкстрактивные компоненты мочи не мешают определению.

Таким образом, разработана унифицированная методика обнаружения и разделения пикамилона и цин-

Таблица 3
Результаты хроматографирования циннаризина и пикамилона в комбинированных сочетаниях с психотропными лекарственными веществами

| Комбинированные сочетания лекарственных веществ с циннаризином | Значение hR_f (n = 6) | Комбинированные сочетания лекарственных веществ с пикамилоном | Значение hR_f (n = 6) |
|--|-----------------------------|---|------------------------------|
| Циннаризин Азалептин Трифтазин | 71±2 4±1 13±2 | Пикамилон Азалептин Трифтазин | 15±2 26±1 38±3 |
| Циннаризин Неулептил Амитриптилин | 71±1 19±1 39±1 | Пикамилон Неулептил Амитриптилин | 15±1 50±1 71±1 |
| Циннаризин Галоперидол Аминазин | 71±1 5±1 30±1 | Пикамилон Галоперидол Аминазин | 15±1 28±1 66±1 |
| Циннаризин Азалептин Амитриптилин Аминазин | 71±1 4±2 39±2 30±1 | Пикамилон Азалептин Амитриптилин Аминазин | 15±1 26±2 71±1 66±1 |
| Циннаризин Галоперидол Трифтазин | 71±3 5±1 13±1 | Пикамилон Галоперидол Трифтазин | 15±2 28±2 38±1 |
| Циннаризин Неулептил Аминазин | 71±2 19±2 30±3 | Пикамилон Неулептил Аминазин | 15±2 50±1 66±2 |
| Циннаризин Галоперидол Аминазин Амитриптилин | 71±3 5±1 30±1 39±2 | Пикамилон Галоперидол Амитриптилин Аминазин | 15±3 28±1 71±1 66±1 |

наризина и психотропных веществ в комбинированных сочетаниях методом тонкослойной хроматографии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 15.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации. – М.: Медицина, 1973. – 232 с.
2. Государственная Фармакопея СССР. – Вып. 1. Общие методы анализа. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии (планарная хроматография) / Пер. с англ. – М.: Мир, 1999. – 611 с.

4. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Пикамилон» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 119. №4. – С.69-71.
5. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А., Алферова Л.Н. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 119. №5. – С.40-42.

REFERENCES

1. Belikov V.G., Ponomarev V.D., Kokovkin-Shcherbak N.I. The use of mathematical planning and analysis of the results of the experiment in pharmacy. – Moscow: Meditsina, 1973. – 232 p. (in Russian)
2. State Pharmacopoeia of the USSR. – Vol. 1. Common methods of analysis. – 11th. ed. – Moscow: Meditsina, 1987. – 336 p. (in Russian)
3. Geiss F. Basics thin layer chromatography (planar chromatography). – Trans. from English. – Moscow: Mir, 1999. – 611 p. (in Russian)

4. Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A. High performance liquid chromatography analysis of the tablets "Picamilon" // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 119. №4. – P.69-71. (in Russian)
5. Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A., Alferova L.N. High performance liquid chromatography analysis of the combined combination of cinnarizine and psychotropic drugs // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 119. №5. – P.40-42. (in Russian)

Информация об авторах:

Илларионова Елена Анатольевна – д.х.н., профессор, заведующий кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru;

Чмелевская Наталья Владимировна – к.ф.н., заведующий отделением, 664022, Иркутск, бульвар Гагарина, 4, Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, судебно-химическое отделение;
Муравьева Галина Михайловна – судебно-медицинский эксперт.

Information About the Authors:

Illarionova Elena A. – PhD, DSc, professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st, 1, ISMU, department of pharmaceutical and toxicological chemistry, tel. тел. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru; Chmelevskaya Natalya V. – Head of the Department, MD, PhD, 664022, Irkutsk, Boulevard Gagarina, 4, Irkutsk regional agency judicial-medical expert operation, Muraveva Galina M. – forensic medical expert.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© БАЖЕНОВА Ю.В. – 2015
УДК 614.2:616-073.7

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ В АНАЛИЗЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЛУЖБЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Юлия Викторовна Баженова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра лучевой диагностики, зав. – к.м.н., доц. Б.И. Подашев)

Резюме. Службу лучевой диагностики следует воспринимать как индустрию оказания медицинских услуг, принципы применения которой должны быть подчинены концепции здравоохранения. Для этого необходим реальный объективный анализ ее деятельности. Присутствие в официальных документах учета и отчетности только общих сведений о кадровом составе, парке аппаратуры и количестве выполненных исследований затрудняет объективную оценку службы лучевой диагностики. Регламентированная отчетность о качественной стороне деятельности службы лучевой диагностики, касающейся точности и скорости распознавания заболевания, вклада службы в лечебно-диагностический процесс отсутствует. Таким образом, создание документов учета и отчетности, оценивающих работу службы по конечному результату, позволит оптимизировать деятельность службы лучевой диагностики. Это поможет сократить сроки установления диагноза, снизить затраты на диагностический процесс.

Ключевые слова: служба лучевой диагностики, анализ деятельности, годовой отчет, количественные показатели, относительные показатели.

TOPICAL QUESTIONS IN PERFORMANCE ANALYSIS OF THE RADIOLOGY SERVICE

Y.V. Bazhenova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Radiology service should be perceived as the industry of medical services, the application of the principles which should be subject to the concept of health. This requires real objective analysis of its activities. Presence in the official documents of accounting and reporting only general information about personnel, equipment park and the number of the research complicates an objective assessment of the radiology service. Regulatory reporting of the quality of the service activities of radiation diagnosis as to the accuracy and speed of detection of the disease, the contribution of services to the diagnostic and treatment process is absent. Thus, the establishment of accounting and reporting documents, evaluate the work of the service of the final result, will optimize the work of the radiology service. This will help to reduce the time of diagnosis, reduce the cost of the diagnostic process.

Key words: radiology service, performance analysis, annual report, quantitative indicators, relative indicators.

Стремительное развитие службы лучевой диагностики, изменение организационной структуры и форм оказания медицинской помощи населению предъявляют новые требования к оценочным критериям деятельности диагностических подразделений медицинских организаций [2,4,5].

Деятельность службы лучевой диагностики с позиций оказания населению качественной специализированной помощи оценивается посредством ряда показателей.

В первую очередь, это количественные показатели – данные утвержденных государственных форм статистической отчетности, представляемые в абсолютных числах в годовых отчетах медицинских организаций всех профилей.

Постановлением Госкомстата России 10.09.2002 г. №175 была утверждена форма федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении» (форма № 30).

Ежегодно Росстатом издается соответствующий при-

каз о введении изменений и утверждении обновленной формы №30. Последнюю редакцию документ претерпел в 2014 году (Приказ Росстата от 25.12.2014 N 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения» Форма №30 «Сведения о медицинской организации» (Приложение №5).

Сведения о медицинской организации представляют юридические лица – медицинские организации: – органу местного самоуправления в сфере охраны здоровья до 20 января следующего за отчетным годом. Далее органы местного самоуправления в сфере охраны здоровья: – органу исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения до 20 февраля следующего за отчетным годом. И, наконец, 5-25 марта органы исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья:

Министерству здравоохранения Российской Федерации; территориальному органу Росстата в субъекте Российской Федерации по установленному им адресу.

Работа диагностических отделений (кабинетов) отражена в части раздела VI. Сюда не включаются сведения об анализах и исследованиях, проведенных в других организациях больным, обслуживаемым данной организацией. Если диагностические отделения данной медицинской организации оказывают помощь пациентам, направленным другими учреждениями, в сведения о работе диагностического отделения включается весь объем проведенной работы, независимо от того, каким пациентам была оказана помощь.

Анализ деятельности и составление в установленном порядке отчета о работе подразделения лучевой диагностики за отчетный период входит в должностные обязанности заведующего отделом (отделением) лучевой диагностики. Этот вид деятельности не лишен определенных трудностей. При подготовке и заполнении отчетных статистических форм нередко допускаются ошибки и неточности, ведущие к искажению статистических данных [3].

Присутствие в официальных документах учета и отчетности только общих сведений о кадровом составе, парке аппаратуры и количестве выполненных исследований затрудняет объективную оценку службы лучевой диагностики [4].

Кроме этого, в настоящее время формирование штатного расписания рентгеновского отделения, а также расчет нагрузки на рентгеновский кабинет основываются на старом приказе Минздрава РСФСР № 132 от 2.08.1991 г., введенном в действие до эпохи внедрения цифровых рентгеновских исследований, где есть указание на среднее время проведения только аналоговых (плечных) рентгеновских исследований. Хотя, по данным исследования медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (2014 г.), для выполнения цифровых рентгеновских исследований затрачивается значимо больше времени, чем для проведения аналоговых, в основном за счет выполнения постпроцессорной обработки снимков, ведения двойного документооборота [1].

На основании количественных показателей, в случае необходимости, рассчитываются относительные показатели работы отдельных подразделений и службы лучевой диагностики в целом. Они позволяют судить о состоянии службы лучевой диагностики в отдельно взятом и, при сравнительной оценке, в различных медицинских организациях или административных территориях с позиций уровня оказания медицинской помощи населению.

Относительные показатели не отражаются в годовом отчете формы №30 и предоставляются медицинскими организациями только по запросу органа местного самоуправления в сфере охраны здоровья, главного специалиста или органа управления здравоохранения субъекта Российской Федерации. Проводится сравнение относительных показателей работы с данными медицинской организации и со средними значениями аналогичных показателей по Российской Федерации за предыдущий год.

К относительным показателям работы рентгенологического отделения (кабинета) относятся:

1. Число рентгеноскопий на 100 рентгенологических исследований (рассчитывается по данным табл. 5100).

Методика расчета: число рентгеноскопий (строка 1 графы 4) делится на число рентгенологических исследований всего (строка 1 графы 3) и умножается на 100.

2. Число снимков на 100 рентгенологических исследований (рассчитывается по данным табл. 5100).

Методика расчета: число снимков (сумма данных по графам 5, 6, 7, 8 строки 1) делится на число рентгенологических исследований всего (строка 1 графы 3) и умножается на 100.

3. Число снимков на 100 исследований органов грудной клетки (рассчитывается по данным табл. 5100).

Методика расчета: число снимков (сумма данных по графам 5, 6, 7, 8 строки 1.1) делится на число рентгенологических исследований органов грудной клетки всего (строка 1.2

графы 3) и умножается на 100.

4. Число снимков на 100 исследований органов пищеварения (рассчитывается по данным табл. 5100).

Методика расчета: число снимков (сумма данных по графам 5, 6, 7, 8 строки 1.2) делится на число рентгенологических исследований органов пищеварения всего (строка 1.3 графы 3) и умножается на 100.

5. % специальных рентгенологических исследований в общем количестве рентгенологических исследований.

Методика расчета: общее число рентгенологических исследований (строка 1 графа 3) принимается за 100, а общее число специальных рентгенологических исследований – за X. Общее число специальных рентгенологических исследований умножается на 100 и делится на общее число рентгенологических исследований. Полученный результат выражается в процентах.

6. Обеспеченность рентгенологической помощью стационарных и амбулаторно-поликлинических больных:

а) Число рентгенологических исследований на 1 стационарного больного (рассчитывается по данным табл. 5100).

Методика расчета: число рентгенологических исследований, проведенных в стационаре (разница между числом рентгенологических исследований всего – строка 1 графа 3 и числом исследований, выполненных в поликлинике – строка 1 графа 11), делится на общее число больных, находящихся на лечении и выписанных на 31 декабря отчетного года.

б) Число рентгенологических исследований на 1000 посещений поликлиники (рассчитывается по данным табл. 5100 и табл. 5114).

Методика расчета: число рентгенологических исследований, проведенных амбулаторным больным (определяется суммой числа диагностических исследований, выполненных в поликлинике (таблица 5100, строка 1 графа 11), и числа рентгенологических профилактических исследований, проведенных в ЛПУ (таблица 5114 сумма данных строк 1, 5 графы 3)) делится на число амбулаторных посещений за истекший год и умножается на 1000.

Таким образом, в настоящее время отсутствует регламентированная отчетность о качественной стороне деятельности службы, касающейся точности и скорости распознавания заболевания, вклада службы лучевой диагностики в лечебно-диагностический процесс. Также, из-за отсутствия единых стандартов оценки эффективности деятельности и, соответственно, научно обоснованных потребностей в различных диагностических методиках возникает хаотичность в формировании структур лучевой диагностики и, как результат, неэффективное использование оборудования, удорожание диагностического процесса, увеличение времени на установление диагноза.

Службу лучевой диагностики следует воспринимать как индустрию оказания медицинских услуг, принципы применения которой должны быть подчинены концепции здравоохранения. Для этого необходим реальный объективный анализ ее деятельности. Создание документов учета и отчетности, оценивающих работу службы по конечному результату, позволит оптимизировать деятельность службы лучевой диагностики. Это поможет не только максимально сократить сроки установления диагноза, но и снизить затраты на диагностический процесс, используя в каждом конкретном случае наиболее эффективные методики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 20.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камышанская И.Г., Черемисин В.М., Петрова А.С. Исследование экономической эффективности цифровой рентгенодиагностики // Радиология-практика. – 2014. – №3.

– С.65-73.

2. Кривушкина Е.В., Иванинский О.И., Шалыгина Л.С. и др. Результаты оценки деятельности службы лучевой диагно-

стики в Новосибирской области (по данным статистики) // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №4. – С.56-58.

3. Подашев Б.И., Айзентир А.С., Баженова Ю.В. Составление отчета о работе отдела (отделения) лучевой диагностики: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 57 с.

4. Редькин А.В. Медико-социальные аспекты модерниза-

ции службы лучевой диагностики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2011. – 22 с.

5. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации (по материалам доклада Главного внештатного специалиста по лучевой диагностике Минздравсоцразвития России профессора И.Е. Тюрин) // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – №2. – С.6-11.

REFERENCES

1. Kamyshanskii I.G., Cheremisin V.M., Petrova A.S. Study of Economic Efficiency of Digital X-ray Diagnostics // Radiologija-praktika – 2014. – Vol. 3. – P.65-73. (in Russian)

2. Krivushkina E.V., Ivaninsky O.I., Shalygina L.S., Sharapov I.V. Results of assessment of radial diagnostics service activity in the Novosibirsk region (according to statistics) // Medicina i obrazovanie v Sibiri. – 2013. – Vol. 4. – P.56-58. (in Russian)

3. Podashev B.I., Ayzentir A.S., Bazhenova Y.V. Reporting on the work of the department beam diagnostics: manual for

physicians. – Irkutsk, 2013. – 57 p. (in Russian)

4. Redkin A.V. Medical and social aspects of the modernization of the service of radiation diagnosis: Thesis PhD in Medicine. – Kemerovo, 2011. – 22 p. (in Russian)

5. Tyurin I.E. Radiology in the Russian Federation (Report of the head freelance specialist on radiology in the Ministry of Social Development of Russia Professor I. E. Tyurina) // Luchevaja diagnostika i terapija. – 2011. – Vol. 2. – P.6-12. (in Russian)

Информация об авторах:

Баженова Юлия Викторовна – доцент кафедры, к.м.н., 664049, г. Иркутск, м-он Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра лучевой диагностики, e-mail: rg.dr@mail.ru.

Information About the Author:

Bazhenova Yuliya – Associate Professor, MD, PhD, 664049, Irkutsk, 100, Jubilejnij community, Department of Radiologic diagnostics, e-mail: rg.dr@mail.ru.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© НАНСАЛМАА Ш., ЭРДЭНЭЧИМЭГ Э. – 2015

УДК: 616-001.17-06-084-053.4-089

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЖОГОВ У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ В УЛАН-БАТОРЕ

Нансалмаа Шагдарсурэн¹, Эрдэнэчимэг Эрдэнэбаяр²

(¹Национальный научно-исследовательский центр травматологии и ортопедии, ректор – к.м.н., проф.

З. Мэндсайхан; ²Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия, Институт общественного здравоохранения, директор – к.м.н., проф. С. Чимэдсурэн, кафедры окружающей среды, зав. – магистр общественного здравоохранения, к.м.н. Э. Эрдэнэчимэг)

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожог определяется как одна из ведущих причин, угрожающих здоровью детей в странах с низким и средним уровнем жизни, таких как Азия, Африка и страны Средиземноморского региона. Такая же картина вырисовывается также в Монголии, в структуре причин травмы и смертности, в Улан-Баторе, на третьем месте стоит детские травмы в возрасте от 0 до 5, и в том числе ожог является первой причиной травм. Целью нашей работы является эпидемиологическое исследование детских ожогов в возрасте от 0 до 5 лет в Улан-Баторе. Случаи детских ожогов протяжении последних 8 лет (2006-2013) были проанализированы дескриптивным методом исследования. В течение 8 лет частота ожогов у детей в возрасте 0-5 лет возросла в 1,5 раза и достигла 1920 случаев на 100 тысяч населения. Ожоги у детей в возрасте от 0 до 1 года случаются чаще, чем у других детей (p<0,001).

Ключевые слова: ожог, эпидемиология, заболеваемость, профилактика.

CURRENT STATE OF BURNS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS

Shagdarsuren Nansalma¹, Erdenebayar Erdenechimeg²

(¹Public Health and Statistic, Surveillance Information Department, National Trauma and Ortopedic Research Center of Mongolia, Ulaanbaatar; ²Environmental Public Health Department, School of Public Health, Mongolian National University of Health Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary. According to the WHO the burns are the main cause of the overall children morbidity and mortality in the low-and middle-income countries, such as Africa, South-East Asia and the Eastern Mediterranean regions¹. The same picture sketched in Ulaanbaatar, Mongolia. Thus there is a real need to provide epidemiological study of the burns diseases in order to develop effective burn prevention programmes. Purpose: Describe the prevalence of child burns morbidity in UB. Methods. Descriptive statistic and one-way analysis of variance were used in the study. Morbidity of children burns cases for the last 8 years (2006-2013), in Ulaanbaatar served as the materials. Results. The overall incidence rates of morbidity were 1920 per 100000 persons (p<0.001). The morbidity rate was significantly higher for the younger children (0-1 year old) than other ages (p<0.001).

Key words: burns, epidemiology, morbidity, prevention, Mongolian.

Собрать реальные данные о случаях ожогов очень трудно. Это обусловлено тем, что многие из них не зарегистрированы, так как исследования о распространенности ожогов проводятся на базе данных отдельных больниц.

В конце 1980-х годов в развитых странах было проведено исследование на базе медицинских организаций. Результат показал, что заболеваемость ожогами составляет 200-400 случаев на 100 тыс. населения и большинство из них – это ожоги у детей (младше 12 лет) [1]. Подобные исследования были проведены еще в других странах, например, в Норвегии эта величина составила 170 случаев на 100 тыс. населения, из них 36% – детские ожоговые случаи в возрасте 0-4 года [2]. В Нидерландах отмечается 420 случаев на 100 тыс. населения и большинство из них случается в возрасте 0-4 и старше 84 лет [3]. В Кувейте 34,5 на 100 тыс. населения – это детские ожоги в возрасте до 15 лет [4]. В Англии ожоги встречаются у 250 на 100 тыс. населения и 50% случаев – это ожоги в возрасте моложе 12 лет. В штате Онтарио (Канада) ожоги происходят ежегодно у 6000 детей и 35,7% из них относятся к возрасту менее 2-х лет. Ожоги среди детей в возрасте 0-5 лет в развивающихся странах встречаются чаще, чем в развитых странах. Например, в Индии, многонаселенной стране, очень сложно точно высчитать случаи ожогов. По приблизительным подсчётам 700-800 на 100 тыс. населения страдают от ожогов [8]. В Бангладеште насчитываются 782,1 детских ожоговых случаев в возрасте 0-4 лет на 100 тыс. население [9], в Пакистане – 1388 случаев [10], а в Литве – из 260 случаев 25,7% составляет детские ожоги [11], в Иране – 1044 случая на 100 тыс. население [12].

Зависимость случаев ожогов от пола зависит от культурных особенностей. В трёх регионах ВОЗ девочки больше страдают от ожогов, чем мальчики [13-19], а в некоторых странах Азии и Африки, наоборот, мальчики становятся жертвами термических факторов [20-21]. Это объясняется тем, что мальчики в возрасте до 5 лет более подвижны и шаловливы [22,23]. Во Франции, среди обожжённых детей 61,6% приходится на мальчиков [24]; в Кувейте – 60% [25], в Японии – 62% [26], в Великобритании – 66% [27].

В Монголии ожоги у детей в возрасте до 5 лет стоят на I месте, случаи ожоговых заболеваний, смертности и инвалидности растут с каждым годом, зависимости смертности и возраста не было отмечено. В 2013 году травма стояла на III месте среди детских заболеваний и смертности (0-5 лет), а I место среди травм занимали детские ожоги [28]. По данным национального исследования «Случаи травматизма в Монголии в 2003-2004 годах» дети в возрасте до 5 лет с термическими ожогами составляют самую большую численность – это 393,7 ожогов на 100 тыс. население [29].

В 2002 и 2009 гг. Монгольское правительство подтвердило национальную программу по предотвращению ожогов, и в рамках этой программы ежегодно проводятся меры для уменьшения случаев ожоговых травм [30].

Эпидемиологическое исследование ожогов необходимо для разработки эффективной программы профилактики возможных ожоговых травм.

Цель настоящего исследования – оценка частоты встречаемости ожогов среди детского населения Монголии.

Материалы и методы

Данное исследование было проведено методом дескриптива (оценочно-описательным методом). Случаи ожогов у детей (0-5 лет), зарегистрированные в 2006-2013 гг. в Улан-Баторе, были собраны по кодам X00-X19 Международной статистической классификации болезней и проблем, связан-

ных со здоровьем, по материалам Центра развития здравоохранения Монголии. Показатели заболеваемости ожогами на 100 тыс. населения Улан-Батора были рассчитаны на среднее количество населения данного года, а возрастные показатели – на количество постоянного населения данного года.

Разрешение на данное исследование было выдано этическим комитетом Монгольского национального университета медицинских наук (этическое собрание №14-14/1А от 17 июня 2014 г.). В данной работе не было привлечено никаких экспериментальных животных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов SPSS-17, Microsoft Excel 2010. Рассчитывались средние величины (M) и стандартные отклонения (s) к ним.

Результаты и обсуждение

Случаи ожогов среди детей в возрасте 0-5 лет в Улан-Баторе, регистрируются с 2006 года, это обусловило тот факт, что в этой работе рассмотрены данные о распространении ожогов в течение последних 8 лет (2006-2013 гг.). Все случаи ожогов регистрируются по международному классификатору болезней – X, т.е. как термические и химические ожоги / T20-T32/.

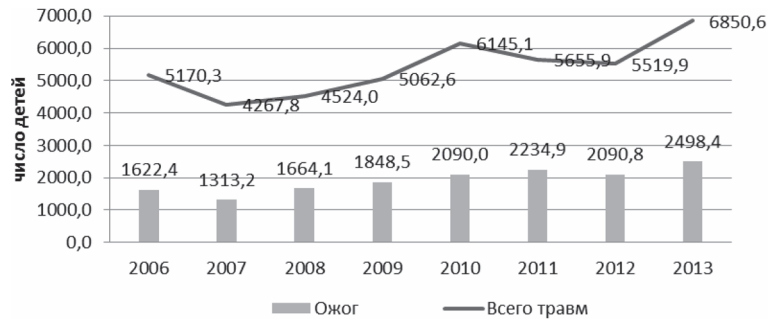


Рис. 1. Ожоги у детей до 5 лет на 100 тыс. населения, 2006-2013, г. Улан-Батор.

Здесь мы видим, что среди всех детских травм в возрасте до 5 лет, в Улан-Баторе, ожоги охватывают 36,5%. Ожоговые случаи растут с каждым годом: в 2006 г. – 1622,4 случая на 100 тыс. население, и через 8 лет данное число возросло в 1,5 раз (2498,4 случаев) ($p < 0,001$) (рис. 1, табл. 1).

Данные таблицы 1 показывают, что случаи ожогов у детей до 1 года уменьшились до 57,2% в 2013 году ($p = 0,77$). Однако это группа возраста остаётся самой опасной и имеет высокий удельный вес среди других возрастных групп лиц с

Таблица 1

Ожоги у детей до 5 лет, 2006-2013, г. Улан-Батор

| Возраст, лет | 2006 год число населения | 2006 год | | | | 2013 год число населения | 2013 год | | | |
|--------------|-----------------------------|------------------|--------------|----------|-----------------------|-----------------------------|------------------|--------------|----------|-----------------------|
| | | Число всех травм | Число ожогов | Ожоги, % | на 100 тыс. населения | | Число всех травм | Число ожогов | Ожоги, % | на 100 тыс. населения |
| 1> | 18089 | 522 | 310 | 59.3% | 1713.7 | 36157 | 1604 | 919 | 57.2% | 2542.8 |
| 1-4 | 59083 | 3468 | 942 | 27.1% | 1594.4 | 142717 | 10650 | 3550 | 33.3% | 2487.7 |
| Всего | 77172 | 3990 | 1252 | 31.3% | 1622.4 | 178874 | 12254 | 4469 | 36.5% | 2498.4 |

ожогами ($p = 0,001$). Число обожжённых детей в возрасте до 5 лет выросло на 5,2% ($p = 0,44$) (2006 – 31,3% и 2013 – 36,5%).

В возрастной структуре ожогов среди детей от 0 до 5 лет, 1978 случаев на 100 тыс. населения зарегистрированы среди детей в возрасте до 1 года и 1905,6 случаев – от 1 до 5 лет. Из этого следует, что с возрастом число ожогов уменьшается ($p < 0,001$) (рис. 2).

В зависимости от развития стран определенная возрастная группа страдает от ожогов [31]. Наше исследование показывает, что большая часть случаев ожогов в Монголии приходится на детей в возрасте 0-5 лет, после 5 лет число случаев уменьшилось в 6 раз. В Улан-Баторе одним из двух травматологических случаев среди детей в возрасте 1 года являются ожоги. Ожоговые случаи среди детей составляют 1920,3 на 100 тыс. население, это объясняется тем, что дети этого возраста более подвижны и им все интересно. По данным других учёных, например, Р. Simon отмечено, что риск ожогов у детей 1 года в 5 раз выше, чем других возрастных групп, и

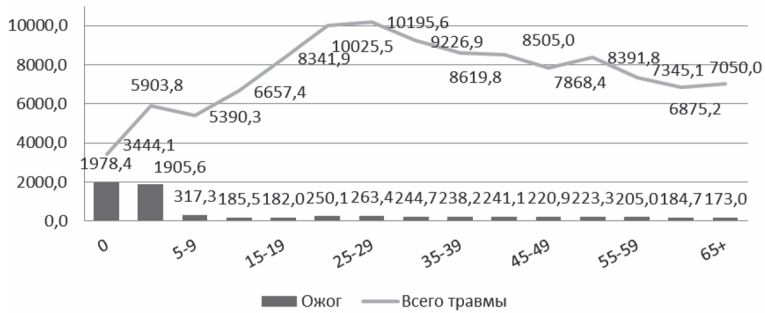


Рис. 2. Ожоговые случаи, по возрасту и причине на 100 тыс. населения, г.Улан-Батор (2006-2013 гг.).

в 2 раза выше, чем у детей в возрасте 2-х лет. Автор пришёл к выводу, что у детей этого возраста движение развивается быстрее, чем их сознание [32]. Как и у других учёных, наша работа показывает, что дети в возрасте 0-5 лет больше всего являются жертвами ожогов. По данным ожогового эпидемиологического исследования 2003 года, в Бангладеште были зарегистрированы 288,1 ожоговых случаев на 100 тыс. населения в возрасте ниже 18 лет и 782,1 случаев – в возрасте 1-4 лет [33]. По сравнению с нашим исследованием 10-летнее обзорное исследование среди 12 стран восточного региона Средиземного моря даёт относительно низкий результат, в

этих странах ожоговые случаи составляют 112-518 на 100 тыс. населения [34].

В течение 5 лет больница университета Джордана проводила исследование о распространении случаев ожогов разного происхождения. Они доказали, что ожогам чаще подвержены дети до 5 лет, и их ожоги обусловлены бытовыми факторами [35]. Канадские ученые тоже доказали своим 10-летним исследованием (1994-2003), что дети в возрасте 0-4 лет получают ожоги чаще, чем других возрастных групп [36]. Из выше сказанных вполне можем сказать, что главными жертвами ожоговых случаев являются дети до 5 лет.

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 получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. van Rijn O.J.L., Bouter L.M. The aetiology of burns in developed countries: review of the literature // *Burns*. – 1991. – Vol. 17. №5. – P.364-370.
2. Hove L.M., Lindtjorn B. Epidemiology of burns in Bergen, Norway // *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. – 1999. – Vol. 33. №2. – P.225-229.
3. den Hertog P.C., Blankendaal F.A., ten Hag S.M. Burn injuries in The Netherlands // *Accid Anal Prev*. – 2000. – Vol. 32. №3. – P.355-364.
4. Sharma P.N., Bang R.L., Al-Fadhli A.N., et al. Paediatric burns in Kuwait: incidence, causes and mortality // *Burns*. – 2006. – Vol. 32. – P.104-111.
5. Hettiaratchy S., Dziewulski P. ABC of burns. Introduction // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328 (7452). – P.1366-1368.
6. Child and youth unintentional injury: 10 years in review, 1994–2003 // *Safe Kids Canada*. 2007. – P.5.
7. Ray J.G. Burns in young children: a study of the mechanism of burns in children aged 5 years and under in the Hamilton, Ontario burn Unit // *Burns*. – 1995. – Vol. 21. №6. – P.463-466.
8. Jaiswal A.K., Aggarwal H. Epidemiological and socio-cultural study of burn patients in M.Y. Hospital, Indore // *IJPS*. – 2007. – Vol. 40. – P.158-163.
9. Mashreky S.R., Rahman A., Chowdhury S.M., et al. Epidemiology of childhood burn: yield of largest community based injury survey in Bangladesh // *Burns*. – 2008. – Vol. 34. – P.856-862.
10. Ahmed M., Shah M., Luby S., et al. Survey of surgical emergencies in a rural population in the Northern Areas of Pakistan // *Trop Med Int Health*. – 1999. – Vol. 4. №12. – P.846-857.
11. Rimdeika R., Kazanavicius M., Kubilius D. Epidemiology of burns in Lithuania during 1991-2004 // *Medicina (Kaunas)*. – 2008. – Vol. 44. №7. – P.541-547.
12. Nasih Othman. Epidemiology of burn injuries in Sulaymaniyah province of Iraq. PhD [dissertation]. – Nottingham: University of Nottingham, 2010.
13. Ndritu S., Ngumi Z. W., Ngaim O. Burns: the epidemiological pattern, risk and safety awareness at Kenyatta National Hospital, Nairobi // *East African Medical Journal*. – 2006. – Vol. 83. – P.455-460.
14. Yongqiang F., et al. Epidemiology of hospitalized burn patients in Shandong Province, 2001–2005 // *Journal of Burn Care and Research*. – 2007. – Vol. 28. – P.468-473.
15. Gali B.M., Madziga A.G., Naaya H.U. Epidemiology of childhood burns in Maiduguri, north-eastern Nigeria // *Nigerian Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 13. – P.144-147.
16. Vilasco B., Bondurand A. Burns in Abidjan, Côte d'Ivoire // *Burns*. – 1995. – Vol. 21. – P.291-296.
17. Adamo C., Esposito G., Lissia M., et al. Epidemiological data on burn injuries in Angola: a retrospective study of 7230 patients // *Burns*. – 1995. – Vol. 21. – P.536-538.
18. Mashreky S.R., Rahman A., Chowdhury S.M., et al. Epidemiology of childhood burn: yield of largest community based injury survey in Bangladesh // *Burns*. – 2008. – Vol. 34. – P.856-862.
19. Miron D., Shinnawi F., Meenes R., et al. Childhood injuries in northern Israel – prevalence and risk factors // *Harefuah*. – 2003. – Vol. 142. №8-9. – P.579-582.
20. Bawa Bhalla S., Kale S.R., Mohan D. Burn properties of fabrics and garments worn in India // *Accident Analysis and Prevention*. – 2000. – Vol. 32. – P.407-420.
21. Ghosh A., Bharat R. Domestic burns prevention and first aid awareness in and around Jamshedpur, India: strategies and impact // *Burns*. – 2000. – Vol. 26. – P.605-608.
22. Chan K.Y., Hairol O., Intiaz H., et al. A review of burns patients admitted to the burns unit of hospital universiti Kebangsaan Malaysia // *Medical Journal of Malaysia*. – 2002. – Vol. 57. – P.418-425.
23. Zhu Z.X., Yang H., Meng F.Z. The epidemiology of childhood burns in Jiamusi, China // *Burns*. – 1988. – Vol. 14. – P.394-396.
24. Mercier C., Blond M.H. French epidemiological survey of burns in children under 5 years of age // *Arch Pediatr*. – 1995. – Vol. 2. №10. – P.949-956.
25. Bang R.L., Sharma P.N., Sanyal S.C., et al. Burn septicaemia in Kuwait: associated demographic and clinical factors // *Med Princ Pract*. – 2004. – Vol. 13. №3. – P.136-141.
26. Suzuki M., Aikawa N., Kobayashi K., Higuchi R. Prognostic implications of inhalation injury in burn patients in Tokyo // *Burns*. – 2005. – Vol. 31. №3. – P.331-336.
27. Rajpura A. The epidemiology of burns and smoke inhalation in secondary care: a populationbased study covering Lancashire and South Cumbria // *Burns*. – 2002. – Vol. 28. №2. – P.121-130.
28. Centr Razvitija Zdravoohranenija. Pokazateli zdorovoohranenija. – Ulan-Bator, 2006-2013. (in Mongolian)
29. Nacional'nyj nauchno-issledovatel'skij centr travmatologij i ortopedii Pokazateli zdorovoohranenija. – Ulan-Bator, 2004-2013. (in Mongolian)
30. Nacional'naja programma profilaktiki, preduprezhdenija travmatizma i nasilija, Pravitel'stva Mongolija, Ulan-Bator, 2009. – 7 s. (in Mongolian)
31. Peck M., Mock C. A WHO plan for burn prevention and care. – 2008. – Vol. 2. – P.2-3.
32. Simon P.A., Baron R.C. Age as a risk factor for burn injury requiring hospitalization during early childhood // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 1994. – Vol. 148. – P.394-397.
33. Mashreky S.R., Rahman A. Epidemiology of childhood

burn: Yield of largest community based injury survey in Bangladesh // Burns. – 2008. – Vol. 34. №6. – P.856-862.

34. Othman N., Kendrick D. Epidemiology of burn injuries in the East Mediterranean Region: a systematic review // BMC Public Health. – 2010. – Vol. 10. – P.83.

35. El-Muhtaseb H., Qaryoute S. Burn injuries in Jordan: a study of 338 cases // Burns. – 1983. – Vol. 10. – P.116-120.

36. Spinks A., Wasiak J. Ten-year epidemiological study of pediatric burns in Canada // JBCR. – 2008. – Vol. 29. №3. – P.482-488.

Информация об авторах:

Нансалма Шагдарсурэн – докторант Монгольского национального университета медицинских наук, работник общественного здравоохранения, Национальный научно-исследовательский центр травматологии и ортопедии, Баянгол район, 7-хороо, улица Жалханд хутагт Дамдинбазар, Улан-Батор-16094, Монголия, тел. (976) 96067859, e-mail: nansalma@yahoo.com; Эрдэнэчимэг Эрдэнэбаяр – магистр общественного здравоохранения, к.м.н., заведующий кафедрой оружающей среды, Институт Общественного Здравоохранения, Монгольский Национальный Университет Медицинских Наук, Сухбатор район, улица С. Зориг, Улан-Батор-210648, Монголия, тел.(976) 99909819, email:erdenechimeg@hsum-ac.mn.

Information About Authors:

Shagdarsuren Nansalma – doctorate, public health officer of National Trauma and Ortopeadic Research Center of Mongolia, Ulaanbaatar, Bayangol district, khoroo-7, street Damdinabazar, Ulaanbaatar 16094, Mongolia, tel. (976) 96067859, e-mail: nansalma@yahoo.com; Erdenebayar Erdenechimeg – MSPH, PhD, chair of the Environmental Public Health Department, School of Public Health, Mongolian National University of Health Sciences, S. Zorig street, Ulaanbaatar 210648, Tel: 976-11-329126, e-mail: erdenechimeg@hsum-ac.mn

© КАРАБИНСКАЯ О.А., ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВ О.А., КАЛЯГИН А.Н. – 2015

УДК: 613.2:378.17

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ

Ольга Арнольдовна Карабинская, Владимир Григорьевич Изатулин,
Олег Александрович Макаров, Алексей Николаевич Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, курс психологии и педагогики, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., проф., акад. РАН В.С. Рукавишников, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., А.Н. Калягин)

Резюме. Исследовано фактическое питание 167 студентов младших курсов, разделённых по этническому принципу (русские – 108 человек и буряты – 59 человек), определены основные факторы, влияющие на его формирование. Гигиеническая оценка питания студентов выявила ряд негативных моментов: нерациональность питания по потребляемой пищевой энергии, несбалансированность по содержанию основных питательных веществ, нарушение режима питания. Отмечено более частое выявление избыточной массы тела среди бурятских студентов.

Ключевые слова: фактическое питание, среднесуточный рацион, белки, жиры, углеводы, нутриенты, режим питания, масса тела, индекс массы тела, студенты.

HYGIENIC ASSESSMENT OF ACTUAL NUTRITION OF UNDERGRADUATE STUDENTS OF THE UNIVERSITY

O.A. Karabinskaya, V.G. Izatulin, O.A. Makarov, A.N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Investigated actual food of 167 undergraduate students, divided along ethnic lines (Russian – 108 people, and the Buryats – 59 people), identified the main factors influencing its formation. Hygienic assessment of food of students showed a number of negative factors: poor diet on energy intake, unbalanced content of essential nutrients, violation of diet. The more frequent identification of overweight has been noted among Buryat students.

Key words: dietary intake, average daily diet, proteins, fats, carbohydrates, nutrients, diet, body weight, students.

Одним из важнейших условий сохранения и улучшения здоровья студенческой молодёжи является здоровый образ жизни, формирование которого составляет основу первичной профилактики многих заболеваний.

Студенты представляют собой динамичную группу, находящуюся в периоде активного формирования социальной и физиологической зрелости.

В период обучения студенты подвержены воздействию комплекса факторов, негативно влияющих на состояние здоровья: информационный стресс, частые нарушения режима труда, отдыха и питания, недостаточная материальная обеспеченность, необходимость совмещать учебу с работой и т.д. [2]. Значительную роль среди этих факторов играют нарушения характера и режима питания, которые в значительной степени влияют на состояние здоровья студентов, особенно в периоды повышенной нагрузки, связанной с экзаменационной сессией.

Цель настоящего исследования дать гигиеническую оценку фактического питания студентов первых курсов.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись студенты ИГМУ, первых курсов (1-3 курс) двух этнических групп: русская этническая группа и бурятская этническая группа.

В формировании исследуемых групп использовался метод таблиц случайных чисел, выборка формировалась с учётом численности для отсутствия статистической погрешности.

Были исследованы 167 студентов первых курсов трёх факультетов, в возрасте 17-23 лет. Сформированы группы по гендерному и этническому признакам: этническую группу составили 59 студентов, из них 39 девушек и 20 юношей бурятской национальности, в русскую группу вошли 108 студентов, из них 77 девушек и 31 юношей.

Изучение фактического питания студентов осуществлялось с использованием методов 24-часового воспроизведения, реализованного в компьютерной программе НИИ питания РАМН «Анализ состояния питания человека» v 1.2.4.(2006 г). Энергозатраты студентов подсчитывались по

хронометражу дня. Индивидуальные суточные энергозатраты основного обмена рассчитывались по формуле Mifflin-St Jeor (2005 г.) [3].

Для оценки наличия избытка или дефицита массы тела у студентов русской и бурятской национальности использовался показатель индекса массы тела (ИМТ) – индекс Кетле. Анализ полученных показателей ИМТ анализировали с помощью международной классификации дефицита массы тела, избыточной массы и ожирения для взрослых, принятой в соответствии с рекомендациями ВОЗ в 2004 г.

Математическая обработка и статистический анализ выполнялись с использованием компьютерных программ Excel, Statgraphics, пакета программ Statistica v. 6 (StatSoft, USA, 1999). После проверки распределения на нормальность использовались расчёты средних (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для оценки значимости различий в группах также применялись параметрические критерии оценки. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждения

Фактическое питание и энергозатраты студентов первых курсов представлены в таблице 1. Потребность в энергии определили с учётом выполняемого труда.

Анализ результатов оценки фактического питания выявил, что энергетическая ценность среднесуточных рационов у студентов юношей бурятской национальности значительно превышает физиологическую норму потребности в пищевой энергии ($p<0,01$) и составляет 4771,36±377,1 ккал, при физиологической потребности 2959±201,1 ккал в сутки. У

Сравнительная характеристика суточных затрат энергии студентами первых курсов изучаемых групп (ккал)

| | Русская этническая группа (M±m) | | Бурятская этническая группа (M±m) | |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------|
| | Юноши | Девушки | Юноши | Девушки |
| Потребность энергии, ккал | 2864±191,5 | 1977±65,5 | 2959±201,1 | 2022±86,9 |
| Калорийность суточного рациона | 2628,19±181,9 | 1999,86±68,9 | 4771,36±377,1 | 2323,96±139,1 |

девушек бурятской национальности выявлено незначительное превышение пищевой энергии в среднесуточном рационе 2323,96±139,1 ккал, при среднесуточной потребности 2022±86,9 ккал (табл. 1).

У юношей русской национальности анализ результатов фактического потребления пищевой энергии выявил незначительное уменьшение энергетической ценности в среднесуточном рационе 2628,19±181,9 ккал, тогда как физиологическая норма в среднем составляет 2664±191,5 ккал. У девушек русской национальности энергетическая ценность среднесуточных рационов (1999,86±68,9 ккал) соответствует физиологическим потребностям в пищевой энергии (1977±65,5 ккал) (табл. 1).

Согласно нормативам физиологического потребления энергетических и пищевых веществ в Российской Федерации, студенты относятся к работникам, преимущественно, умственного труда. Так потребность энергетических веществ, для юношей должна составлять – 2450 ккал в день, для девушек – 2000 ккал (табл. 2). При сбалансированном питании соотношение между белками, жирами и углеводами должно соответствовать 1:1:4. Потребность в белках у юношей – 87 г, у девушек – 75 г; в жирах у юношей – 97 г и у девушек – 83 г; в углеводах для юношей – 358 г, для девушек – 289 г [1]. Фактическое потребление пищевых веществ и энергии студентами

первых курсов изучаемых групп представлено в таблице 2.

Анализ результатов исследования качественного состава среднесуточных рационов питания студентами изучаемых групп выявил, что потребление белков у юношей бурятской национальности значительно превышает рекомендуемую

Таблица 2

Фактическое потребление пищевых веществ и энергии студентами первых курсов изучаемых групп

| | Русская этническая группа | | Бурятская этническая группа | | Физиологическая норма | |
|-------------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------|---------|
| | Юноши | Девушки | Юноши | Девушки | Юноши | Девушки |
| Энергетическая ценность, ккал | 2628,1±211,5 | 1999,8±142,2 | 4771,3±377,1 | 2323,9±198,3 | 2400 | 2000 |
| Белок, гр. | 69,37±3,51 | 57,53±1,06 | 184,2±12,1 | 67,49±0,29 | 87 | 75 |
| Общий жир, г | 108,69±8,91 | 107,2±9,37 | 181,62±21,99 | 93,91±5,97 | 97 | 83 |
| Общие углеводы, г | 262,95±39,98 | 202,7±24,69 | 566,13±124,6 | 294,48±45,9 | 358 | 289 |

среднесуточную норму ($p<0,001$) и составляет 184,2±12,1 г, тогда как у юношей русской национальности среднесуточное потребление белков значительно ниже в сравнении с юношами бурятской национальности ($p<0,001$) и составляет всего 69,37±3,51 г, что ниже ($p<0,05$) рекомендованной среднесуточной нормы – 87 г. У девушек изучаемых этнических групп среднесуточное потребление белка статистически значимо меньше ($p<0,05$) рекомендованной среднесуточной нормы (75 г), у девушек русской национальности оно составляет 57,53±1,06 г, у девушек бурятской национальности – 67,49±0,29 г (табл. 2).

Потребление жиров в среднесуточных рационах пищи у студентов изучаемых групп значительно выше рекомендованных норм (97 г). Так у юношей бурятской национальности оно составляет 181,62±21,99 г в сутки, что значительно выше рекомендованной нормы ($p<0,001$), и так же выше ($p<0,05$) в сравнении с юношами русской национальности – 107,2±9,37 г. У девушек в изучаемых этнических группах анализ результатов исследования так же выявил высокое потребление жиров в среднесуточных пищевых рационах. У девушек русской национальности – 108,69±8,91 г в сутки, у девушек бурятской национальности – 93,9±5,97 г в сутки, что статистически значимо больше ($p<0,01$) в сравнении рекомендованной среднесуточной норме – 83 г (табл. 2).

Таблица 1

Среднесуточное потребление углеводов у студентов русской этнической группы статистически значимо меньше ($p<0,05$) в сравнении с рекомендуемыми физиологическими нормами (юноши – 358 г; девушки – 289

г), так у юношей составляет – 262,95±39,98 г, у девушек – 202,7±24,69 г (табл. 2).

Среднесуточное потребление углеводов у студентов бурятской этнической группы статистически значимо больше и составляет у юношей – 566,13±124,6 г ($p<0,01$), у девушек – 294,48±45,9 г ($p<0,05$) в сравнении с физиологической нормой (табл. 2).

Соотношение белков, жиров и углеводов (Б:Ж:У) в фактических рационах потребления студентами русской национальности в среднем составил 1:1,9:3,7 и студентами бурятской национальности в среднем составил 1:1,8:5,3, что является не рациональным, так как для всех возрастных и профессиональных групп принято соотношение 1:1:4.

Превышение среднесуточного потребления пищевой энергии у студентов бурятской национальности подтверждают антропометрические показатели ИМТ. При проведении медицинских осмотров были изучены основные антропоме-

Таблица 3

Антропометрические показатели студентов русской и бурятской национальности

| Показатели | Студенты русской национальности | | Студенты бурятской национальности | |
|-------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|
| | Юноши | Девушки | Юноши | Девушки |
| Возраст | 18,64±0,56 | 18,28±0,23 | 19,50±0,67 | 18,35±0,33 |
| Рост | 178,98±1,95 | 164,14±1,56 | 174,79±2,06 | 161,05±1,31 |
| Масса | 66,67±3,01 | 56,13±1,77 | 68,89±2,41 | 57,91±1,02 |
| ИМТ | 20,83±0,78 | 20,82±0,39 | 22,46±0,11 | 21,99±0,47 |
| S, м ² | 1,84±0,02 | 1,61±0,03 | 1,83±0,02 | 1,59±0,03 |

трические показатели физического развития, необходимые для оценки здоровья в изучаемых этнических группах: индекс массы тела (ИМТ); площадь поверхности тела (S, м²).

Анализ результатов исследования выявил значимые различия между основными антропометрическими показателями физического развития у студентов русской и бурятской национальности таблица 3.

Результаты исследования ИМТ показали, что большинство студентов изучаемых групп имеют нормальную массу тела (табл. 4). Выявлены внутригрупповые различия в долевом распределении студентов по результатам исследования ИМТ. Число студентов бурятской национальности, имеющих недостаточный вес (<18,5 лёгкая худоба), статистически значимо меньше по сравнению со студентами русской национальности (юношей – 1,2%, девушек – 0,6%), (юношей – 2,5% у девушек – 2,1%) соответственно.

Доля студентов с избыточной массой тела статистически значимо больше у юношей (2,2%) и девушек (3,4%) бурятской национальности в сравнении с юношами (1,1%) и девушками (2,5%) русской национальности (табл. 4).

Долевое распределение студентов по ИМТ по международной классификации с учётом гендерных и этнических различий

| Интервал ИМТ | Студенты русской национальности | | Студенты бурятской национальности | |
|--------------|---------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| | Юноши | Девушки | Юноши | Девушки |
| <18,5 | 2,5% | 2,1% | 1,2% | 0,6% |
| 18,5-24,9 | 64,08% | 54,4% | 55,5% | 52,0% |
| 25,0-29,9 | 32,32% | 39,2% | 41,1% | 43,1% |
| ≥30 | 1,1% | 2,5% | 2,2% | 3,4% |
| Итого: | 100% | 100% | 100% | 100% |

Витамины относятся к группе незаменимых нутриентов органической природы, постоянно поступающих с пищей и обеспечивающих обмен веществ в организме. Недостаточное поступление ряда витаминов приводит к их дефициту в организме и развитию соответствующей витаминной недостаточности, в основе которой лежат первичные дефекты, обусловленные нарушением зависящих от данного витамина биохимических, чаще всего ферментативных процессов.

Анализ результатов исследования выявил, что железо в рационе юношей бурятской национальности находится превышающей рекомендованную норму в 2 раза (40,27±19,1 мг), тогда как у юношей русской национальности наблюдался его недостаток (14,93±5,99 мг). Напряженное положение сложилось в отношении витамина антиоксидантной направленности – ретинола, поступление которого было ниже норм физиологических потребностей на 64% у юношей и 53,5% в рационе девушек.

У студентов младших курсов выявлен преимущественно «жировой» тип питания за счет потребления высокожирных продуктов (майонез, чипсы), при низком уровне потребления мяса. Выявлен недостаток потребления молока и молочных продуктов, рыбы и рыбных продуктов, яиц. Анализ результатов структуры и частоты потребления студентами продуктов питания, выявил, что среднесуточный рацион включает избыток потребления хлеба, картофеля, макаронных изделий, кондитерских изделий, сахара, а так же высокожирных продуктов (майонез, чипсы) и малое использование в меню фруктов, овощей и соков.

Так же выявлено недостаточное потребление пищевых волокон юношами и девушками изучаемых этнических групп. Так рекомендуемое среднесуточное потребление составляет – 20 г, фактически оно значительно меньше (p<0,001) в сравнении с рекомендованным потреблением у юношей русской группы – 3,92±0,45; юношей бурятской группы – 5,03±0,5; девушек русской группы – 4,255±0,4; девушек бурятской группы – 6,19±0,59.

Выявлено, что питание у 89,1% студентов характеризуется не регулярным приёмом пищи. Анализ результатов анкетирования показал, что большинство студентов питаются бессистемно (96%), и только 2% студентов принимают пищу

в определённое время, такая тенденция сохраняется и на втором, и третьем году обучения.

Дефицит времени приводит к тому что, в течение рабочего дня 83% первокурсников питаются без приёма горячей пищи. Такой режим питания студенты сохраняют на втором (76%) и третьем курсе (78%). 3-4 разовый приём пищи выявлен только у 18% студентов на первом и втором курсе, а на

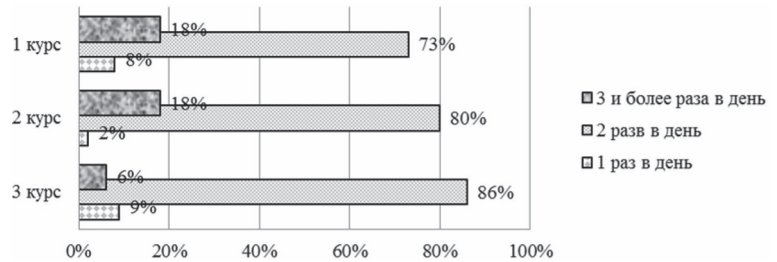


Рис. 1. Кратность приёма пищи в течение суток.

третьем курсе их количество уменьшилось до 6%.

Так же было установлено, что 8% первокурсников принимают пищу в течение дня только 1 раз. На втором курсе количество таких студентов уменьшается до 2%, а на третьем курсе каждый 10 студент с одноразовым приёмом пищи – 10% (рис. 1).

Таблица 4

количество таких студентов уменьшается до 2%, а на третьем курсе каждый 10 студент с одноразовым приёмом пищи – 10% (рис. 1).

Недостаток времени между занятиями влияет и на увеличение интервалов между приёмами пищи. Из результатов анкетирования выявлено, что у 16% первокурсников интервал в приемах пищи составляет 6 и более часов, на втором курсе количество таких студентов уменьшается до 12%, а на третьем курсе увеличивается почти в 2 раза (22%).

Из-за дефицита времени, в течение рабочего дня 83% первокурсников питаются «всухомятку» каждый день или несколько раз в неделю. На втором и третьем курсах ситуация изменяется не существенно, и количество этих студентов сохраняется в пределах 76-78% (рис. 2). Среди опрошенных студентов выявлено, что только 65% респондентов планируют

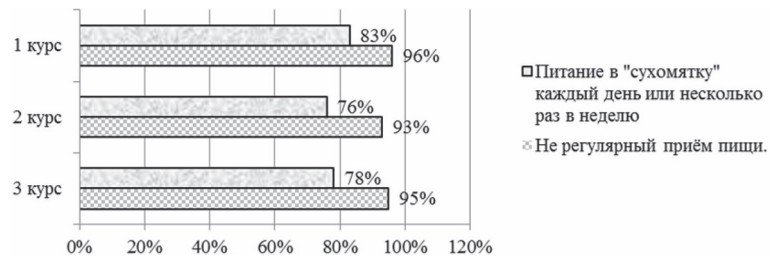


Рис. 2. Режим питания студентов первых курсов.

ют придерживаться принципов рационального питания.

Гигиеническая оценка питания студентов выявила ряд негативных моментов: нерациональность питания по потребляемой пищевой энергии, несбалансированность по содержанию основных питательных веществ, нарушение режима питания. Причём 52% студентов не обращают внимания на качественный состав пищи, а ориентируется, главным образом, на количество пищи. Питание студентов младших курсов, характеризуется не регулярным бессистемным приёмом пищи. Дефицит времени приводит к тому что, в течение рабочего дня первокурсники питаются без приёма горячей пищи, сохраняют этот режим питания на втором и третьем курсах. Недостаток времени в перерывах между занятиями, влияет и на увеличение интервалов между приёмами пищи, а так же приёмом пищи «всухомятку» каждый день или несколько раз в неделю.

Среди причин, не позволяющих самостоятельно организовать рациональное питание, опрошенные студенты на первое место поставили организационные причины: это недостаточное количество времени на первом месте, экономическая причина оказалась на втором месте. Нарушения структуры питания у студентов первых курсов носят массо-

вый характер и способствуют формированию алиментарно-зависимой патологии.

Анализ результатов основных антропометрических характеристик (ИМТ), различающихся по этническим признакам, показал, что доля студентов, имеющих предизлишнюю и излишнюю массу тела, значительно больше у студентов бурятской национальности в сравнении с русскими студентами.

Опрос так же показал, что внутри вузовская организация рационального питания, востребованная студентами, смогла бы внести ощутимую пользу в повышении уровня здоровья и рационализации общего режима дня. Чёткая организация питания студентов, занимает важное место и учебно-воспитательное значение, иллюстрируя практическое применение принципов рационального питания, и

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева О.Д., Пичугина Н.Н. Оценка фактического питания современной учащейся молодежи // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. №11. – С.1235-1236.
2. Онищенко Г.Г. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения РФ. – М., 2008. – 40 с.
3. Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review // J Am Diet Assoc. – 2005. – Vol. 105. №5. – P.775-789.

при этом повышает ориентированность будущих специалистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 03.04.2015 г.

REFERENCES

1. Lebedeva O.D., Pichugina N.N. Assessment of the actual supply current students // Buletten' medicinskih internet-konferencij. – 2014. – Vol. 4. №11. – P.1235-1236. (in Russian)
2. Onishchenko G.G. MR 2.3.1.2432-08. The norms physiological needs for nutrients and energy for different groups of the population of Russia. – Moscow, 2008. – 40 p. (in Russian)
3. Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review // J Am Diet Assoc. – 2005. – Vol. 105. №5. – P.775-789.

Информация об авторах:

Карабинская Ольга Арнольдовна – аспирант; Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н.; Макаров Олег Александрович – профессор, д.м.н.; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@yandex.ru

Information About the Authors:

Karabinskaya Olga Arnoldovna – postgraduate; Izatulina Vladimir G. – Professor, PhD, MD, DSc (Medicine); Makarov Oleg – Professor, MD, PhD; Kalyagin Alexey – Head of Department, Professor, PhD, MD, DSc (Medicine), 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@yandex.ru

© БАРАНОВА М.А., ТЕЙХРИБ Л.В., БАДЛЕЕВА М.В., ЖДАНОВА С.Н., ОГАРКОВ О.Б., САВИЛОВ Е.Д. – 2015
УДК: 579.873.21: 579.253.2

ГЕНОТИПЫ *M. TUBERCULOSIS* У БОЛЬНЫХ ОСНОВНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ (РЕСПУБЛИКА БУРЯТИЯ, ИРКУТСКАЯ ОБЛАСТЬ И ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ КРАЙ)

Мария Александровна Баранова^{1,2}, Лидия Владимировна Тейхриб^{1,2}, Марина Владимировна Бадлеева⁴, Светлана Николаевна Жданова^{1,2}, Олег Борисович Огарков^{2,3}, Евгений Дмитриевич Савилов^{2,3}

(¹Иркутский государственный университет, ректор – д.ф.м.н., проф. А.В. Аргучинцев, кафедра микробиологии, зав. – д.б.н., проф. Б.Н. Огарков; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор – д.м.н. Л.В. Рычкова; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов; ⁴Бурятский государственный университет, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошкин, кафедра инфекционных болезней, зав. – д.м.н., проф. И.П. Убеева)

Резюме. Определена структура популяции *M. tuberculosis*, циркулирующей среди больных туберкулезом основных этнических групп Восточной Сибири – славян и бурят. Доминирует генотип Пекин, его варианты BeijingMIT16, 17, 642. Множественная лекарственная устойчивость проявлялась у трети изученных штаммов без значимого отличия у представителей генотипа Пекин и не-Пекин и без этических различий. Частота поражения двумя генотипами достигала 3,2% (11/345), более часто такие случаи были обнаружены у бурят ($\chi^2=6,34$, $p<0,05$) в группе впервые выявленных больных туберкулезом.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, генотип BeijingMIT16, 17, 642, LAM.

GENOTYPE VARIATION OF *M. TUBERCULOSIS* FROM PATIENTS WITH DIFFERENT ETHNIC ORIGIN IN EAST SIBERIA (BURYATIA, IRKUTSK REGION AND ZABAIKALSKY TERRITORY)

М.А. Baranova^{1,2}, Л.В. Teykhrrib^{1,2}, М.В. Badleeva⁴, С.Н. Zhdanova^{1,2}, О.Б. Ogarkov^{2,3}, Е.Д. Savilov^{2,3}
(¹Irkutsk State University; ²Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, ⁴Buryat State University, Russia)

Summary. The structure of the population of *M. tuberculosis* from patients in the two main ethnic groups of the East Siberia (Slavs and Buryats) was described. The Beijing genotype, its variants Beijing MIT16, 17, 642 were dominated. Multidrug resistance was manifested in one third of the strains without significant differences between the representatives of the genotype Beijing and non-Beijing and without ethical distinctions. There were mixed samples, the frequency achieved 3,2% (11/345), with more frequent cases of defeat two genotypes were found among Buryat ($\chi^2=6,34$, $p<0,05$) in the new

diagnosed cases.

Key words: *M. tuberculosis*, genotype Beijing MIT16, 17, 642, LAM.

Туберкулез (ТБ), являясь одной из острых социально-медицинских проблем, в равной степени зависит как от социально-экономического уровня обеспечения общества, так и результата взаимодействия биологических составляющих эпидемического процесса этой инфекции. Поэтому поиск путей решения этого вопроса не может ограничиваться решением только медико-организационных задач, лежащих на плечи органов здравоохранения. Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований возбудителя ТБ свидетельствуют о значительном влиянии современных эпидемических его генотипов на формирование лекарственной устойчивости, напрямую связанной с эффективностью лечения и контроля ТБ [9]. На этом фоне сравнительно малое количество работ проведено по поиску связей генетического разнообразия возбудителя ТБ с этнической принадлежностью больных этим заболеванием [4,5]. Этот вопрос остается открытым и представляет большой интерес особенно на территории длительного совместного проживания двух этнических групп, принадлежащих монголоидам и европеоидам – бурят и славян – в регионах с высоким уровнем поражения ТБ.

Цель настоящего исследования: оценка генетических особенностей *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом легких различных этнических групп, и сравнение спектра их генотипов.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели нами была проведена генетическая идентификация 345 изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТБ, находившихся на лечении в филиалах диспансеров Иркутской (Усть-Ордынский) области, Забайкальского края (Агинский) и Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере (Улан-Удэ) в январе 2010 – декабре 2013 гг. Выборка больных включала 228 человек с впервые выявленным ТБ и 117 – с хроническим течением. По полу и возрасту значимых различий в группах не выявлено. В трех анализируемых регионах явно преобладали мужчины (268 человек). Больные славянского происхождения имели большее представительство в выборке по сравнению бурятами во всех территориальных группах. В анализ включена выборка из эпидемически не связанных случаев ТБ.

ДНК собранных нами штаммов выделяли, генотипировали по MIRU-VNTR-12 [11] и методом делеционного анализа по RD 105/207 [10], идентифицировали как описано ранее [3]. На основе полученных нами профилей было построено UPGMA древо [6], которое позволило соотнести все исследуемые штаммы к основным генетическим семействам *M. tuberculosis*. Проведен также ретроспективный анализ лекарственной устойчивости к изониазиду, рифамицину, стрептомицину, этambutолу, канамицину, этионамиду, пиперазиду, фторхинолонам, капреомицину, выявленной методом абсолютных концентраций. Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 7.0 и пакете статистических программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Штаммы МБТ, относящиеся к Восточно-Азиатской линии, включающей генотип Пекин (Beijing), на изучаемой территории имели схожие черты с другими регионами России. Как и в целом по Иркутской области (67,7%), так и отдельных нами изучаемых округах и Республике Бурятия среди исследуемых культур обнаружено преобладающее большинство (225 из 345 изолятов Восточно-Азиатской линии (66,4%), остальные 105 (30,4%) были отнесены к другим семействам.

Выявлено широкое разнообразие вариантов Beijing, представленное как наиболее часто встречаемыми штаммами, так и определяемыми только среди больных ТБ на изучаемых территориях. Наибольший вес имели широко рас-

пространенные штаммы в России BeijingMIT 16, 17. В общей выборке эти два варианта составляли половину популяции генотипа Beijing (31,0% и 21,4%), что нехарактерно для территории Иркутской области в целом [14] и других регионов России [7]. Весомую долю в это распределение внес штамм, получивший распространение среди больных ТБ в двух регионах – Бурятии и Агинском автономном округе (АО). На изоляты Beijing 642 в Бурятии приходилось 23,1% (22/92), а в Агинском АО – соответственно 20,8% (5/24) случаев ТБ, вызванных генотипом Beijing. В Усть-Ордынском АО обнаружен только один изолят вышеописанного субтипа, что отражает ранее описываемую ситуацию в Иркутской области [13].

К редким, обнаруженным нами только среди больных ТБ полученной нами выборки, следует отнести единичные (один-пять) штаммы BeijingMIT 82,84,86, 94, 95, 135, 203, 235, 571, 701,721. Согласно базе SITVIT изоляты с аналогичными профилями наиболее часто циркулируют в Юго-Восточной Азии (Сингапур, Япония, Вьетнам) [12], но не Северо-Восточной Азии, где находятся исследуемые территории. В невысоких частотах (до 5%) в выборках присутствуют также субтипы BeijingMIT 83,137, 592, которые обнаруживались уже на территории России другими исследователями, согласно также данным базы SITVIT [6].

Кроме штаммов Beijing, имевших характерные делеции, были обнаружены представители других генетических семейств. Они идентифицированы по базе данных SITVIT следующим образом: LAM – 11,6 % (40/345); 7,1 % (25/345) – T, 3,2% (11/345) – Ural, 2,5% (10/345) – H; 2,3% (8/345) – S. В небольшом количестве – 3,2% (11/345) – также были выявлены генотипы, неидентифицируемые в доступных базах данных MIRU-VNTRplus и SITVIT. Среди образцов встречались смешанные варианты, частота которых достигала 3,2 % (11/345), при этом более часто случаи поражения двумя генотипами были обнаружены в этнической группе бурят ($\chi^2 = 6,34$ с поправкой Йейтса, $p < 0,05$). Неожиданным оказалось наблюдение, что частота таких смешанных случаев оказалась выше в группе впервые выявленных, а не хронических больных туберкулезом. В десяти эпизодах миксты содержали генотип Beijing и nonBeijing. В одном образце был зарегистрирован случай заражения двумя штаммами одновременно (LAM и другой nonBeijing).

Исследование структуры лекарственной устойчивости у бурят и славян не выявило значимых различий ни среди впервые выявленных случаев, ни среди больных с хроническим течением. В славянской группе больных число лекарственных чувствительных штаммов составило 43,8% (99/226), а в бурятской этнической группе – 46,3% (50/108), то есть менее половины клинически проявившейся туберкулезной инфекции. Как и следовало ожидать, наибольшая часть лекарственно чувствительных изолятов была выделена от ранее нелеченных больных туберкулезом: у славян – 87,8% (87/99), у бурят – 80,0% (40/50). Множественная лекарственная устойчивость обнаружена в 32,7% (74/226) у славян и 29,6% (32/108) – у бурят.

Полученные данные во многом согласуются с материалами, описанными в популяционных исследованиях других регионов РФ. Отличительной чертой стал ранее описанный субтип BeijingMIT 642, который был обозначен как эндемичный субтип только в Бурятии [1]. Распределение штаммов MIT 642, относящихся к субтипу с высокими частотами встречаемости – третье место по данным Бурятии и Агинского АО, может указывать на тесные взаимоотношения циркулирующих популяций МБТ, наиболее вероятно, вследствие этно-бытовых связей двух регионов. Несмотря на то, что BeijingMIT 642 получил распространение на ограниченной территории, предположительно, с некоторым радиусом распространения, достигающего Агинского АО, значимых различий в частоте этого субтипа в этнических группах славян (20/159) и бурят (8/70) выявлено не было ($\chi^2 = 0,001$ с поправкой Йейтса, $p > 0,05$). Это свидетельствует в свою очередь о давнем формировании резервуара инфекции, вызываемой этим субтипом, что позволило распространиться ему в обеих этногруппах. Присутствие штаммов этого субтипа только

в единичных случаях, подобно Иркутской области, в коллекциях других российских регионов [8] можно рассматривать в пользу изолированного и/или имеющего незначительное распространение этого субтипа с местом первичного закрепления в аутохтонной популяции, представленной бурятами.

Выявление изолятов минорных для изучаемой структуры субтипов генотипа Beijing является, скорее всего, отражением реализации спорадических случаев туберкулеза, вызванного не имеющими активной трансмиссии на данной территории, генотипов. Какого либо значимого отличия в редко встречающихся субтипах Beijing у славян и бурят не было обнаружено. Случаи обнаружения единичных изолятов MIT 82, 84, 95, 135, 245, 571, 701 и 721 только у больных славянской группы могут объяснены большей представительностью в общей выборке больных этой этнической принадлежности.

Следует отметить, что штаммам генотипа LAM в молекулярно-генетических исследованиях популяции МБТ, циркулирующих в России, отводят значительное внимание в связи с их распространенностью, сравнимой с генотипом Beijing. В настоящем исследовании штаммы генотипа LAM в общей выборке были выделены в близких по величине частотах как от впервые выявленных больных (12,3% -28/228), так и от больных с хроническим течением туберкулеза (10,3% -12/117) изолятов ($\chi^2=0,309$; $p>0,05$). Частота выявления штаммов данной группы не имела значимых различий по этническому фактору ($\chi^2=0,007$ с поправкой Йейтса; $p>0,05$). Такая однородность распределения, проявленная на фоне преимущественного доминирования генотипа Beijing, может быть связана с давней циркуляцией генотипа LAM на изучаемой территории. В пользу этого также свидетельствуют недавно проведенные исследования И. Мокроусовым и др. [8] по восстановлению истории этого генотипа в России. Одна из ветвей генотипа LAM-RUS имеет гипотетическое место возникновения на одной из обширнейших территорий России, наиболее вероятно, в Европейской ее части, откуда она с волнами открытия Сибири, могла получить распространение и в нашем регионе. Другим резервуаром инфекции, откуда происходит современное распространение генотипа LAM, считается пенитенциарная система. При этом уникальной особенностью системы УФСИН Бурятии является то, что в ней находятся заключенные, проживавшие до этого на всех трех исследуемых нами территориях [2]. Данные вышеуказанной работы свидетельствуют о значительной взаимосвязи популяций МБТ, циркулирующих среди больных из гражданского населения и заключенных системы УФСИН, нашедшей отражение и в настоящих исследованиях.

Еще одно генетическое семейство привлекает внимание

в изучаемой выборке. Штаммы семейства S, выявленные в восьми случаях, принадлежали больным славянской этнической группы, проживающих на трех территориях изучения. К семейству S были отнесены штаммы эндемичного для иного региона России (Якутия) субтипу SMIT 256, так и близкие про MIRU-VNTR профили [13]. Частоты обнаружения штаммов этого генотипа не выходят за рамки регистрации спорадических случаев туберкулеза, вызванного генотипом S, на других территориях России. Тем не менее, обнаружение их только среди славян может предполагать более интенсивный контакт с представителями северной территории (Якутии), чем среди бурят. В пользу этого предположения может также показывать преобладание впервые выявленных больных туберкулезом, пораженных генотипом S, средний возраст которых составил 34,3 года, свидетельствующих об относительно недавних случаях заражения.

В настоящем исследовании мы продемонстрировали эффективность применения двух молекулярно-эпидемиологических методов для определения структуры популяции *M. tuberculosis*, циркулирующей среди больных туберкулезом в двух основных этнических группах, проживающих в Восточно-Сибирском регионе – славян и бурят. С помощью определения делеций RD 105/207 выявлено, что две трети штаммов исследуемой популяции составляют группу генотипа Пекин. Гетерогенность описана на основе результатов MIRU-12 локусного типирования, обладающего достаточной дискриминационной способностью, чтобы классифицировать штаммы по основным генетическим семействам МБТ. Это позволило нам представить характеристику основного резервуара инфекции – больных ТБ, у которых доминирует генотип Пекин, его варианты BeijingMIT16, 17, 642. При этом множественная лекарственная устойчивость проявлялась у трети изученных штаммов без значимого отличия у представителей генотипа Пекин и не-Пекин и без этнических различий.

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: 28.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Лац А.А. и др. Выявление бивалентных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2014. – №2. – С.12-16.
2. Зарбуев А.Н., Савилов Е.Д., Астафьев В.А. и др. Туберкулез в пенитенциарной системе как основной фактор риска в развитии эпидемического процесса: монография. – Новосибирск, 2014. – 235 с.
3. Огарков О.Б., Медведева Т.В., Zozio T. и др. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000-2005 гг. // Молекулярная медицина. – 2007. – №2. – С.33-38.
4. Abel L., El-Baghdadi J., Bousfiha A.A., et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2014. – №369. – e20130428.
5. Coussens A.K., Wilkinson R.J., Nikolayevskyy V., et al. Ethnic Variation in Inflammatory Profile in Tuberculosis // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9. №7. – e1003468.
6. Demay C., Liens B., Burguière T., et al. SITVITWEB-a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infect. Genet. Evol. – 2012. – Vol. 12. №4. – P.755-766.
7. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis* // Clin. Microbiol. Rev. – 2013. – Vol. 26. – P.342-360.
8. Mokrousov I., Vyazovaya A., Narvskaya O. *Mycobacterium tuberculosis* Latin American-Mediterranean family and its sublineages in the light of robust evolutionary markers // J Bacteriol. – 2014. – Vol. 196. №10. – P.1833-1841.
9. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families // Tuberculosis (Edinb). – 2015. – Vol. 95. №6. – P.167-176.
10. Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F., et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin // J. Clin. Microbiol. – 2009. – №47(4). – P.1119-1128.
11. Supply P., Allix C., Lesjean S., et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P.4498-4510.
12. Wan K., Liu J., Hauck Y., et al. Investigation on *Mycobacterium tuberculosis* diversity in China and the origin of the Beijing clade // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – e29190.
13. Zhdanova S., Heysell S., Ogarkov O., et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // Emerging Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 19. №10. – P.1649-1652.

REFERENCES

1. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Lats A.A., et al. Identification ubiquitous and endemic Mycobacterium tuberculosis genotypes in the republic of Buryatia // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2014. – №2. – P.12-16. (in Russian)
2. Zarbuev A.N., Savilov E.D., Astafjevs V.A., et al. Tuberculosis in the prison system as a major risk factor in the development of epidemic process: monograph. – Novosibirsk, 2014. – 235 p. (in Russian)
3. Ogarkov O.B., Medvedeva T.V., Zozio T., et al. Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis strains in the Irkutsk Region (Eastern Siberia) in 2000-2005 // Molecular medicine. – 2007. – №2. – P.33-38. (in Russian)
4. Abel L., El-Baghdadi J., Bousfiha A.A., et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2014. – №369. – e20130428.
5. Coussens A.K., Wilkinson R.J., Nikolayevskyy V., et al. Ethnic Variation in Inflammatory Profile in Tuberculosis // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9. №7. – e1003468.
6. Demay C., Liens B., Burguière T., et al. SITVITWEB-a publicly available international multimarker database for studying Mycobacterium tuberculosis genetic diversity and molecular epidemiology // Infect. Genet. Evol. – 2012. – Vol. 12. №4. – P.755-766.
7. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of Mycobacterium tuberculosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2013. – Vol. 26. – P.342-360.
8. Mokrousov I., Vyazovaya A., Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis Latin American-Mediterranean family and its sublineages in the light of robust evolutionary markers // J Bacteriol. – 2014. – Vol. 196. №10. – P.1833-1841.
9. Mokrousov I. Mycobacterium tuberculosis phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families // Tuberculosis (Edinb.). – 2015. – Vol. 95. №6. – P.167-176.
10. Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F., et al. Major Mycobacterium tuberculosis Lineages Associate with Patient Country of Origin // J. Clin. Microbiol. – 2009. – №47(4). – P.1119-1128.
11. Supply P., Allix C., Lesjean S., et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of Mycobacterium tuberculosis // J Clin Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P.4498-4510.
12. Wan K., Liu J., Hauck Y., et al. Investigation on Mycobacterium tuberculosis diversity in China and the origin of the Beijing clade // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – e29190.
13. Zhdanova S., Heysell S., Ogarkov O., et al. Primary multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // Emerging Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 19. №10. – P.1649-1652.

Информация об авторах:

Баранова Мария Александровна – студент 6 курса, 664003, Иркутск, Карла Маркса, 1, Иркутский государственный университет, тел. (3952) 521555, e-mail: suslik21v09v92@gmail.com; Тейхриб Лидия Владимировна – лаборант, студент 6 курса, e-mail: iriska-101@mail.ru; Бадлеева Марина Владимировна – доцент, к.м.н., 670000, Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, тел. (3012) 442395, e-mail: mbadleeva@mail.ru; Жданова Светлана Николаевна – доцент кафедры микробиологии, к.м.н., с.н.с., e-mail: svetnii@mail.ru; Огарков Олег Борисович – д.м.н., с.н.с., 664049, Иркутск, Юбилейный микрорайон, 100, ИГМАПО, тел. (3952) 465326, obogarkov@mail.ru; Савилов Евгений Дмитриевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664049, Иркутск, Юбилейный микрорайон, 100, корпус 4, ИГМАПО, тел. (3952) 465326, e-mail: savilov@gmail.com.

Information About the Authors:

Baranova Maria A. – student, 664003, Russia, Irkutsk, Karl Marx, 1, Irkutsk State University, tel. (3952) 521555, e-mail: suslik21v09v92@gmail.com; Teyhrib Lidia V. – laboratory assistant, student, e-mail: iriska-101@mail.ru; Badleeva Marina V. – associate professor, MD, PhD, 670000, Russia, Ulan-Ude, Smolin str., 24a, tel. (3012) 442395, e-mail: mbadleeva@mail.ru; Zhdanova Svetlana N. – associate professor, MD, PhD, e-mail: svetnii@mail.ru; Ogarkov Oleg Borisovich – Senior Researcher of Central Research Laboratory, MD, PhD, DSc, 664049, Russia, Irkutsk, Jubileyniy, 100, Irkutsk State Medical of Continuing Education Academy, tel. (3952) 465326, obogarkov@mail.ru; Savilov Evgeny Dmitrievich – head of Department, MD, PhD, DSc, professor, e-mail: savilov@gmail.com

© БОЕВА А.В., ТАРМАЕВА И.Ю. – 2015
УДК 613.2-053.4

ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ Г. ИРКУТСКА

Алла Васильевна Боева^{1,2,3}, Инна Юрьевна Тармаева²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Лахман; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская; ³Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, директор – д.м.н., проф., член-корр. РАН В.С. Рукавишников, лаборатория эколого-гигиенических исследований, зав. – д.м.н. В.А. Панков)

Резюме. С целью изучения обеспеченности организма детей дошкольного возраста основными макро- и микронутриентами проведена оценка рационов питания по данным меню-раскладок шести дошкольных образовательных организаций г. Иркутска. Сравнение полученных результатов проводилось с рекомендуемыми нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей в возрасте от 3 до 7 лет. Установлено, что в целом рационы питания организованных детей г. Иркутска обеднены витаминами А (на 34%), С (19,8%), В₁ (28,6%), РР (18,2%); Са (20%), Р (11%), Fe (11,3%) и содержат избыток жиров (21,8%) и углеводов (15,5%).

Ключевые слова: рацион питания, меню-раскладка, дети дошкольного возраста.

NUTRITIONAL ASSESSMENT OF NURSERY SCHOOLS' CHILDREN IN IRKUTSK

A.V. Boyeva^{1,2,3}, I.U. Tarmaeva²

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk State Medical University; ³East-Siberian Institution of Medical and Ecological Researches, Angarsk, Russia)

Summary. With the aim of searching organism's sufficiency of preschool age children with the main macro- and micronutrients the nutritional assessment of nursery schools' children was conducted according to information of menu

in six preschools in Irkutsk. Comparison of these results was conducted with the consideration of recommended norms of physiological requirements in energy and nutrition for children of 3-7 years. It had been revealed that the nutrition of preschool's children in Irkutsk has lack of vitamins A (34%), C (19,8%), B₁ (28,6%), PP (18,2%); Ca (20%), P (11%), Fe (11,3%) and excess of fats (21,8%) and carbohydrates (15,5%).

Key words: nutrition, information-menu, preschool's children.

Как серьезный фактор риска здоровью населения России следует рассматривать наблюдаемые изменения в структуре питания в конце 1990-х – начале 2000-х гг. (снижение употребления продуктов, богатых белком животного происхождения; увеличение калорийности рационов питания за счет картофеля и круп; снижение в рационах микронутриентов, низкая культура питания среди населения). Ситуация усугубляется нарушениями пищевого поведения среди подрастающего поколения, среди их вкусовых предпочтений лидируют сладкие хлебобулочные изделия и продукты «фаст-фуда» [6,11].

Несбалансированное, некачественное питание населения РФ является первоочередной причиной высокой распространенности среди детей и подростков болезней органов пищеварения (у 10-12% школьников), а так же влияет на уровень распространения среди населения таких заболеваний как гипертоническая болезнь, болезни эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ, анемия, атеросклероз и др. [1,2]. Среди лиц, достигших трудоспособного возраста, доля населения с избыточной массой тела достигает 30%, с ожирением – 25% [7]. У лиц с избыточной массой тела снижается качество жизни, с возрастом повышается риск развития депрессивных состояний, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений обмена веществ и смерти в трудоспособном возрасте [3,12].

Поэтому приоритетная роль питания в поддержании здоровья подрастающего поколения закреплена в важнейших государственных решениях: «Концепции государственной политики РФ в области здорового питания населения до 2020 года», одобренных распоряжениях Правительства РФ от 25.10.2010 г. № 1873-р, в контексте реализации Указов Президента Российской Федерации от 07.05.2012 № 606 «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации», от 07.05.2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», Указа Президента России от 01.06.2012 г. №761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы».

При анализе содержания «Концепции...», прежде всего, обращает на себя внимание признание питания как одного из ведущих социальных факторов и факторов безопасности государства. Проблема правильной организации питания имеет не только медицинское, но и большое профилактическое и социальное значение, так как является определяющим фактором всего последующего развития и здоровья человека. При этом одним из главных направлений является рационализация питания детей, находящихся в детских образовательных коллективах.

В этой связи большое значение приобретает расширение исследований по изучению состояния питания, способствующих научно обоснованной разработке рекомендаций и проведению целенаправленных мероприятий по совершенствованию питания и укреплению здоровья детского населения.

Цель настоящего исследования оценить фактическое питание детей в организованных коллективах г. Иркутска в сопоставлении с обеспеченностью основными макро- и микронутриентами.

Материалы и методы

Проведена оценка рационов питания детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих дошкольные образовательные организации (ДОО) г. Иркутска, с использованием данных пятид-

невных меню-раскладок (в количестве 1560 штук) с сентября 2012 г. по декабрь 2013 г. Химический состав продуктов, входящих в суточные рационы питания детей, оценивался расчетным методом по основным питательным веществам (белкам, жирам, углеводам), биологически активным веществам (витаминам, минеральным элементам) и энергетической ценности рационов питания.

Полученные данные по содержанию основных пищевых веществ, биологически активных веществ и калорийности сравнивались с рекомендуемыми значениями для детей данной возрастной группы в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (от 18.12.2008 г.). Данный документ является государственным нормативом, определяющим величины физиологически обоснованных современной наукой о питании норм потребления пищевых веществ, микронутриентов и источников энергии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office 2010 (лицензия № 47881813) и Statistica 10.0 (лицензионное соглашение ВХ 103Е909731FAC). При статистической обработке результатов установлено, что распределение полученных величин являлось близким к нормальному, поэтому для обобщающей количественной характеристики содержания в рационах питания основных питательных веществ, витаминов и минеральных элементов, а также калорийности суточного рациона рассчитывали средние арифметические величины (M) и ошибки средних (m).

Результаты и обсуждение

Белки в жизнедеятельности организма детей играют исключительно важную пластическую функцию, являясь структурными компонентами клеток и тканей организма, участвуют в образовании ферментов, гормонов, синтезе антител и компонентов системы кроветворения. Биологическая ценность белков, поступающих в организм ребенка с продуктами питания, определяется сбалансированностью их аминокислотного состава, а неоптимальное содержание и соотношение белков влечет напряжение адаптационных возможностей организма, нарушения психического и физического здоровья, снижение работоспособности [8]. Согласно нормам физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения, суточная потребность в белках детей в возрасте от 4 до 7 лет составляет 48 г/сут.

Таблица 1

Содержание пищевых веществ в суточном пищевом рационе детей

| Пищевые вещества | Белки (г) | Белки животные (г) | Жиры (г) | Углеводы (г) | Энергетическая ценность (ккал) |
|---|-----------|--------------------|----------|--------------|--------------------------------|
| Рекомендуемое содержание в рационе ДОО* | 48,5 | 31,5 | 46,4 | 208,8 | 1440 |
| В рационах питания детей г. Иркутска, в среднем по ДОО, M±m | 45,3±1,3 | 32,3±1,2 | 56,5±1,3 | 241,3±4,7 | 1667,3±26,7 |
| Величина дефицита(-)/избытка(+) в рационах питания детей г. Иркутска, в % | -6,6 | +2,5 | +21,8 | +15,5 | +15,8 |

Примечания здесь и далее: * – величина получена исходя из того, что в ДОО с 12-часовым пребыванием ребенок получает 80% от рекомендуемой суточной потребности пищевых веществ; M – среднее арифметическое; m – стандартная ошибка среднего.

Во всех исследуемых дошкольных образовательных организациях содержание белков в пищевых рационах детей было близко к физиологической норме, рекомендуемой для данной возрастной группы. Так, обеспеченность детей белками в ДОО №138 составила 45,1 г/сут., №116 – 49,1 г/сут., №40 – 55,9 г/сут., №129 – 46,0 г/сут., №136 – 49,7 г/сут., №84 – 49,3 г/сут., при рекомендуемой величине потребления 48,5 г в сутки (табл. 1).

Важное значение, наряду с белками, для здоровья детского организма имеют жиры. Жиры следует рассматривать как незаменимых поставщиков в организм детей витаминов А, D, E, широкого спектра жирных кислот, аналогично тому, как белки являются источниками аминокислот [4]. Преобладание в пищевом рационе жиров животного или растительного происхождения неизбежно лишает детей тех или иных пищевых веществ, необходимых для нормального роста, развития, адекватного иммунного ответа, поддержания стабильности и функциональной активности цитомембран и других функций организма. В целом ни один из жиров, взятый в отдельности, не может полностью обеспечить потребности организма в жировых веществах [13].

Согласно нормам физиологических потребностей для детей в возрасте от 3 до 7 лет суточная потребность в жирах составляет 60 г, и из общего количества жиров 10 г должно приходиться на жиры растительного происхождения. Результаты исследования показали, что суммарное содержание жиров в рационе ДОО №40 было выше рекомендуемых величин почти на 30% и составляло 68,8 г/сутки. Следует отметить так же выявленное высокое содержание общих жиров в рационах трех образовательных организаций: №129 – 51,6 г, №136 – 54,6 г, №84 – 48,4 г в сутки. В среднем превышение рекомендуемой величины содержания общих жиров по всем ДОО составляло около 10%.

Углеводы являются важными энергетическими компонентами пищи и составляют основную часть пищевого рациона, обеспечивая 50-60% его энергоценности. Для детей в возрасте от 3 до 7 лет величина суточной потребности в углеводах составляет 208,8 г/сут. Согласно полученным данным, фактическое распределение углеводов по детским образовательным организациям выглядит следующим образом: ДОО №138 – 256,4 г/сут., №116 – 250,6 г/сут., №40 – 278,4 г/сут., №129 – 220,4 г/сут., №136 – 225,5 г/сут., №84 – 216,6 г/сут. Таким образом, во всех организациях отмечалось превышение содержания углеводов в пищевом рационе (в среднем на 15,5%). Избыток углеводов в рационе питания детей приводит к дисфункциям желудочно-кишечного тракта, снижению всасывания некоторых микроэлементов и витаминов [10].

Среди населения России широко распространен дефицит в рационах питания витаминов и минералов [5]. При оценке рационов питания организованных детей г. Иркутска по со-

держанию в пищевых рационах витамин В₂ (рибофлавин) в различных ДОО колебалось в пределах величин 0,8-1,5 мг/сут. В среднем превышение физиологической потребности в нем для детей в возрасте от 3 до 7 лет составило 37,5%.

Среди минеральных веществ, жизненно необходимых для организма ребенка, особое значение принадлежит кальцию и фосфору. При недостаточном поступлении кальция и фосфора в организм детей возникает риск нарушений фосфорно-кальциевого обмена, повышенной ломкости костей, расстройств функций центральной нервной системы [14]. В рационах питания детей обследованных ДОО выявлено недостаточное содержание Са (в среднем ниже рекомендуемых величин почти на 20%). Так, фактическое содержание в рационах Са составляло в ДОО №138 – 570,2 мг/сут., №116 – 645,3 мг/сут., №40 – 665,6 мг/сут., №129 – 562,3 мг/сут., №84 – 611,6 мг/сут., №136 – 416,1 мг/сут., при рекомендуемых 720 мг/сутки. Содержание в рационах детей фосфора так же

Таблица 3

Содержание микронутриентов в суточном пищевом рационе детей в обследованных ДОО

| Пищевые вещества | Na | K | Ca | Mg | P | Fe |
|---|------------|-----------|------------|-----------|------------|---------|
| Рекомендуемое содержание в рационе ДОО* | 560,0 | 420,0 | 720,0 | 160,0 | 640,0 | 8,0 |
| В рационах питания детей г. Иркутска, в среднем по ДОО, M±m | 536,9±12,2 | 409,3±9,0 | 578,5±13,3 | 155,1±5,5 | 569,8±13,1 | 7,1±0,7 |
| Величина дефицита(-)/избытка(+) в рационах питания детей г. Иркутска, в % | -4,1 | -2,5 | -19,7 | -3,1 | -11,0 | -11,3 |

было недостаточно в ДОО №138 (фактически 530,0 мг/сут.), №116 (438,6 мг/сут.), №40 (574,4 мг/сут.), что в среднем было ниже рекомендуемых величин на 11% (табл. 3).

Содержание магния в рационах питания было близко к нормативным значениям, фактическое содержание составляло: в ДОО №138 – 152,0 мг/сут., №116 – 165,5 мг/сут., №129 – 155,5 мг/сут., №84 – 170,0 мг/сут., №136 – 155 мг/сут. Недостаток выявлен в рационе питания детей ДОО №40, фактическое 132,5 мг/сут., при рекомендуемой величине 160,0 мг/сутки.

При анализе состояния питания необходимо учитывать соотношение кальция, фосфора и магния. Оптимальным для детей считается соотношение между кальцием, фосфором и магнием 1 : 1 : 0,2. Полученные данные, показали что соотношение Са : P : Mg в рационе питания детей было близко к рекомендуемому и составило 1 : 1 : 0,3.

Фактическое содержание железа в рационах питания детей было в разных ДОО в пределах от 5,5 до 8,2 мг в день, что было ниже рекомендуемых нормативных значений на 11%. Среднее фактическое содержание в рационах питания детей г. Иркутска калия и натрия практически соответствовало рекомендуемым величинам.

Таблица 2

Содержание витаминов в суточном пищевом рационе детей

| Витамины | A (мкг) | C (мг) | B ₁ (мг) | B ₂ (мг) | PP (мг) |
|---|------------|----------|---------------------|---------------------|---------|
| Рекомендуемое содержание в рационе ДОО* | 720,0 | 40,0 | 0,7 | 0,8 | 8,8 |
| В рационах питания детей г. Иркутска, в среднем по ДОО, M±m | 476,1±10,7 | 32,1±1,2 | 0,5±0,2 | 1,1±0,3 | 7,2±0,7 |
| Величина дефицита(-)/избытка(+) в рационах питания детей г. Иркутска, в % | -34,0 | -19,8 | -28,6 | +37,5 | -18,2 |

держанию витаминов в сравнении с нормами физиологических потребностей выявлен недостаток витаминов А, С, В₁, РР, а также избыточное содержание витамина В₂ (табл. 2).

Оптимальная потребность в витамине С для детей в возрасте от 4 до 7 лет составляет 40 мг в день. В рационах детей обследуемых ДОО содержание витамина С колебалось в пределах величин 25,5-38,0 мг/сут. Недостаток витамина С объясняется низким уровнем обеспечения обследованных дошкольных организаций свежими овощами, фруктами, ягодами.

Содержание в рационах питания витамина РР было в пределах 7,7-9,0 мг/сут.; витамина А – в пределах 490,9-639,9 мкг/сут. В среднем в рационах питания детей обследованных ДОО содержание витамина А было ниже рекомендуемых гигиенических норм на 34%, витамина В₁ – на 28,6%, витамина РР – на 18,2%, витамина С – на 19,8%.

Важнейшим показателем потребности в пище являются энергетические затраты. В связи с интенсивным ростом и развитием в детском возрасте наблюдаются значительные энерготраты, которые организм может получить за счет поступления пищи и расщепления поступающих белков, жиров и углеводов. Дети дошкольного

возраста согласно нормам физиологических потребностей должны получать в сутки 1800 ккал, т.е. рационы в дошкольных организациях должны покрывать потребность организма ребенка в 1440 ккал. Фактически калорийность рационов питания во всех ДОО выше гигиенических нормативов, в среднем на 15,8%, что в большей степени связано с высоким потреблением углеводистой пищи.

Таким образом, анализ фактического питания детей выявил разбалансированность рационов питания по содержанию основных пищевых веществ. Выявлено превышение рекомендуемого содержания в рационах дошкольных образовательных организаций общих жиров на 21,8%, углеводов – на 15,5%. Обеднены рационы питания по содержанию витамина А – на 34%, витамина В₁ – на 28,6%, витамина РР – на 18,2%, витамина С – на 19,8%, Са и P – на 20 и 11% соответственно. Избыток углеводов и высокую энергетическую

ценность рационов питания следует рассматривать как один из факторов риска развития избыточной массы тела у детей в дошкольном возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ветственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

Работа поступила в редакцию: 09.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев А.А.О. Особенности пищевого поведения и его роль в формировании артериальной гипертонии среди населения г. Баку // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №2. – С.79-81.
2. Баранов А.А., Ильин А.Г. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей // Вестник РАМН. – 2011. – №6. – С.12-18.
3. Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Милая Н.О. Пищевое поведение, образ и качество жизни, а также психологический статус больных с алиментарно-конституциональным ожирением // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №2. – С.20-23.
4. Горелова Ж.Ю., Копытько М.В. Особенности организации питания детей дошкольного возраста // Российский педиатрический журнал. – 2009. – №2. – С.54-56.
5. Дроздов В.Н. Рациональное возмещение дефицита витаминов и микроэлементов // Лечебное дело. – 2009. – №3. – С.34-40.
6. Дьячкова М.Г., Заросликова Л.А., Мордовский Э.А. Питание подростков как фактор здоровьесберегающего поведения // Экология человека. – 2013. – №8. – С.32-37.
7. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В., Загоруйко Е.Н. Идентичность: Развитие, перенасыщенность, бегство. – Новосибирск: НГПУ, 2007. – 468 с.
8. Лукушкина Е.Ф., Нетребенко О.К., Баскакова Е.Ю., Гуренко С.П. Роль оптимизации потребления белка в укреплении здоровья детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. №1. – С.98-102.
9. Салмина-Хвостова О.И. Профилактика нарушений пищевого поведения студентов // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2010. – №3. – С.28-31.
10. Суворова А.В., Якубова И.Ш., Конь И.Я. и др. Оценка эффективности оптимизации питания детей в организованном коллективе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – №1. – С.80-87.
11. Ташешкина Н.В., Клишина М.Н. Организация школьного питания в современных условиях: проблемы и пути решения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №7. – С.113-117.
12. Трушкина И.В., Леонтьева И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56. №4. – С.47-56.
13. Тутельян В.А. Питание здорового и больного ребенка: пособие для врачей. – М.: Династия, 2007. – 324 с.
14. Украинцев С.Е. Некоторые аспекты питания детей дошкольного возраста: формирование пищевых привычек и их влияние на состояние здоровья // Педиатрия. – 2009. – Т. 88. №6. – С.91-96.

REFERENCES

1. Agayev A.A.O. Features of food behaviour and its role in the formation of arterial hypertension among the population of Baku // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – №2. – P.79-81. (in Russian)
2. Baranov A.A., Ilyin A.G. Main trends in children's health dynamics in the Russian Federation. Search for problem solutions // Vestnik RAMN. – 2011. – №6. – P.12-18. (in Russian)
3. Belyakova N.A., Lyasnikova M.B., Milaya N.O. Eating behavior, lifestyle and quality of life in patients with obesity // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2014. – №2. – P.20-23. (in Russian)
4. Gorelova Zh. Yu., Kopytko M.V. Organization of preschool childrens nutrit // Rossiyskiy Pediatricheskij Zhurnal. – 2009. – №2. – P.54-56. (in Russian)
5. Drozdov V.N. Rational Compensation of Vitamins and Microcells Deficiency // Lechebnoe delo. – 2009. – №3. – P.34-40. (in Russian)
6. Dyachkova M.G., Zaroslikova L.A., Mordovsky E.A. Adolescents' nutrition as a factor of health saving behavior // Ekologia Cheloveka. – 2013. – №8. – P.32-37. (in Russian)
7. Korolenko C.P., Dmitrieva N.V., Zagoruiko E.N. Identity: Development, saturation, escape. – Novosibirsk: NGPU, 2007. – 468 p. (in Russian)
8. Lukushkina E.F., Netrebenko O.K., Baskakova E. Yu., Gurenko S.P. The role of protein intake optimization in strengthening of children's health // Voprosy Sovremennoy Pediatrii. – 2013. – Vol. 12. №1. – P.98-102. (in Russian)
9. Salmina-Khvestova O.I. Prevention of eating behavior disorders in students // Zdravoohranenie Rossiyskoy Federatsii. – 2010. – №3. – P.28-31. (in Russian)
10. Suvorova A.V., Yakubova L.Sh., Kon L.Ya., et al. Evaluation of the efficiency of optimizing the nutrition of children in the organized collective body // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. – 2009. – №1. – P.80-87. (in Russian)
11. Tapeschkina N.V., Klishina M.N. The organization of school meals in the modern conditions: problems and solutions // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – №7. – P.113-117. (in Russian)
12. Trushkina I.V., Leontyeva I.V. The cardiovascular system in children with obesity and arterial hypertension // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. – 2011. – Vol. 56. №4. – P.47-56. (in Russian)
13. Tutelian V.A. Eating a healthy and a sick child: allowance for doctors. – Moscow: Dynasty, 2007. – 324 p.
14. Ukraincev S.E. Some aspects of the nutritional status of children of preschool age: the formation of dietary habits and their impact on health // Pediatrya. – 2009. – Vol. 88. №6. – P.91-96. (in Russian)

Информация об авторе:

Боева Алла Васильевна – к.м.н., ассистент кафедры, старший научный сотрудник, 665827, Ангарск, а/я 1170, тел. (3955) 557567, e-mail: a_bojeva@mail.ru; Тармаева Инна Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952)243609, e-mail: t38_69@mail.ru.

Informaion About the Authors:

Bojeva Alla Vasilevna – MD, PhD, Assistante of Department, Senior Research worker, 665827, Angarsk, post box 1170, tel. (3955) 557567, e-mail: a_bojeva@mail.ru; Tarmaeva Inna Yurievna – MD, PhD, DSc, professor of Department, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1 tel. (3952) 243609, e-mail: t38_69@mail.ru.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© АКУМУРАДОВ А., ШАЙЫМОВ Б.К. – 2015
УДК: 581.526.52

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ ФЛОРЫ КОЙТЕНДАГА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ

Алламурад Акмурад, Бабагулы Керимович Шайымов

(Государственный медицинский университет Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан, ректор – д.м.н.
А.М. Оразалиева, кафедра медицинской биологии и генетики, зав. – к.б.н. Т.П. Кичикулова)

Резюме. Многолетнее изучение биоэкологических и фитотерапевтических особенностей лекарственных видов Койтендага, их ресурсных возможностей для использования в народной медицине является одной из важных проблем сегодняшнего дня. В настоящее время в регионе произрастают более 300 видов лекарственных растений, применяемых при различных заболеваниях. Необходимо помнить, что научная ценность и практическая значимость лекарственных растений определяется их использованием в народной медицине.

Ключевые слова: биоэколого-терапевтические особенности, местообитание, сосудистые растения, ресурсный потенциал, этноботанический опросник, этноботаника, применение в народной медицине, Койтендаг, Туркменистан.

MEDICINAL PLANTS OF THE KOITENDAG FLORA USED IN FOLK MEDICINE

A. Akmuradov, B.K. Shaiymov

(Turkmen State Medical University, Ashgabat, Turkmenistan)

Summary. Long-term study of bioecological and phytotherapeutic features of the Koitendag medicinal herbs and their resources, used in folk medicine, is one of the important questions of the present. More than 300 medicinal plants growing in the region are applied today in the treatment of various diseases. It should be remembered that the scientific value and practical significance of medicinal plants can be estimated by their application in folk medicine.

Key words: bioecological and phytotherapeutic features, habitat, vascular plants, resource potential, ethnobotanical questionnaire, ethnobotany, application in folk medicine, the Koitendag, Turkmenistan.

Койтендаг расположен на юго-восточной части территории Туркменистана и относится к Памироалайской горной системе. Общая протяженность хребта с севера на юг – около 70 км. Горно-долинный рельеф расчленён множеством узких и длинных каньонов с глубиной вреза до 200 м, постепенно понижаясь в сторону речки Койтендерья.

Растительный покров Койтендага были изучены рядом видных ботаников, прежде всего, М.Г. Поповым (1923) и С.А. Невским (1937) [8,10]. Последний дал, и до сих пор он единственный, краткий очерк растительности и флоры Койтендага [6]. В Койтендаге произрастают около 1000 видов высших растений, из которых более 300 имеют лекарственное значение [1,2,4,9]. В настоящей статье нами рассматриваются биоэколого-терапевтические особенности малоизученных лекарственных растений, применяемых в народной медицине. Во время экспедиционных выездов (2010-2014 гг.) собран фактический материал и данные устного опроса местного населения о применении сосудистых растений в народной медицине («Этноботанический опросник»).

Ниже приводим характеристику наиболее экологически значимых, ценных лекарственных растений региона. По общепринятой методике [11] определены сырьевые ресурсы лекарственных растений.

Костец зелёный (*Asplenium viride*) – многолетнее травянистое растение семейства асплениевых (*Aspleniaceae*) высотой 5-10 см. Голарктический, редкий вид. Местообитание – преимущественно в трещинах скал и влажных ущельях на высоте 1600-2800 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Для лекарственных целей запасы незначительны. Рекомендуются выращивать в культуре.

В народной медицине зеленые листья костца используются как ранозаживляющее средство, настои – при желудочно-кишечных заболеваниях [3,5]. Порошок из листьев растения применяется наружно при повреждениях и ранах. В виде чая – при язве желудка и гастрите.

Можжевельник зеравшанский (*Juniperus seravschanica*) – вечнозеленое дерево семейства кипарисовых (*Cupressaceae*) высотой 2-10 м. Местообитание – преимущественно каменистые, щебнистые, реже мелкоземистые склоны на высоте 1300-2800 м над уровнем моря [9]. Ресурсный потенциал до-

статочен для использования в качестве лекарственного средства в народной и научной медицине. Ежегодный сбор сырья составляет 150-200 тонн.

В народной медицине используется настой шишкоягоды для лечения заболеваний мочеполовой системы. Местные жители хвоей можжевельника зеравшанского лечат ревматизм, головные боли, паралич конечностей. Отвар «ягод» пьют при болезнях почек, мочевого пузыря, почечно-каменной болезни, заболеваниях печени. Настойку из коры и корней пьют при артрите, а отвар коры применяют как возбуждающее средство при половом бессилии.

Безвременник желтый (*Colchicum luteum*) – красивоцветущее клубнелучковое многолетнее травянистое растение семейства лилейных (*Liliaceae*) высотой 10-15 см. Предпочитает расти в поясах степей и арчовников и в трагакантниках, на каменисто-мелкоземистых склонах, на высоте 1500-3000 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 4-5 тонн.

Безвременник – одно из древнейших лекарственных растений. В народной медицине клубнелуковицы безвременника в свежем виде употребляли при ломоте тела и при болях в суставах.

Лук Суворова (*Allium suvorovii*) – многолетнее луковичное растение семейства луковые (*Alliaceae*) высотой 50-80 см. Местообитание – преимущественно в предгорьях, в нижнем поясе гор, по мелкощелчистым склонам и ущельям на высоте 1000-2500 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 4,5 тонн.

В народной медицине используется болезней слизистой опухоли мозга, эпилепсии, мигрени, головной боли, при общем расслаблении, лицевом параличе, при забывчивости и ослаблении памяти. Кроме того, укрепления зрения, при глаукоме, для улучшения пищеварения и укрепления желудка, при желтухе, для растворения камней мочевом пузыре и выпадении волос. А также луковички применяется при мужском и женском бесплодии, половом бессилии.

Дактилориза теневая (*Dactylorhiza umbrosa*) – многолет-

нее травянистое растение семейства орхидных (*Orchidaceae*), высотой 25-50 см. Местообитание – преимущественно по ущельям, долинам, заросшим деревьями и кустарниками, влажным местам, возле родников, по берегам горных рек, на высоте 1200-2800 м над уровнем моря [9].

Для лекарственных целей запасы недостаточны. Рекомендуется выращивать в культуре.

В народной медицине варёные клубни применяют как общеукрепляющее при туберкулёзе, тяжелых хронических заболеваниях. Отвар клубнекорней растения используется при судорогах в руках, параличах, гастрите, камнях в почках. Варёные в молоке клубни – при кашле, половом бессилии, для укрепления работы желудочно-кишечного тракта.

Аллахруза качимовидная (*Allochrysa gypsumiloides*) – многолетнее травянистое растение семейства гвоздичных (*Caryophyllaceae*), высотой 50-80 см. Местообитание – преимущественно по сухим склонам, сухим руслам рек, на высоте 400-1700 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей запасы достаточны.

Корень аллахрузы качимовидной среди местного населения издавна известен под названием «бех» или «бехдары» («корень» или «лекарственный корень»). В народной медицине настой корней принимают как отхаркивающее средство при бронхитах и других заболеваниях дыхательных путей, как желчегонное, мочегонное и слабительное. Иногда корни заваривают как чай и пьют при желудочно-кишечных заболеваниях.

Живокость тройчатая (*Delphinium ternatum*) – многолетнее травянистое растение семейства лютиковых (*Ranunculaceae*) высотой 75-100 см. Местообитание – на горных склонах, в тени арчи и в ущельях на высоте 2800 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей запасы достаточны.

В народной медицине чай из травы и цветков пьют как мочегонное средство. Отваром травы лекари лечат коклюш и ангину, а зола используется при экземе и чесотке. Растение применяется также как мочегонное и потогонное, а также как болеутоляющее средство.

Ветреница Черняева (*Anemone tschernjaewii*) – многолетнее травянистое растение семейства лютиковых высотой 5-15 см. Местообитание – преимущественно мелкоземистые и щебнистые склоны гор, тень кустарников на высоте 400-600 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 4-5 тонн. Рекомендуется ввести в культуру.

В народной медицине отвары и настои травы применяют при слабом зрении, сердечно-сосудистых заболеваниях, воспалении легких, болях в желудке; наружно – при гнойничковых заболеваниях кожи, ревматизме, подагре и как кожно-нарывное.

Хохлатка Попова (*Corydalis popovii*) – многолетнее травянистое растение семейства дьямянковых (*Fumariaceae*) высотой 10-15 см. Местообитание – преимущественно по глинистым, каменистым склонам, на выходах пестроцветных толщ, в тени скал и деревьев, между камней, на высоте 1200-2800 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 3-4 тонн.

В народной медицине отвары и настои клубней хохлатки используют при желудочно-кишечных спазмах, коликах, острым и хроническом гастрите, ревматизме, невралгиях, неврастении, истерических припадках, судорогах; отвары травы – при ушибах, переломах, экземе, труднозаживающих ранах.

Роза самаркандская (*Rosa maracandica*) – кустарник из семейства розоцветных (*Rosaceae*), высотой до 1,5-2 м. Предпочитает пояса шибляка, крупнотравных полусаванн и термофильных арчовников, склоны хребтов на высоте 400-3000 м над уровнем моря [9]. Ресурсный потенциал достаточен. Ежегодный сбор сырья составляет 100-150 тонн.

В народной медицине настоем и отваром плодов шиповника самаркандского пьют при кровотечении десен и желудочно-кишечных заболеваниях. Отвар цветков и листьев применяется как противовоспалительное средство.

Миндаль бухарский (*Amygdalus bucharica*) – орехоплодное дерево или кустарник семейства розоцветных высо-

той 2-4 м. Местообитание – преимущественно каменисто-мелкоземистые и щебнистые склоны на высоте 800-2600 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей запасы достаточны. Биологическая продуктивность миндаля в Койтендаге равна 1,4 ц/га. Урожайность одной особи 0,1-5,0 кг.

В народной медицине отвары корней миндаля применяют при головной боли. Масло миндаля является слабительным средством, «миндальная вода» – обезболивающим и успокоительным средствами, «миндальное молоко» – применяемым для лечения кашля.

Парнолистник бухарский (*Zygophyllum bucharicum*) – кустарничек семейства парнолистниковых (*Zygophyllaceae*) высотой 50-80 см. Местообитание – преимущественно на пестроцветных гипсоносных толщах, на высоте 800-1200 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей природные запасы достаточны. Ежегодный сбор сырья составляет 30-50 тонн.

В народной медицине корни растения применяются в виде настоя для примочек при ревматизме, однако корни, растертые с бараньим жиром, обладают ранозаживляющим действием. Свежие листья рекомендуют применять в качестве нарывного пластыря.

Клен пушистый (*Acer pubescens*) – дерево семейства кленовых (*Aceraceae*) высотой 2-3 м. Предпочитает расти на каменистых склонах, в ущельях, среди арчи, на высоте 1200-2800 м над уровнем моря [9]. Ресурсный потенциал достаточен. Ежегодный сбор сырья составляет 250-300 тонн.

В народной медицине настои листьев употребляют в качестве тонизирующих средств, при простуде, заболеваниях почек и мочевого пузыря, почечных коликах, почечнокаменной болезни. Местное население использует сладкий кленовый сок как общеукрепляющий напиток. Свежие измельченные листья прикладывают к гнойным ранам.

Липския замечательная (*Lipskyai nsignis*) – многолетнее травянистое растение семейства зонтичных (*Ariaceae*) высотой 25-40 см. Местообитание – преимущественно обнажения пестроцветных гипсоносных глин и песчаников по перепаду высот 400-1200 м над уровнем моря [9]. Ресурсный потенциал достаточен. Ежегодный сбор сырья составляет 25-35 тонн.

В народной медицине отвары и настои травы липския применяют при головной боли, а также благодаря своему пряноароматическому вкусу он применяется в виде приправы в кулинарии.

Галагания тонкорассеченная (*Galagania tenuisecta*) – многолетнее травянистое растение семейства зонтичных высотой 30-40 см. Предпочитает лессовые и мелкощебнистые склоны, сухие русла ручьев на высоте 400-1200 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 11,5 тонн.

В народной медицине отвары и настои травы галагании применяют при почечных и желудочно-кишечных заболеваниях.

Алкор крупнолистный (*Mediasia makrophylla*) – многолетнее травянистое растение семейства зонтичных высотой 100-200 см. Предпочитает каменистые склоны, арчовники, на высоте 1300-2800 м над уровнем моря [7,9].

Относится к числу редких растений. Для лекарственных целей запасы недостаточны. На одном гектаре встречается 160-200 кустов.

В народной медицине настои, отвары, настойки из корней и листьев алкора применяются при артрите, цистите, гонорее, воспалениях мочевого пузыря и матки, гинекологических и печеночных заболеваниях, чирьях, фурункулезе, некоторых кожных заболеваниях, труднозаживаемых ранах.

Первоцвет Федченко (*Primula fedtschenkoi*) – многолетнее травянистое растение семейства первоцветных (*Primulaceae*) высотой 15-30 см. Предпочитает щебнистые и каменистые склоны, на высоте 800-1500 м над уровнем моря [7,9].

Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 5-7 тонн.

В народной медицине настои и отвары корней и цветки растения используют при кашле, бронхите, ревматизме, параличе, болях в сердце, судорогах, мужском половом бессилии и экземе.

Акантолимон красноватый (*Acantholimon erythraeum*) – подушковидный, колючий полукустарничек семейства кермекковые (*Limoniaceae*) высотой 15–30 см. Растёт на каменистых склонах, в арчовниках (1500–3000 м над уровнем моря) [9].

Ресурсный потенциал достаточен для использования в качестве лекарственного средства в народной и научной медицине. Ежегодный сбор сырья может составить не более 60–100 тонн.

Народная медицина рекомендует применять отвар цветков при кожных дерматитах, угревой и других видах сыпи, различных высыпаниях, аллергии, наружно – в качестве ранозаживляющего средства.

Льянка Попова (*Linaria porovii*) – многолетнее травянистое растение семейства норичниковых (*Scrophulariaceae*) высотой 25–50 см. Местообитание – преимущественно на каменистых и мелкоземистых склонах, на высоте 2500–2800 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей запасы достаточны. Ежегодный сбор сырья может составить 25–40 тонн.

В народной медицине отвары применяют в виде местных ванн при дерматитах, внутрь – как антигельминтные и глистогонные средства; настои или «чай» – как желче-, моче- и потогонное, слабительное.

Валериана снеголюбивая (*Valeriana chionophila*) – многолетнее травянистое растение семейства валериановых (*Valerianaceae*) высотой 20–40 см. Предпочитает мелкоземисто-щебнистые и мелкоземистые склоны, на высоте 1200–2800 м над уровнем моря [9].

Относится к числу редких растений. Ресурсный потенциал ограничен. Ежегодный сбор сырья может составить не более 4,5 тонн.

В народной медицине растение используют как средство, которое гонит мочу и месячные, снижает возбудимость нервной системы, расширяет сосуды сердца, нормализует сон.

Девясил крупнолистный (*Inula macrophylla*) – многолетнее травянистое растение семейства сложноцветных (*Asteraceae*) высотой 50–200 см. Местообитание – мелкоземистые склоны и каменистые осыпи на высоте 1200–2800 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей запасы достаточны. Образует чистые заросли на площади 0,3–0,5 га [7], в северной части хребта более обильно, чем южной.

В народной медицине отвары корней девясила используют при туберкулезе, желудочно-кишечных заболеваниях, а также как мочегонное и глистогонное средства; настои – при затрудненном дыхании, воспалительных процессах дыхательных путей, как отхаркивающее при бронхитах; настойки – при туберкулезе легких, язвенной болезни желудка и кишечника.

Полынь персидская (*Artemisa persica*) – полукустарник из семейства сложноцветных высотой 25–70 см. Местообитание – по каменистым и щебнистым склонам гор на высоте 1800–2900 м над уровнем моря [9]. Для лекарственных целей запасы достаточны.

В народной медицине порошок их цветочных корзинок, смешав с медом, принимают против глистов. Высушенные и измельченные верхушки побегов заваривают как чай и пьют при воспалении верхних дыхательных путей, слабости сердца, а также как противовоспалительное, мочегонное средство.

Таков краткий научный этноботанический обзор и результаты биоэколого-фитотерапевтических исследований лекарственных растений региона, которые позволили выявить ресурсные возможности их использования в фармацевтической промышленности Туркменистана. Поэтому охрана генетических ресурсов растительного мира может быть обеспечена при организации и ведении контроля за состоянием объектов растительного мира, а научное обоснование – при осуществлении различных видов хозяйственной деятельности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 20.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмурадов А. Лекарственные растения Койтендага // Проблемы освоения пустынь. – Ашхабад, 2013. – № 3-4. – С.39–45.
2. Акмурадов А. Эндемичные лекарственные флоры Койтендага // Сборник тезисов международной научной конференции «Здоровье-2012». – Ашхабад: Туркменская государственная издательская служба, 2012. – С.661–663.
3. Акмурадов А. Птеридофлора Копетдага и Койтендага применяемые в народной медицине // Туркменская наука на пути Возрождения и международное отношение (Сборник научных статей – 2011-1). – Ашхабад: Ылым, 2011. – С.761–768.
4. Акмурадов А., Плескановская С.А., Шайымов Б.К. Лекарственные и редкие орхидные юго-западного Копетдага // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 132. №1. – С.97–102.
5. Акмурадов А., Рахманов О. Лекарственные ресурсы птеридофлоры Туркменистана, применяемой народной медицине // Здравоохранение Туркменистана. – 2011. – №1. – С.29–34.
6. Камелин Р.В., Хасанов Ф.О. Вертикальная поясность растительного покрова хребта Кугитанг (Юго-Западный Памиро-Алай) // Ботанический журнал. – 1987. – Т. 72. №1. – С.49–58.
7. Менглиев Ш. Лекарственные растения Койтендага // Проблемы освоения пустынь. – Ашхабад, 2014. – №3-4. – С.67–69.
8. Невский С.А. Материалы к флоре Кугитанга и его предгорий // Труды Ботанического института АН СССР. Серия 1. Флора и систематика высших растений. – 1937. – Т. 4. – С.199–346.
9. Никитин В.В., Гельдиханов А.М. Определитель растений Туркменистана. – Л., 1988. – 680 с.
10. Попов М.Г. Флора пестроцветных толщ (краснопесчанниковых низкогорий) Бухары (фрагмент и истории флоры Туркестана) // Труды Туркестанского научного общества. – Ташкент, 1923. – Т. 1. – С.5–42.
11. Шретер А.И., Крылова И.Л., Борисова Н.А. и др. Методика определения запасов лекарственных растений. – М., 1986. – 33 с.

REFERENCES

1. Akmuradov A. Medicinal Plants of the Koitendag // Problems of Desert Development. – Ashgabat, 2013. – №3-4. – P.39–45. (in Russian)
2. Akmuradov A. Endemic Medicinal Flora of the Koitendag // Abstracts of International Scientific Conference «Health – 2012». – Ashgabat: Turkmen State Publishing, 2012. – P.411–412. (in Russian)
3. Akmuradov A. Pteridoflora of Kopetdag the Koitendag Being Applied in Folk Medicine // Turkmen Science on the Way of Revival and International Relations. (Collected articles – 2011-1). – Ashgabat: Ylym, 2011. – P.761–768. (in Russian)
4. Akmuradov A., Pleskanovskaya S.A., Shayimov B.K. Medicinal and rare orchids of the south western Kopetdag // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2015. – Vol. 132. №1. – P.97–102. (in Russian)
5. Akmuradov A., Rahmanov O. Turkmenistan Medicinal Pteridoflora Resources, Being Applied in Folk Medicine // Zdravookhranenie Turkmenistana. – 2011. – №1. – P.29–34. (in Russian)
6. Kamelin R.V., Hasanov F.O. Vertical Zonality of the Kugitang Backbone Vegetation Cover (Southwest of the Pamirs – Alai) // Botanicheskij Zurnal. – 1987. – Vol. 72. №1. – P.49–58.

(in Russian)

7. *Mengliyev Sh.* Medicinal Plants of the Koitendag // Problemy Osvoeniya Pustin'. – Ashgabat, 2014. – № 3-4. – P.67-69. (in Russian)

8. *Nevskiy S.A.* Materials of the Kugitang and Its Foothills Flora // Trudy Botanicheskogo Instituta AN SSSR. Seria 1. Flora I Sistematika Vysshikh Rastenij. – 1937. – Vol. 4. – P.199-346. (in Russian).

9. *Nikitin V.V., Geldihanov A.M.* The Determinant of

Plants of Turkmenistan. – Leningrad: Nauka, 1988. – 680 p. (in Russian)

10. *Popov M.G.* Flora of the Varicoloured Rock Stratum (Red Sandstone Lowlands) of Bukhara (Historical fragments of Turkmenistan Flora) // Trudy Turkestanskogo Nauchnogo Obschestva. – Tashkent, 1923. – Vol. 1. – P.5-42. (in Russian)

11. *Shrether A.I., Krylova I.L., Borisova N.A., et al.* Techniques of Identification of Medicinal Plant Stocks. – Moscow, 1986. – 33 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Акмурадов Алламурад – преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики, 744036, Туркменистан, г. Ашхабад, ул. Арчабиль шаёлы, дом 18, тел. (99312) 489932, e-mail: gu28@mail.ru; Шайымов Бабагулы Керимович – к.б.н., преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики.

Information About the Authors:

Akmuradov Allamurad – Teacher, Department of Biology and Genetics, 744036, Turkmenistan, Ashgabat Str. Archabil shaëly, Building 18, tel. (99312) 489932, e-mail: gu28@mail.ru; Shayymov Babaguly Kerimovich – Teacher, PhD, Department of Biology and Genetics.

© ТОРОПОВА А.А., РАЗУВАЕВА Я.Г., ЛЕМЗА С.В., НИКОЛАЕВ С.М., ЕРЕНТУЕВА А.Ю., ВЕРЛАН Н.В. – 2015
УДК 615.322

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН» НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ГИПОКСИИ/РЕОКСИГЕНАЦИИ

Анюта Алексеевна Торопова¹, Янина Геннадьевна Разуваева^{1,3}, Сергей Васильевич Лемза¹, Сергей Матвеевич Николаев^{1,2,3}, Анна Юрьевна Ерентуева³, Надежда Вадимовна Верлан²

(¹Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов, отдел биологически активных веществ, зав. – д.м.н. А.Г. Мондодоев; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Верлан; ³Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, медицинский институт, директор – д.м.н., проф. В.Е. Хитрихеев)

Резюме. Гипоксия – универсальный патологический процесс вызывающий активацию процесса липопероксидации с последующим нарушением функционирования клеточной энергопродуцирующей системы. В работе исследовано влияние комплексного фитосредства «Тиреотон» на свободнорадикальные процессы и выраженность энергетического обмена в мозге крыс при гипобарической гипоксии/реоксигенации. Эксперименты выполнены на 44 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar*. Установлено, что «Тиреотон» в дозе 50 мг/кг повышает активность каталазы и содержание восстановленного глутатиона в среднем на 20%, снижает содержание ТБК-активных продуктов в 1,5 раза. Введение «Тиреотона» улучшает энергетический статус клеток мозга в ранний постгипоксический период, повышая содержание АТФ в 2,8 раза, снижая соотношение лактат/пируват в 1,5 раза по сравнению с контролем. Результаты исследования позволяют рассматривать «Тиреотон» в качестве перспективного растительного средства – корректора свободнорадикальных и энергетических процессов в головном мозге при гипоксических состояниях.

Ключевые слова: гипоксия, реоксигенация, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, фосфорилирование, растительное средство «Тиреотон».

INFLUENCE OF COMPLEX REMEDY «TIREOTON» ON FREE RADICAL AND ENERGETIC PROCESSES IN THE RAT BRAIN UNDER HYPOXIA/REOXIGENATION

A.A. Toropova¹, Y.G. Razuvaeva^{1,3}, S.V. Lemza¹, S.M. Nikolaev^{1,2,3}, A.Yu. Erentueva³, N.V. Verlan²

(¹Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia, ²Irkutsk State Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia, ³Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

Summary. Hypoxia, as universal pathological process accompanying or determining the development of various pathological conditions, activates lipid peroxidation followed by disturbance of cell energy-producing system. The paper deals with the influence of phytoremedy «Tireoton» on free radical processes and energy metabolism in the brain of rats subjected to hypobaric hypoxia/reoxygenation. Experiments were conducted on 44 *Wistar* rats. It has been found that «Tireoton» at the dose of 50 mg/kg increases catalase activity and the content of reduced glutathione on the average by 20% as well as decreases the content of TBA-active products in 1,5 times in rat brain against the background of acute hypobaric hypoxia. «Tireoton» administration improves cell energy status at the early post-hypoxia period: a 2,8-fold increase in ATP content and 1,5-fold decrease in lactate/pyruvate ratio compared to the control animals were noted. The results obtained permit «Tireoton» to be considered as promising herbal remedy to correct free radical and energetic processes in the brain under hypoxia/reoxygenation.

Key words: hypoxia, reoxygenation, brain, lipid peroxidation, antioxidant activity, energy metabolism, herbal remedy «Tireoton».

Гипоксия является типовым патологическим процессом, осложняющим течение различных заболеваний. В механизме повреждения тканей при гипоксии значительная роль принадлежит активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывающих нарушения в функционирова-

нии дыхательной цепи митохондрий, деструкцию мембран и, как следствие, выход ферментов из митохондрий в цитозоль [16]. В связи с этим в коррекции гипоксических состояний целесообразно использование средств, проявляющих антиоксидантную активность. Значительный интерес представ-

ляют флавоноидсодержащие растительные средства, характеризующиеся высокой физиологичностью к организму человека, а также его способностью повышать устойчивость и оптимизировать формирование адаптации к экстремальным факторам [4,8,15].

В лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН разработано комплексное растительное средство, условно названное «Тиреотон», в состав которого входят экстракты сухие из корней лапчатки белой (*Potentilla alba L.*) – 50%, родиолы розовой (*Rhodiola rosea L.*) – 25% и шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis Georgi*) – 25%. Ранее проведенными исследованиями выявлена выраженная антиоксидантная активность исследуемого фитосредства в условиях экспериментального гипотиреоза [1].

Цель работы: оценка влияния растительного средства «Тиреотон» на свободнорадикальные и энергетические процессы в мозге крыс, подвергнутых острой гипобарической гипоксии с последующей реоксигенацией.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 45 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180-200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу Минздрава России №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Животных делили на три группы: интактная, контрольная. Животные опытной группы получали исследуемое фитосредство в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней; животные интактной и контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. По истечению 14 дней контрольных и опытных животных подвергали острой гипобарической гипоксии, с последующей 3-х часовой реоксигенацией (Р). Острую гипобарическую гипоксию (ГГ) моделировали путем подъема лабораторных животных в барокамерной установке на «высоту» 9000 м со средней скоростью 50 м/с и нахождения их в этих условиях в течение 30 мин. [2]. Спустя 3 ч после восстановления исходного режима кислородного обеспечения крыс декапитировали под эфирным наркозом. Интенсивность процессов липопероксидации оценивали по присутствию ТБК-реактивных продуктов [9], состояние эндогенной антиоксидантной системы – по активности каталазы [3] и содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в гомогенате головного мозга [11]. Об энергетическом состоянии головного мозга судили по содержанию аденозинтрифосфата (АТФ), молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот [5]. Количественное содержание белка определяли методом Брэдфорда [12].

Обработку данных осуществляли с помощью программы Origin 8.5. Результаты всех измерений представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Выборки исследовались на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнения между группами проводились с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В эксперименте установлено, что острая гипобарическая гипоксия и последующая 3-х часовая реоксигенация индуцируют чрезмерную активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), с одновременным понижением активности компонентов эндогенной антиок-

сидантной системы в тканях мозга (рис. 1). Так, в контрольной группе животных отмечается повышение содержания ТБК-активных продуктов в 2,0 раза, снижение активности каталазы и содержания GSH – в среднем в 1,3 раза, что свидетельствует о напряженности адаптационно-компенсаторных реакций в организме.

Полученные нами данные, о гипоксическом повреждении головного мозга в результате гиперпродукции активных форм кислорода, накопления продуктов ПОЛ и декомпенсации функций антиоксидантной системы организма, согласуются с данными других авторов [7,13].

Показано, что превентивное введение комплексного фитосредства «Тиреотон» вызывает снижение содержания ТБК-активных продуктов в 1,5 раза, повышение активности каталазы и содержания GSH – на 24% и 18% соответствен-

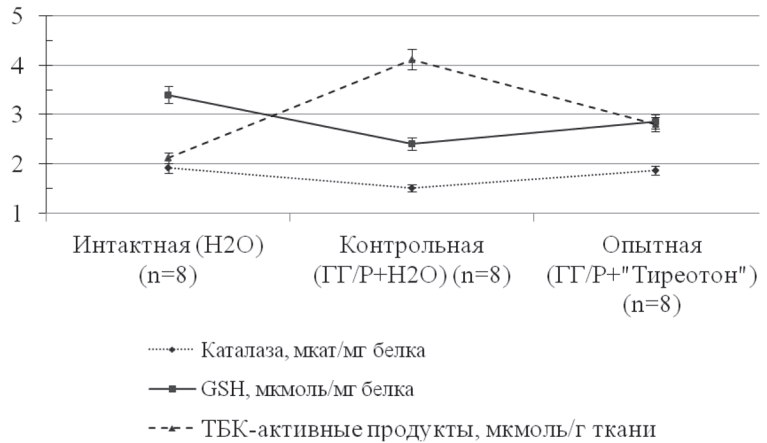


Рис. 1. Влияние фитосредства «Тиреотон» на процесс перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему в мозге крыс при острой гипобарической гипоксии/реоксигенации.

но, по сравнению с контрольной группой животных (рис. 1). Данный эффект исследуемого фитосредства обусловлен его влиянием на течение свободнорадикальных реакций и на стабилизацию эндогенной антиоксидантной системы, за счет высокого содержания в нем флавоноидов, таких как байкалин, байкаленин, кверцетин, рутин, вагонин, характеризующихся выраженными антиоксидантными свойствами [4].

В основе гипоксических нарушений лежит недостаточность клеточной энергопродуцирующей системы – митохондриального окислительного фосфорилирования, ведущего к прогрессирующему дефициту АТФ и последующему нарушению процесса фосфорилирования-дефосфорилирования мембранных белков и липидов [7].

Установлено, что гипоксия/реоксигенация вызывают снижение в мозге концентрации АТФ в 3,8 раза, повышение содержания МК и ПВК – в 2,9 и 1,2 раза соответственно, индекса МК/ПВК – в 2,4 раза по сравнению с показателями животных интактной группы. Подобное снижение содержания АТФ в клетке впоследствии приводит к ослаблению ее ингибирующего влияния на один из ключевых ферментов гли-

Таблица 1

Влияние «Тиреотона» на содержание АТФ, молочной и пировиноградной кислот в клетках мозга при острой гипобарической гипоксии/реоксигенации

| Показатель | Группы животных | | |
|---------------------|----------------------------------|---|--------------------------------|
| | Интактная (H ₂ O) n=7 | Контрольная (ГГ/Р+H ₂ O) n=7 | Опытная (ГГ/Р+«Тиреотон»), n=7 |
| АТФ, мкмоль/г ткани | 4,28±0,28 | 1,11±0,10* | 2,95±0,21** |
| МК, мкмоль/г ткани | 2,04±0,11 | 5,98±0,17* | 3,06±0,15** |
| ПВК, мкмоль/г ткани | 0,20±0,01 | 0,25±0,02* | 0,19±0,01** |
| МК/ПВК | 10:1 | 24:1 | 16:1 |

Примечания: * – различия статистически значимы по сравнению с интактом при $p \leq 0,05$; ** – различия статистически значимы по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$; ГГ – гипобарическая гипоксия; Р – реоксигенация; n – количество животных в группе.

колиза – фосфофруктокиназу. В результате активирующийся при гипоксии гликолиз недостаточно компенсирует дефицит

АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата [7], что и подтверждают полученные нами результаты (табл. 1).

Предварительное введение исследуемого фитосредства в течение 14 дней способствует повышению концентрации АТФ в 2,6 раза, снижению содержания молочной кислоты – в 2,0 раза по сравнению с таковыми данными контрольных животных. Отношение МК/ПВК в опытной группе составило 16/1 против 24/1 в контрольной группе. Интенсификация энергетического обмена в клетках мозга по влиянию «Тиреотона», обусловлена наличием фенологликозидов (саллидрозид и родиозина) содержащихся в экстракте сухом *R. rosea*, а также флавоноидов (байкалина, байкалеина) *S. baicalensis*, обладающих мембранотропным и антиоксидантным эффектами, связанными с прямым взаимодействием с дыхательной цепью на уровне NADH-дегидрогеназы. Кроме того, фенольные соединения (родиозин, родионин, астрагаллин) и гликозиды коричного спирта (розин, розарин, розавин) *R. rosea*, а также экстракт корней *S. baicalensis* и байкалеин способны повышать устойчивость мозга к гипоксическому воздействию [8,10,14].

Таким образом, превентивное введение комплексного фитосредства «Тиреотон» в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг снижает выраженность процессов свобод-

норадикального окисления, нормализует прооксидантно-антиоксидантный статус, а также повышает интенсивность фосфорилирования в мозге при гипоксии/реоксигенации. Вероятно, что данный эффект обусловлен наличием в его составе γ -пироновых соединений проявляющих выраженный протекторный эффект на разных моделях гипоксии [6]. Результаты исследования позволяют рассматривать «Тиреотон» в качестве перспективного растительного средства – корректора свободнорадикальных и энергетических процессов в головном мозге при гипоксических состояниях.

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: 28.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архитова Э.В. Влияние экстракта *Potentilla alba* L. и комплексного средства «Тиреотон» на течение экспериментального гипотиреоза: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 21 с.
2. Березовский В.А., Бойко О.А., Курбаков Л.А. и др. К вопросу о механизме формирования различий в естественной резистентности крыс к острой гипобарической гипоксии // Физиологический журнал. – 1985. – Т. 31. №3. – С.257-262.
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С.16-19.
4. Лупандин А.В. Общий механизм приспособления организма под влиянием полифенольных адаптогенов // Успехи физиологических наук. – 1991. – Т. 22. №1. – С.20-39.
5. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохорова. – Л., 1982. – 271 с.
6. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. №5. – С.37-47.
7. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А. и др. Антигипоксанты в современной клинической практике // Клиническая медицина. – 2012. – №9. – С.63-68.
8. Перинская Ю.С., Саканян Е.И. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств на основе корневищ с корнями родиолы розовой (*Rodiola rosea* L.) // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. №8. – С.28-32.

9. Стальная И.Д., Горишвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Орехович В.Н., ред. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
10. Хазанов В.А., Сайфутдинов Р.Р. Митохондриальные эффекты в механизме антигипоксического действия экстракта шлемника байкальского // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128. №9. – С.327-329.
11. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P.373-382.
12. Bradford M.M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 72. – P.248-254.
13. Busl K., Greer D. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms // Neuro. Rehab. – 2010. – Vol. 26. №1. – P.5-13.
14. Cao L.L., Du G.H., Wang M.W. Effect of salidroside on mitochondrial injury induced by sodium azide // Yao Xue Xue Bao. – 2005. – Vol. 40. №8. – P.700-704.
15. Li Y. Antioxidants in Biology and Medicine: Essentials, Advances and Clinical Applications. – Nova Science Publishers, Inc., 2011. – 422 p.
16. Rauchova H., Vokurkova M., Koudelova J. Hypoxia-Induced Lipid Peroxidation in the Brain During Postnatal Ontogenesis // Physiol. Res. – 2012. – Vol. 61. – P.89-101.

REFERENCES

1. Arkhipova E.V. Effect of extract of *Potentilla alba* L. and integrated means «Tireoton» on the course of experimental hypothyroidism: Thesis PhD (Medicine). – Ulan-Ude, 2012. – 21 p. (in Russian)
2. Berezovskiy V.A., Boyko O.A., Kurbakov L.A., et al. On the mechanism of the formation of differences in the natural resistance of rats to acute hypobaric hypoxia // Fiziologicheskij zhurnal. – 1985. – Vol. 31. №3. – P.257-262. (in Russian)
3. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., et al. Method for determination of catalase activity // Laboratornoe delo. – 1988. – №1. – P.16-19. (in Russian)
4. Lupandin A.V. The general mechanism of adaptation of the organism under the influence of polyphenolic adaptogens // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. – 1991. – Vol. 22. №1. – P.20-39. (in Russian)
5. Methods of biochemical researches: lipid and energy metabolism / Ed. M.I. Prokhorov. – Leningrad, 1982. – 271 p. (in Russian)
6. Novikov V.E., Levchenkova O.S. New directions for drug discovery with antihypoxic activity and targets for their actions // Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – 2013. – Vol.

76. №5. – P.37-47. (in Russian)
7. Okovityy S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., et al. Antigipoksanты in modern clinical practice // Klinicheskaya meditsina. – 2012. – №9. – P.63-68. (in Russian)
8. Perinskaya Yu.S., Sakanyan E.I. Current state and prospects of the development of drugs based on the rhizomes and roots of *Rodiola rosea* (*Rodiola rosea* L.) // Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal. – 2014. – Vol. 48. №8. – P.28-32. (in Russian)
9. Stal'naya I.D., Gorishvili T.D. Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid // Sovremennyye metody v biokhimii / Ed. V.N. Orekhovich. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.66-68. (in Russian)
10. Khazanov V.A., Sayfutdinov R.R. Mitochondrial effects in the mechanism of antihypoxic action of the *Scutellaria baicalensis* extract // Byulleten eksperimentalnoj biologii i meditsiny. – 1999. – Vol. 128. №9. – P.327-329. (in Russian)
11. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P.373-382.
12. Bradford M.M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the

Principle of Protein-Dye Binding // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 72. – P.248-254.

13. Busl K., Greer D. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms // Neuro. Rehab. – 2010. – Vol. 26. №1. – P.5-13.

14. Cao L.L., Du G.H., Wang M.W. Effect of salidroside on mitochondrial injury induced by sodium azide // Yao Xue Xue

Bao. – 2005. – Vol. 40. №8. – P.700-704.

15. Li Y. Antioxidants in Biology and Medicine: Essentials, Advances and Clinical Applications. – Nova Science Publishers, Inc., 2011. – 422 p.

16. Rauchova H., Vokurkova M., Koudelova J. Hypoxia-Induced Lipid Peroxidation in the Brain During Postnatal Ontogenesis // Physiol. Res. – 2012. – Vol. 61. – P.89-101.

Информация об авторах:

Торопова Анюта Алексеевна – к.б.н., научный сотрудник, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Разуваева Янина Геннадьевна – д.б.н., старший научный сотрудник; Лемза Сергей Васильевич – к.б.н., старший научный сотрудник; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор; Ерентуева Анна Юрьевна – к.б.н., доцент; Верлан Надежда Вадимовна – д.м.н., профессор.

Information About the Authors:

Toropova Anyuta Alexeevna – PhD, scientific researcher, 670047, Russia, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433463, fax (3012) 433034, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Razuvaeva Yanina Gannadyevna – PhD, DSc, scientific researcher; Lemza Sergey Vasilyevich – PhD, scientific researcher; Nikolaev Sergey Matveevich – MD, PhD, DSc, professor; Erentueva Anna Yurievna – PhD, scientific researcher; Verlan Nadezda Vadimovna – MD, PhD, DSc, professor.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., КЕЛЬЧЕВСКАЯ Е.А., ДЕРТЫШНИКОВ Е.Г., ГИЛЕВА И.И. – 2015
УДК 616.34-007.272-06:616.366-003.7-089

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ ОБТУРАЦИОННАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Владимир Анатольевич Белобородов¹, Елена Арнольдовна Кельчевская¹,
Евгений Геннадьевич Дертышников², Ирина Игоревна Гилева²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов; ²Иркутская городская клиническая больница №1, гл. врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. Представлено описание двух клинических случаев желчнокаменной обтурационной тонкокишечной непроходимости. В обоих случаях имели место трудности в верной диагностике основного заболевания и его осложнения, а так же выборе оптимальной лечебной тактики. В результате выполнено эффективное хирургическое лечение и достигнут благоприятный исход.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, желчнокаменная болезнь, диагностика, лечение.

GALLSTONE ILEUS

V.A. Beloborodov¹, E.A. Kelchevskaya¹, E.G. Dertishnikov², I.I. Gileva²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Russia)

Summary. The description of two clinical cases of obstructive gallstone intestinal obstruction is presented. In both cases, there were difficulties in the correct diagnosis of the main disease and its complications, as well as choosing the optimal treatment strategy. As a result effective surgical treatment has been performed and a favorable outcome has been achieved.

Key words: intestinal obstruction, gallstone disease, diagnosis, treatment.

Одним из крайне редких осложнений желчнокаменной болезни является острая кишечная непроходимость. Обтурация просвета тонкой кишки желчными камнями является причиной неотложного хирургического лечения в 1-3% от всех случаев острой кишечной непроходимости [1-6]. Встречается чаще у лиц старше 50 лет. При хронических холециститах вследствие деструктивных изменений в желчном пузыре происходит спяние его стенки с органами желудочно-кишечного тракта и затем образуется пузырно-дуоденальный свищ, по которому камень, находящийся в желчном пузыре, отходит в просвет кишечника. Обтурацию вызывают камни диаметром 3-4 см. Застреванию камня в просвете кишки и развитию острой кишечной непроходимости способствует вторичный спазм кишечной стенки. Желчнокаменная кишечная непроходимость отличается нетипичными клиническими проявлениями, бывает частичной или полной, часто носит интермиттирующий характер, данные инструментальных методов исследования обычно

нехарактерны, что приводит к неверной диагностике и запоздалому оперативному лечению. Кроме того, трудности диагностики обусловлены скрытой клинической симптоматикой (пожилой возраст), низкой эффективностью традиционных методов исследований, недостаточной осведомленностью хирургов о клинических проявлениях этой относительно редкой причины кишечной непроходимости [4].

До настоящего времени не выработана единая общепринятая тактика в отношении алгоритма диагностики и хирургической коррекции указанного состояния, чем могут быть обусловлены сохраняющиеся неудовлетворительными результаты лечения.

Для повышения эффективности диагностики желчнокаменной кишечной непроходимости (ЖКН) предлагают учитывать рентгенологические признаки пневмобилии, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) – наличие камней в кишечнике. Объем оперативного вмешательства – минимизировать (ликвидация острой кишечной непроходимости)

сти и спасение жизни больного) [4]. Только в вынужденных случаях при экстренной операции может быть произведена одномоментная ликвидация билиодигестивного свища [1]. Лучшим способом лечения считают применение современных методов миниинвазивных оперативных вмешательств [7].

В клинике общей хирургии Иркутского государственного медицинского университета в период 2013-2014 гг. были обследованы и прошли хирургическое лечение двое больных с обтурацией кишечника желчными конкрементами. Приводим эти наблюдения.

Больная Н., 59 лет поступила в клинику спустя 9 суток от начала заболевания с жалобами на многократную рвоту, боли в животе, отсутствие стула и вздутие живота. Из анамнеза: в течение нескольких лет отмечались приступы болей в правом подреберье, тошнота. В медицинские учреждения с данными жалобами не обращалась. Оперативных вмешательств на брюшной полости не было, мастэктомия справа по поводу рака. Объективно: общее состояние тяжелое. Больная повышеного питания (ожирение 3 степени). Кожный покров бледноват, сухой, теплый. Дыхание самостоятельное, хрипов нет. Сатурация 96%, АД 110/60, ЧСС 120 в мин. Язык суховат, обложен. Живот вздут, мягкий, диффузно болезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины, шума плеска не определялось. Перистальтика вялая. При ректальном осмотре область ануса не изменена, тонус сфинктера удовлетворительный, опухолевидных образований, инфильтратов в ампуле прямой кишки не выявлено, следы кала обычного цвета. При ректальном пальцевом исследовании область ануса не изменена, тонус сфинктера удовлетворительный, опухолевидных образований, инфильтратов в ампуле прямой кишки не выявлено, следы кала обычного цвета. При обследовании в общем анализе крови: число лейкоцитов – $19,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов – $4,74 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина – $107 \text{ г}/\text{л}$. По данным биохимических исследований крови: показатели сахара – $5,8 \text{ ммоль}/\text{л}$, мочевины – $4,7 \text{ ммоль}/\text{л}$, общего билирубина – $10,5 \text{ ммоль}/\text{л}$, амилазы крови – $45 \text{ ед}/\text{л}$, креатинина – $228,4 \text{ мкм}/\text{л}$, калий $3,99 \text{ ммоль}/\text{л}$, натрий $141,1 \text{ ммоль}/\text{л}$, pH – $7,337$.

При УЗИ брюшной полости в левой подвздошной области определяется гипоехогенное образование, размером $72 \times 53 \text{ мм}$, неправильной формы; имеются признаки кишечной непроходимости (в эпигастрии петли кишечника с жидкостным содержимым, маятникообразной перистальтикой, расширены до 42 мм).

По данным обзорной рентгенографии брюшной полости имеются признаки кишечной непроходимости (большой уровень жидкости в желудке, уровни жидкости в кишечнике в мезогастральной области).

При обзорной рентгенографии грудной клетки выявлено высокое расположение куполов диафрагмы. С учетом полученных данных установлен диагноз: высокая кишечная непроходимость.

Больная госпитализирована в палату интенсивной терапии. Установлен назогастральный зонд (НГЗ). По зонду одномоментно выделилось 2400 мл застойного отделяемого, после чего самочувствие пациентки улучшилось, болевой синдром купирован. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): острая язва препилорического отдела желудка, поверхностный гастродуоденит. После очистительной клизмы был стул, отошли газы.

С помощью консервативного лечения скорректировано кислотно-щелочное равновесие, водно-электролитные нарушения, отмечена положительная динамика, жалоб не предъявляет, живот безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Был самостоятельный стул. Показаний к экстренной операции не выявлено.

Через сутки состояние больной без отрицательной динамики. Боли не беспокоят, по НГЗ 350 мл отделяемого, стул самостоятельный, газы отходят. Заключение терапевта: Артериальная гипертензия 2 ст., риск 3. Туберкулез правого тазобедренного сустава. Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит единственной правой почки, хроническая болезнь почек 3Б стадии. Гепаторенальный синдром. Гипохромная анемия легкой степени. Тромбоцитоз. При повторной ЭГДС выявлены острые язвы препилорического отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, дивертикул средней трети пищевода. При осмотре признаков

желудочно-кишечной диспепсии не выявлено. По НГЗ отделяемого не было. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика кишечника сохранена. Симптом «шум плеска» отрицательный. Продолжена консервативная терапия.

Через двое суток с момента госпитализации больная переведена в общую палату отделения неотложной хирургии. Состояние стабильное, жалоб нет. Тошноты, рвоты нет. Стул самостоятельный, газы отходят. Показатели гемодинамики стабильные. Температура тела в норме. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика кишечника сохранена. Учитывая данные проведенного ранее обследования, решено выполнить мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости. Н 4-е сутки от момента поступления больной в стационар выполнена МСКТ: Неполная обтурация просвета тонкой кишки в левой подвздошной области на фоне косвенных признаков пузырно-дуоденального свища (желчный пузырь не определяется, в его ложе газовое содержимое до $26 \times 18 \text{ мм}$, к этой зоне интимно прилежит луковица двенадцатиперстной кишки, заполненная мягкотканым содержимым; петли тощей кишки расширены до 34 мм , петли подвздошной кишки не расширены; в левой подвздошной области в просвете тонкого кишечника нечетко определяется мягкотканое образование $20 \times 10 \text{ мм}$, разделяющее расширенные и спаившиеся петли кишечника). Данных за острый панкреатит нет. Минимальное количество жидкости в малом тазу, по периметру печени. Камни почек.

На 5-е сутки от момента госпитализации на фоне нарушения в диете отмечено ухудшение состояния больной: появились боли в животе, рвота «застойным» кишечным отделяемым. Выставлены показания к экстренной операции. Операция: Лапаротомия, энтеротомия, удаление инородного тела тощей кишки. Дренаж брюшной полости.

Из протокола операции: в брюшной полости до 100 мл светлой серозно-геморрагической жидкости. Тонкая кишка дилатирована до $3,0 \text{ см}$ на протяжении 70 см дистальнее связки Трейца, где имеется обтурирующее просвет тощей кишки инородное тело $4 \times 2 \text{ см}$; стенка кишки без грубых воспалительных явлений. Дистальнее препятствия тонкая кишка спаиваясь. Инородное тело мигрировано на 20 см проксимальнее места обтурации. Выполнена поперечная энтеротомия с удалением инородного тела (желчный камень), проходимость по кишечнику восстановлена. Энтеротомическое отверстие ушито двухрядными швами. В правом подпочечном пространстве имеется выраженный спаечный процесс, без признаков воспалительных изменений. Учитывая тяжесть состояния больной, решено ограничить объем операции выполненным. С учетом высокой тонкокишечной непроходимости, тотальной интубации тонкой кишки не требуется. Выполнены санация и дренирование брюшной полости. Послойно ушита послеоперационная рана.

Послеоперационный период прошел без осложнений. Заживление раны первичным натяжением. Швы сняты на 10-е сутки. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

В приведенном выше случае УЗИ и обзорная рентгенография брюшной полости выявили признаки кишечной непроходимости. При МСКТ обнаружен пузырно-дуоденальный свищ, газ в области ложа желчного пузыря. Консервативное лечение привело к положительной динамике. Однако на 5-е сутки отмечено ухудшение состояния больной, что явилось показанием к неотложной операции – удаление желчного камня из тощей кишки. Выбор минимального объема операции позволил получить положительный результат. Второй этап хирургического лечения (ликвидация билиодигестивного свища) успешно выполнен в плановом порядке в отдаленном периоде.

Больная П., 72 лет поступила в клинику в тяжелом состоянии через 10 суток от начала заболевания. Она предъявляла жалобы на многократную рвоту, отсутствие стула. Из анамнеза: страдает желчнокаменной болезнью в течение 10 лет, выполнялась холецистэктомия (причина и сроки выполнения неизвестны), мастэктомия слева по поводу опухоли молочной железы, снята с диспансерного онкологического учета. При осмотре живот не вздут, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. При ректальном осмотре новооб-

разований в ампуле прямой кишки не выявлено, кал обычного цвета. При лабораторном исследовании выявлены следующие значения показателей: лейкоциты – $15,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $6,22 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – $176 \text{ г}/\text{л}$. Биохимический анализ крови: уровень сахара – $8,0 \text{ ммоль}/\text{л}$, мочевины – $16,4 \text{ ммоль}/\text{л}$, общего билирубина – $11,7 \text{ мкмоль}/\text{л}$, амилазы крови – $69 \text{ ед}/\text{л}$, креатинина – $75 \text{ мкм}/\text{л}$. Заключение УЗИ брюшной полости: признаки нарушения пассажа содержимого по кишечнику (выраженный пневматоз, в правых отделах брюшной полости петли кишечника до $2,5\text{--}3,0 \text{ см}$ с жидким содержимым, без перистальтики). При обзорной рентгенографии брюшной полости выявлены признаки кишечной непроходимости (в тонкой кишке слева и справа определяются чаши Клойбера). Обзорная рентгенография грудной клетки: диффузный пневмосклероз. Больная госпитализирована в палату интенсивной терапии. Начато консервативное лечение. Уставлен НГЗ, по которому получено 300 мл застойного желудочного содержимого. Отмечена положительная динамика: живот безболезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. По НГЗ отделяемого нет. После очистительной клизмы был стул, отошли газы. Симптом «шум плеска» отрицательный. Показаний к экстренной операции нет. Через сутки состояние больной без ухудшения. Боли не беспокоят. При повторной обзорной рентгенографии брюшной полости отмечается положительная динамика. При осмотре признаков желудочно-кишечной диспепсии не выявлено. Перистальтика кишечника сохранена. Продолжена консервативная терапия. На 3-и сутки состояние больной без отрицательной динамики. При МСКТ диагностирована среднедольная пневмония справа, двухсторонний малый гидроторакс). В течение последующих дней с учетом положительной динамики продолжалась консервативная терапия. На 6-е сутки при обзорной рентгенографии брюшной полости выявлены единичные менископодобные уровни жидкости в тонкой кишке. Решено выполнить колоноскопию, проведена подготовка. На 7-е сутки утром состояние больной ухудшилось. По НГЗ эвакуировано застойное отделяемое до 1000 мл . Колоноскопия неинформативна. вновь появились признаки острой кишечной непроходимости. Выставлены показания к экстренному оперативному лечению. Операция: Лапаротомия, энтеротомия, удаление инородного тела тонкой кишки, разобщение билиодigestивного свища, холецистэктомия, ушивание дефекта двенадцатиперстной кишки. Назоинтестинальная интубация. Дренажирование брюшной полости.

Из протокола операции: в брюшной полости незначительное количество прозрачной жидкости. Тонкая кишка дилатирована до $4,0 \text{ см}$ в диаметре на протяжении 180 см дистальнее связки Трейца, где имеется обтурирующее просвет тонкой кишки инородное тело до $3,0 \text{ см}$ диаметром. Признаков воспалительных изменений стенки кишки в месте нахождения инородного тела нет. Дистальнее от инородного тела тонкая кишка в обычном состоянии. Инородное тело мигрировано проксимальнее места обтурации. Выполнена поперечная энтеротомия с удалением инородного тела (желчный камень) и восстановлена проходимость кишечника. Энтеротомическое отверстие ушито двухрядными швами. В правом подпеченочном пространстве имеется выраженный спаечный процесс, при разделении которого обнаружен «сморщенный» желчный пузырь. В нем имеется крупный камень до 3 см в диаметре, общий желчный проток не рас-

ширен. Имеется широкое сообщение дна желчного пузыря с начальным отделом двенадцатиперстной кишки (ДПК). Дно пузыря отделено от ДПК, в стенке последней имеется дефект до $2,5 \text{ см}$ в диаметре. Произведена назоинтестинальная интубация. Дефект в стенке ДПК ушит двухрядными швами. Произведена типичная холецистэктомия. Выполнены санация и дренирование брюшной полости. Послойно ушита послеоперационная рана.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны первичным натяжением. Швы сняты на 13-е сутки. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

Данные клинические случаи демонстрируют редкую причину обтурационной кишечной непроходимости. Обе женщины 59 и 72 лет поступили в клинику с длительным анамнезом желчно-каменной болезни, втяжены состоянии, с жалобами на многократную рвоту, отсутствие стула и затруднения отхождения газов, боли в животе. В обоих случаях имелась тяжелая сопутствующая патология. На фоне консервативной терапии симптоматика носила интермиттирующий характер. В клиническом течении у больных отмечено чередование периодов улучшения общего состояния и отрицательной динамики, что является характерным для данного заболевания. При обследовании (УЗИ, обзорная рентгенография органов брюшной полости) выявлены признаки динамического нарушения пассажа по тонкой кишке. Только у первой больной при МСКТ, выполненной на 4-е сутки, выявлены характерные признаки билиодigestивного свища. Оперативные вмешательства были выполнены лишь на 5 и 7 сутки с момента госпитализации. В одном случае из-за тяжести состояния больной и выраженного спаечного процесса в области желчного пузыря оперативное вмешательство ограничено устранением кишечной непроходимости, второй этап операции выполнен в плановом порядке в отдаленном периоде. Во втором случае дополнительно было разобщено патологическое билиодigestивное соустье с эвакуацией конкремента, холецистэктомия и ушивание раны 12-перстной кишки. Ближайшие результаты в обоих наблюдениях были благоприятными.

Острая кишечная непроходимость на почве осложненной желчнокаменной болезни встречается редко, является трудно диагностируемой патологией, требует особого внимания врача. Для установки верного диагноза требуется учет комплекса данных, включая клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Объем оперативного вмешательства необходимо выбирать индивидуально.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 23.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деметровици З.М., Асатиани Г.А., Немсадзе Г.Ш., Кенчадзе Г.З. Желчнокаменная кишечная непроходимость // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №3. – С.65-68.
2. Добровольский С.Р., Иванов М.П., Смирнов Н.В., Дмитриева Н.И. Желчнокаменная кишечная непроходимость // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – №6. – С.56-58.
3. Соколова С.В., Щербатых А.В., Кузнецов С.М. Случай обтурации выходного отдела желудка желчным камнем // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №1. – С.92-93.
4. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.М., Ибраев А.В. Хирургическое лечение желчнокаменной обтурационной кишечной непроходимости // Медицинский вестник Башкортастана. – 2007. – Т. 2. №2. – С.19-22.
5. Хунафин С.Н., Гаттаров И.Х., Нурмухаметов А.А. Желчнокаменная непроходимость кишечника // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2002. – №4. – С.57-60.
6. Ayantude A.A., Agrawal F. Gallstone ileus: diagnosis and management // World J Surg. – 2007. – Vol. 31. №6. – P.1292-1297.
7. Moberg A.C., Mentgomery A. Laparoscopically assisted or open enterolithotomy for gallstone ileus // Br J Surg. – 2007. – Vol. 94. №1. – P.53-57.

REFERENCES

1. Demetroshvili Z.M., Asatiani G.A., Nemsadze G.S., Kenchadze G.Z. Gallstone ileus // *Khirurgia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. – 2012. – №3. – P.65-68. (in Russian)
2. Dobrovolsky S.R., Ivanov M.P., Smirnov N.V., Dmitriev N.I. Gallstone ileus // *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*. – 2005. – №6. – P.56-58. (in Russian)
3. Sokolova S.V., Sherbatykh A.V., Kuznetsov S.M. The case of obstruction of the antral portion of the stomach by bile concretum // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2006. – №1. – P.92-93. (in Russian)
4. Khasanov A.G., Nurtdinov M.M., Ibraev A.V. Surgical treatment of obstructive gallstone ileus // *Meditsinskij Vestnik Bashkortostana*. – 2007. – Vol. 2. №2. – P.19-22.
5. Hunafina S.N., Gattarov I.H., Nurmukhametov A.A. Gallstone ileus // *Khirurgia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. – 2002. – №4. – P.57-60. (in Russian)
6. Ayantude A.A., Agrawal F. Gallstone ileus: diagnosis and management // *World J Surg*. – 2007. – Vol. 31. №6. – P.1292-1297.
7. Moberg A.C., Montgomery A. Laparoscopically assisted or open enterolithotomy for gallstone ileus // *Br J Surg*. – 2007. – Vol. 94. №1. – P.53-57.

Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Кельчевская Елена Арнольдовна – к.м.н., доцент; Дертышников Евгений Геннадьевич – заведующий хирургическим отделением; Гилева Ирина Игоревна – врач-хирург.

Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir Anatolyavich – MD, PhD, DSc in Medicine, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course IGMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Kelchevskaya Elena Arnoldovna – MD, PhD, associate professor of Department of the general surgery with an urology course; Dertishnikov Evgenij Gennadievich – the head of the Surgical Department of Irkutsk Clinical Hospital №1, Russia, Irkutsk, 664047, Baikalskaya st, 118; Gileva Irina Igorevna – surgeon of the Surgical Department of Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1.

© ФИЛИМОНОВА Е.С., ДЫХНО Ю.А., ТАРАСЕНКО С.Л., ХЛЕБНИКОВА Ф.Б. – 2015
УДК: 616.155.392.9-036.11-053.4

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОСТРОГО МЕГАКАРИОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У РЕБЕНКА 18 МЕСЯЦЕВ

Елена Сергеевна Филимонова¹, Юрий Александрович Дыхно²,
Светлана Леонидовна Тарасенко¹, Фаина Борисовна Хлебникова²

(¹Филиал Сибирского Клинического Центра ФМБА России Клиническая больница № 42, г. Зеленогорск Красноярского края, гл. врач – В.А. Петров; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

Резюме. Острый мегакариобластный лейкоз (ОМГЛ М7) относится к группе пролиферирующих заболеваний. Встречается крайне редко, менее 1% всех случаев острых миелоидных лейкозов во всех возрастных группах. Диагностика его возможна только при использовании иммунологических методов исследования, позволяющих выявлять тромбоцитарные гликопротеины. В лечении практически во всех случаях применяют аллогенную трансплантацию костного мозга. В статье представлен клинический случай ОМГЛ у 18 месячного ребенка. Изначально диагноз острого лейкоза (без уточнения его морфологического подтипа) был заподозрен на основании лабораторного исследования периферической крови. Рутинный анализ потребовал срочное углубленное обследование ребенка, установление точного морфологического диагноза и подбор адекватной терапии.

Ключевые слова: острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, ОМЛ-М7, синдром Дауна.

A CASE OF ACUTE MEGAKARYOBLASTIC LEUKEMIA IN A CHILD OF 18 MONTHS OLD (CLINICAL OBSERVATION)

E.S. Filimonova¹, Yu.A. Dykhno², S.L. Tarasenko¹, F.B. Khlebnicova²

(¹Branch of the Siberian Clinical Center FMBA Russia Clinical Hospital №42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Territory; ²Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Russia)

Summary. Acute megakaryoblastic leukemia is included in group of megakaryoblastic proliferations. Acute megakaryoblastic leukemia (AML-M7) is a rare type of AML. It represents approximately 1% of all leukemias during childhood and adults. Immunological analysis is an exclusive diagnostic method for AML-M7 for megakaryocytic differentiation of the blasts. The treatment includes allogeneic bone marrow transplantation in almost all cases. The article presents a clinical case of course of acute megakaryoblastic leukemia. Diagnosis of acute myeloid leukemia was first suspected on the basis of laboratory studies of peripheral blood.

Key words: acute leukemia, acute myeloid leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, AML-M7, Down syndrome.

Острые лейкозы – это наиболее распространенный вид онкологических заболеваний у детей в возрасте до 15 лет, при этом острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) составляют наименьшую группу (около 20%) в сравнении с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) [3].

Хотя во многом механизмы развития и клиническое течение ОМЛ у детей и взрослых одинаковы, тем не менее, имеется ряд патогенетических особенностей развития данного заболевания в детском возрасте. Так, развитие ОМЛ у детей нередко ассоциируется с присутствием одной или не-

скольких хромосомных транслокаций, приводящих к экспрессии различных онкопротеинов [5]. Хромосомные перестройки могут сопровождаться реаранжировкой генов, приводящей к изменениям регуляции онкогенов, активации и/или инактивации генов-супрессоров опухолевого роста [1]. К примеру, острый мегакариобластный лейкоз (ОМГЛ), ассоциированный с t(1;22)(p13;q13), характерен для детей первых месяцев жизни [5].

Среди сопутствующих М7-варианту ОМЛ хромосомных нарушений следует отметить и трисомию-21 при синдроме

Дауна. Дети с синдромом Дауна имеют в 10-20 раз больший риск развития острого лейкоза (ОЛ) в сравнении с общей детской популяцией. При этом 40-70% всех случаев ОЛ при синдроме Дауна приходится на долю ОМГЛ, который отличается от спорадического ОМГЛ как молекулярным профилем, так и клиническим течением. В связи с чем, в классификации ВОЗ 2008 года выделен отдельный подтип ОМГЛ, ассоциированный с синдромом Дауна.

Для сравнения, у взрослых с ОМЛ чаще отсутствуют какие-либо из отмеченных выше хромосомных поломок и развития заболевания способствуют предшествующие миелодиспластические изменения [5]. Могут отмечаться различные аномалии в области 21, 8, 3 хромосом.

Острый мегакариобластный лейкоз, включенный в ФАБ-классификацию с 1985 года как М7-вариант ОМЛ, относится наряду с т.н. переходящим миелопротрофиеративным заболеванием (ПМЗ) к группе мегакариобластных пролиферативных заболеваний. ОМЛ-М7 является цитогенетически неоднородной группой, в которую входят как лейкозы с нормальным кариотипом, так и случаи с характерными для ОМЛ числовыми и/или структурными аномалиями. Причем выделяют не менее девяти подгрупп с разными хромосомными аномалиями [3]. Встречается М7 вариант крайне редко, менее 1% всех случаев ОМЛ во всех возрастных группах и считается неблагоприятной формой ОМЛ для прогноза, за исключением случаев, ассоциированных с синдромом Дауна (СД), когда в 70% и более случаев достигается хороший ответ на стандартную химиотерапию [2].

По данным зарубежных авторов имеются некоторые этнические различия в частоте возникновения данного заболевания. Так, ОМГЛ чаще наблюдается у детей стран Азии и Латинской Америки, тогда как среди представителей негроидной расы встречается намного реже [6].

Характерной патоморфологической особенностью данной формы ОМЛ является пролиферация мегакариобластов и мегакариоцитов в сочетании с острым реактивным миелофиброзом в костном мозге (КМ), что обусловлено продукцией мегакариоцитами и тромбоцитами ростовых факторов, стимулирующих развитие фиброза в КМ. Нарушение дифференцировки мегакариобластов приводит к тому, что в кровь поступают функционально неполноценные тромбоциты, не содержащие гранул [4]. Нередко диффузный ретикулярный миелофиброз затрудняет получение информативного пункта.

В отличие от других форм ОМЛ (за исключением М0-варианта), М7-вариант не имеет характерных морфотокимических признаков, и выделение этой формы ОМЛ возможно только при использовании иммунологических методов, позволяющих установить мегакариоцитарную дифференцировку бластов [2].

Почти во всех случаях ОМГЛ наблюдается положительная экспрессия опухолевыми клетками одного или двух тромбоцитарных гликопротеинов CD41a, и/или CD61, и/или CD42b. Также отмечается экспрессия бластами таких миелоидных маркеров, как CD33, CD13, возможна слабая экспрессия CD4. [5] В 30-80% случаев опухолевые клетки экспрессируют CD7 и CD2. Встречаются линейно не ограниченные антигены- HLA-DR, CD38, CD34 [2].

Отдельно выделяют ОМГЛ, ассоциированный с t(1;22) (p13;q13), характерный для детей первых месяцев жизни (средний возраст 4 мес.) [5]. По классификации острых миелоидных лейкозов (ВОЗ, 2008) эта форма отнесена к ОМЛ (мегакариобластный) с неслучайно встречающимися генетическими аномалиями t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1. Частота данной хромосомной аномалии, специфичной именно для М7, составляет от 0 до 3% [3]. Точки разрыва хромосом 1 и 22 лежат вблизи гена p-gas и ростового фактора тромбоцитов, что приводит к активации роста тромбоцитов и соответственно к пролиферации мегакариобластов и миелофиброзу [4]. Молекулярным эквивалентом транслокации является химерный ген OTT-MAL [3].

Также, по данным зарубежных авторов, выделяют ОМГЛ, не ассоциированный ни с СД, ни с t(1;22) [5]. Именно этот вариант ОМГЛ описан в данной работе. Данная форма ОМГЛ составляет от 40 до 80% всех случаев первичных ОМГЛ у детей. Средний возраст пациентов с впервые диагностированным заболеванием составляет около 2 лет. Для данного варианта характерна гепатоспленомегалия, в периферической

крови: анемия, тромбоцитопения, небольшой лейкоцитоз и небольшой процент бластов. Патогенез данной формы ОМГЛ плохо изучен. Характерны трисомии 8 и 19 хромосом. Без аллогенной трансплантации прогноз при этой форме лейкоза очень плохой, выживаемость составляет от 0 до 14%.

Дифференциальную диагностику ОМГЛ проводят с: ОЛЛ, хроническим миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом (МДС), переходящим миелопротрофиеративным заболеванием (ПМЗ), метастазами солидных опухолей в костный мозг, вирусной инфекцией и др. [6].

Следует несколько слов сказать о ПМЗ. Это клональное миелопротрофиеративное заболевание, которое развивается и спонтанно регрессирует, как правило, в течение первых 3 месяцев жизни, тогда как средний возраст детей на момент выявления у них ОМГЛ составляет 19,2 мес. [5].

В отличие от ОМГЛ при ПМЗ нет значительной панцитопении, бласты морфологически гетерогенны, могут присутствовать лейкоэрит-робластические признаки, уровень бластемии в периферической крови, как правило, выше, чем в КМ. Тогда как при ОМГЛ бласты морфологически мономорфны и их процент в КМ выше, чем в периферической крови (ПК). В 20-30% случаев наблюдается трансформация ПМЗ в ОМГЛ.

В отличие от Т-ОЛЛ, при ОМГЛ не наблюдается экспрессии таких маркеров Т-клеточной дифференцировки, как CD5 и цитоплазматического маркера CD3. Экспрессия CD45 (общий лейкоцитарный антиген) при ОМГЛ слабая или не определяется [5].

Дифференциальная диагностика с МДС с повышенным количеством мегакариобластов от М7-варианта ОМЛ может быть проблематична, прежде всего, если доля мегакариобластов в КМ около 20%. Кроме того, при МДС примерно в 40% случаев встречается клинически значимая тромбоцитопения [1]. Подобная ситуация не редка при синдроме Дауна.

При форме ОМЛ, ассоциированной с СД, отмечается хорошая продолжительность жизни, от 74 до 91%, что объясняют гиперчувствительностью бластов к цитостатическим препаратам [2]. Тогда как при всех остальных формах М7-варианта (с хромосомными аномалиями или без них) считается показанной трансплантация КМ [3].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной Ш. 18 месяцев, родился 22.07.2011 г. Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, 2 срочных родов. Оценка по шкале Апгар при рождении – 8-9 баллов. Раннее развитие без особенностей. Вакцинирован в соответствии с возрастом. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ до 3 раз в год. В 4,5 месяца выявлена дополнительная хорда левого желудочка.

Анамнез заболевания: с декабря 2012 г. отмечаются эпизоды повышения температуры тела до 38-39°C до 3-4 раз в сутки без катаральных явлений, спонтанное появление «синячков» на коже нижних конечностей. Симптомом расценивались участковым педиатром как ОРВИ, по поводу которых ребенок амбулаторно получал НПВП, противовирусные препараты в возрастной дозировке. Спустя 2 недели появилось беспочвенное при мочеиспускании. Расценено как инфекция мочевыводящих путей. На фоне антибактериальной терапии улучшения не отмечено.

Клинический анализ крови (11.01.2013): гемоглобин 105 г/л, эритроциты 4,23x10¹²/л, лейкоциты 11,7x10⁹/л, тромбоциты 29x10⁹/л, СОЭ 40 мм/ч, ретикулоциты 11%, бласты 4% (клетки крупного и среднего размера с округлым ядром, грубоватым хроматином, нечеткими нуклеолами; в части клеток обильная базофильная цитоплазма с фестончатыми краями или вакуолизацией, с длинными отростками, с азурофильной зернистостью; обрывки цитоплазмы), п/я нейтрофилы 1%; с/я нейтрофилы 38%; эозинофилы 1%; лимфоциты 52%; моноциты 4%; нормоциты 1%; эритроциты с базофильной зернистостью, анизохромия, пойкилоцитоз. Ребенок госпитализирован в детское отделение КБ №42. Предварительный диагноз: тромбоцитопения неясной этиологии. Острый лейкоз?

При поступлении состояние средней тяжести, температура 39-40°C, на коже голеней, бедер, крестцовой области, спине – несимметричные экхимозы от 1 до 3 см в диаметре разной степени давности. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. По данным УЗИ – печень, селезенка не увеличены.

14.01.2013 г. переведен в отделение онкогематологии КГБУЗ Красноярской Краевой клинической детской больницы

для верификации заболевания. Объективно: на коже туловища и нижних конечностей – экхимозы до 1-3 см в диаметре, подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1 см в диаметре. В клиническом анализе крови (14.01.2013): гемоглобин 98 г/л; эритроциты $4,0 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты $12,6 \times 10^9$ /л; тромбоциты единичные; СОЭ 51 мм/ч; бласты 13%; п/я нейтрофилы 4%; с/я нейтрофилы 34%; лимфоциты 36%; моноциты 6%, атипичные мононуклеары 7%. В биохимическом анализе крови повышение ЛДГ до 2800 Ед/л; УЗИ органов брюшной полости, мочевыделительной системы и органов малого таза – очаговых заболеваний не выявлено, печень не увеличена. Спленомегалия? КТ органов грудной клетки с контрастированием (18.01.2013), брюшной полости (29.01.2013) – без изменений. Рентгенограмма позвоночника (05.02.2013) – изменений не обнаружено.

Миелограмма, 1-ая точка: недифференцированные бласты 9,4%; костный мозг беден клеточными элементами, состав пунктата полиморфный; тип кроветворения – нормобластический, единичные клетки красного ряда, мегалоциты. Выраженный анизоцитоз и умеренная полихроматофилия, пойкилоцитоз эритроцитов. Клетки нейтрофильного ряда без морфологических особенностей. Количество лимфоцитов значительно выше нормы, мегакарициты не обнаружены, тромбоциты единичные свободнoleжащие. Снижение ИСН указывает на возможность разведения периферической кровью.

2-ая точка: недифференцированные бласты 9,4%. Костный мозг беден клеточными элементами (100 клеток). Тип кроветворения нормобластический. В препарате встречаются единичные клетки красного ряда. Выраженный анизоцитоз и умеренная полихроматофилия, пойкилоцитоз эритроцитов, встречаются мегалоциты. Клетки нейтрофильного ряда без морфологических особенностей. Количество лимфоцитов значительно выше нормы. Мегакарициты не обнаружены. Тромбоциты единичные свободнoleжащие. Снижение ИСН указывает на возможность разведения периферической кровью.

По результатам всех проведенных исследований установлен диагноз: миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов.

Имунофенотипическое исследование костного мозга (29.01.13): иммунофенотип бластных клеток: CD33(+) - 24%, CD38(+) - 27%, CD36(+) - 90%, CD41a(+)92%, CD61(+) 89%. Молекулярно-генетическое исследование костного мозга, проведенное в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (г.Москва, 27.01.2013): при стандартном кариотипировании обнаружен гиперпллоидный клон с трисомией по 6,7,8,10,19 хромосомам, хромосомные транслокации не обнаружены. Данные аномалии не позволяют провести строгую ассоциацию с определенным иммуновариантом лейкоза.

Трепанобиопсия гребня подвздошной кости (11.02.2013). Материал представлен трепанобиоптатом костного мозга

подвздошной кости, забран с одной стороны, длиной 2,1 см, большая часть трепанобиоптата представлена кортикальной пластинкой, покрытой гиалиновым хрящом. На большом протяжении определяются преимущественно субкортикальные отделы костного мозга. Костный мозг гиперклеточный (клеточность достигает 100%), архитектура строения костного мозга нарушена за счет диффузной пролиферации клеточ-предшественников миелоидного ряда с бластоидными чертами строения. Мегакарициты не определяются. Эритроидный росток дисконкомплексирован. Имеются эозинофильные лейкоциты.

В конце марта 2013 г. на основании результатов иммунологического фенотипирования бластов, а именно экспрессии ими мегакариоцитарных антигенов CD41 и CD 61 в 89% и 91% случаев соответственно, характерных только для М7 варианта ОМЛ, был установлен диагноз: острый миелолейкоз, FAB М7, высокий риск (С 94.20).

06.08.2013г. больному проведена аллогенная трансплантация костного мозга (неродственный донор с идентичными 10/10 генами HLA, небольшое несовпадение по группе крови) в Университетской клинике г.Эрлангена (Германия). Даны соответствующие рекомендации после специфического лечения. После выписки из отделения трансплантологии у ребенка стабильный гемопоэз, но с признаками гемолиза.

Таким образом, в статье описан случай очень редкой формы острого миелоидного лейкоза, М7-варианта, у ребенка 18 месяцев. Данная форма острого лейкоза не имеет характерных морфоцитохимических признаков. Результат клинического анализа крови послужил толчком для срочного обследования ребенка с целью установления морфологического варианта ОЛ. Точный диагноз был установлен после проведения иммунологического фенотипирования бластов и обнаружения экспрессии мегакариоцитарных антигенов CD41 и CD 61. Спустя 4 месяца больному была проведена аллогенная трансплантация костного мозга в Университетской клинике г. Эрлангена (Германия). На сегодняшний день трансплантация костного мозга является единственным методом лечения при М7- варианте ОМЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 11.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козарезова Т.И., Климович Н.Н. Первичные миелодиспластические синдромы у детей (современные представления об онкогенезе, эпидемиология и этиология, клинические и диагностические аспекты, терапевтические направления): Учебное пособие для врачей. – Минск: БелМАПО, 2005. – 56 с.
2. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 3-е издание, дополненное. – М.-Тверь: Триада, 2011. – 368 с.
3. Меткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.
4. Окороков А.Н. Лимфомы (лимфоцитомы) и лимфосаркомы / Диагностика болезней внутренних органов: Т.4. Диагностика болезней крови. – М.: Медицинская литература. 2001. – 512 с.
5. Lorscheich R.B. Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. – 2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.
6. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic. – Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.

REFERENCES

1. Kazarinova T.I., Klimovich N.N. The primary myelodysplastic syndromes in children: current concepts of oncogenesis, epidemiology and etiology, clinical and diagnostic aspects and therapeutic areas): a manual for physicians. – Minsk: BelMAPO, 2005. – 56 p. (in Russian)
2. Lugovskaya S.A., Postman M.E. Hematological Atlas. – 3rd edition, revised. – Moscow-Iver: Triad, 2011. – 368 p. (in Russian)
3. Matkevich G. L., Mayakova S.A. Leukemia in children. – Moscow: Practicheskaja meditsina, 2009. – 384 p. (in Russian)
4. Okorokov A.N. Lymphoma (lymphocytoma) and lymphosarcoma / Diagnostics of diseases of internal organs: V. 4. Diagnosis of diseases of the blood. – Moscow: Meditsinskaya literatura. 2001. – 512 p. (in Russian)
5. Lorscheich R.B. Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. – 2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.
6. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic. – Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.

Информация об авторах:

Филимонова Елена Сергеевна – заведующая клинико-диагностической лаборатории, 663690, Красноярский край, г.Зеленогорск, ул. Комсомольская, д. 23Г, e-mail: Filimonova_es@skc-fmba.ru; Дыхно Юрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана

Железняк, д.1а; тел. (391)2224026, e-mail: dykhno_yury@mail.ru; Тарасенко Светлана Леонидовна – врач клинической лабораторной диагностики, e-mail: swetarasenko@yandex.ru; Хлебникова Фаина Борисовна – ассистент кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, e-mail: faina@mail.ru.

Information About the Authors:

Filimonova Elena Sergeevna – the head of the clinical diagnostic laboratory, 663690, Russia, Krasnoyarsk Territory, Zelenogorsk, Komsomolskaya str. 23G., e-mail: Filimonova_es@skc-fmba.ru; Dihno Yuriy Aleksandrovich – MD, PhD, DSc in Medicine, Professor of clinical Oncology and radiation therapy, 660022, Krasnoyarsk, partisan Zheleznyak, 1A, e-mail: dykhno_yury@mail.ru; Tarasenko Svetlana Leonidovna – the doctor of clinical laboratory diagnostics, e-mail: swetarasenko@yandex.ru; Khlebnikov Faina Borysovna – assistant of professor of clinical Oncology and radiation therapy, e-mail: faina@mail.ru.

© АНГАРХАЕВА Л.В., СТАЛЬМАХОВИЧ В.Н., КАЙГОРОДОВА И.Н., ПЕРЛОВСКАЯ В.В., ЛИ И.Б. – 2015
УДК [616-006.314.03-031.24:617.553]-089.819-053.2

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ОБШИРНЫХ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИМФАНГИОМ У ДЕТЕЙ

Людмила Валерьевна Ангархаева², Виктор Николаевич Стальмахович^{1,2}, Ирина Николаевна Кайгородова²,
Валентина Вадимовна Перловская^{1,2}, Игорь Бекович Ли²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра детской хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Стальмахович; ²Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

Резюме. Нами приведены собственные клинические наблюдения 3-х пациентов с обширными лимфангиомами забрюшинного пространства. Детям произведено одномоментное эндоскопическое удаление образований сложной анатомической локализации. Данный первичный опыт позволяет в ряде случаев отказаться от полостной операции при таких заболеваниях у детей. Эффективность подтверждена клиническими наблюдениями. Статья иллюстрирована собственными фотографиями.

Ключевые слова: лимфангиома, забрюшинное пространство, дети, лапароскопия.

THE FIRST EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC REMOVAL OF LARGE RETROPERITONEAL LYMPHANGIOMAS IN CHILDREN

L.V. Angarhaeva², V.N. Stalmahovich^{1,2}, I.N. Kaygorodova², V.V. Perlovskaya^{1,2}, I.B. Li²
(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk Regional Children Hospital, Russia)

Summary. Our own clinical observations of 3 patients with extensive lymphangioma of the retroperitoneum are presented. The children were underwent single-step endoscopic removal of formations of complex anatomical localization. This primary experience allows in some cases to abandon abdominal surgery in such diseases in children. The effectiveness is confirmed by clinical observations. The article is illustrated with the photographs of the authors.

Key words: lymphangioma, retroperitoneal space, children, laparoscopy.

Лимфангиомы возникают в результате порочного развития лимфатической системы у эмбриона, начиная с 6-недельного срока беременности [5]. Данный вид патологии обычно обнаруживается при рождении, но он может выявляться в любом возрасте, в том числе пренатально при ультразвуковом исследовании плода. Они относятся к зрелым, доброкачественным опухолям мезенхимального происхождения и составляют примерно 9-10% от всех доброкачественных новообразований в онкопедиатрии [2]. Несмотря на доброкачественный характер, обладают склонностью к инфильтративному росту, нередко рецидивируют, порой подвергаются воспалению и нагноению. Признаков малигнизации этой опухоли в литературе не описано. Вследствие генетического родства лимфангиом к кровеносным сосудам, в частности, к венозной системе, представляет определенные трудности их радикальное удаление, когда они близко располагаются к магистральным сосудам и остающаяся на крупных сосудистых стволах лимфангиоматозная ткань служит источником рецидивов опухоли, что отмечается от 6,4 до 7,6% [3].

Лимфангиомы занимают любую анатомическую область, могут быть наружными и значительно реже (в 8-15% случаев) наблюдается внутренняя локализация опухолей (висцеральные формы). Среди висцеральных форм чаще в процесс вовлекаются кишечник и его брыжейка, селезенка, сальник, печень, реже – лимфатические сосуды и лимфоузлы средостения и забрюшинная клетчатка. Среди лимфангиом, располагающихся ниже диафрагмы, 63% опухолей имеют левостороннюю локализацию.

Клиническая картина при лимфангиомах полиморфна и зависит от размера, локализации, количества лимфатических кист, взаимоотношения со смежными органами, характера присоединившихся осложнений [1,2,4]. При анализе клини-

ческих проявлений по ряду характерных признаков выделяют три группы больных. Первую группу составляют дети с увеличенным в объеме животом и пальпируемой опухолью в брюшной полости. Вторую – больные, поступившие с клиникой «острого живота» или кишечной непроходимости. К третьей группе относятся дети с бессимптомным течением заболевания. Опухоль у этих больных выявляется с помощью ультразвукового скрининга, в таких случаях проводят динамическое наблюдение и контрольные УЗИ.

Лечение лимфангиом брюшной полости и забрюшинного пространства хирургическое. Развитие эндоскопических методов оперативной техники, позволяет проводить подобные хирургические вмешательства минимально инвазивно. В доступной литературе нет должного освещения и анализа результатов лечения лимфангиом забрюшинного пространства с использованием эндовидеотехнологий.

Цель работы – оценка возможности выполнения лапароскопического удаления обширных лимфангиом забрюшинного пространства.

В период с 2013 по 2015 гг. в хирургическом отделении ОГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» находилось на обследовании и лечении 3-е детей в возрасте от 9 месяцев до 11 лет с обширными лимфангиомами забрюшинного пространства. Из них 2 девочки и 1 мальчик.

Полученные медицинские данные были использованы для научного обобщения с согласия законных представителей детей. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.).

Объемные образования у них имели бессимптомное те-

чение заболевания и выявлены на скрининг-диагностике по данным ультразвукового исследования. Период наблюдения с момента выявления до плановой госпитализации на оперативное лечение составил от 1 до 7 месяцев, за этот промежуток времени отмечается рост опухоли у 2-х пациентов.

Учитывая редкость и сложную локализацию опухоли, для наиболее адекватной визуализации анатомических структур и стремление нанести наименьшую операционную травму, предприняты первые успешные попытки эндоскопического удаления обширных лимфангиом. В первом случае удаление произведено с помощью 2-х манипуляционных троакаров, в остальных понадобилась установка 3-го манипуляционного троакара.

Предлагаем вашему вниманию описание 3-х клинических наблюдений лимфангиом забрюшинного пространства, пролеченных в нашей клинике. Гистологический анализ удаленных опухолей подтвердил диагноз кистозной лимфангиомы.

Мальчик А., 3 лет, находился на лечении в августе 2013 года. Заболевание выявлено в апреле 2013 г. во время проведения планового УЗИ брюшной полости. При поступлении в стационар самочувствие у ребенка не страдало, пальпаторно в брюшной полости дополнительных образований не определялось. В отделении повторно сделано УЗИ брюшной полости: слева, по передней поверхности почки, в области ее ворот, сохраняется жидкостное образование неправильной формы, неоднородной структуры с гиперэхогенными перегородками, размерами 7,4x3,8x2,1 см. Капсула почки прослеживается на всём протяжении. Заключение: Объемное образование забрюшинного пространства слева. По данным МСКТ брюшной полости с в/в усилением: Слева в переднем параренальном пространстве определяется однородное гиподенсивное содержимое, размером 67x26 мм, протяжённостью 76 мм, неправильной формы, стенки образования не дифференцируются. Образование располагается между нижними отделами висцеральной поверхности селезёнки, хвостом поджелудочной железы, задним листком брюшины и передней поверхностью почки. Проведена операция – лапароскопия, удаление лимфангиомы забрюшинного пространства. Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная терапия в течение 5 дней, анальгетики в первые сутки. УЗИ брюшной полости (контроль): по органам брюшной полости без особенностей. Заживление ранок первичным натяжением. Выписан на 7-е сутки после операции. Осмотрен через 3 недели. Жалоб родители не предъявляют. Активен. Живот не вздут, мягкий, безболезненный.

Второй случай. Девочка Ф., 9 мес., находилась на лечении в апреле месяце 2014 года. Заболевание выявлено при проведении скринингового УЗИ брюшной полости в возрасте 2 месяцев, по данным которого выявлено кистозное образование 1,3x0,9 см, прилежащее к воротам селезенки. Наблюдалась хирургом по месту жительства, по данным УЗИ в динамике через 6 месяцев – неоднородное образование размером 3,3x2,7 см, с гиперэхогенными перегородками, данное образование располагается за пределами верхнего полюса селезенки. Госпитализирована для оперативного лечения в нашу клинику. Повторно сделано УЗИ: в брюшной полости в проекции ворот нижнего полюса селезенки, визуализируется жидкостное многокамерное образование размерами 5,0x3,6x3,4 см с неоднородным содержимым. При цветном доплеровском картировании кровотоков не регистрируется. Заключение: Объемное образование брюшной полости (многокамерная киста?). Проведено МСКТ брюшной полости с в/в усилением: слева в брюшной полости, между заднебоковой стенкой желудка и передним краем селезенки, распространяясь вправо через ворота селезенки ретроперитонеально, по задней поверхности хвоста и тела поджелудочной железы и книзу вдоль переднего параренального пространства визуализируется скопление жидкостного содержимого в виде полосок шириной от 0,5 до 0,4 см, на протяжении до 5,4 см. Содержимое имеет неоднородную структуру. Заключение: ограниченное скопление жидкостного содержимого в брюшной полости и забрюшинном пространстве слева. Выполнена операция – Лапароскопия, удаление лимфангиомы забрюшинного пространства. Послеоперационный период протекал гладко. Больной проводился короткий курс антибактериальной терапии в течение 3-х дней, анальгетики в первые сутки. По данным контрольной ультразвукографии через 1 неделю после операции: дополнительных образований и свободной жидко-

сти в брюшной полости не выявлено. Выписана после снятия швов на 7-е сутки. Осмотрена через 4 недели. Жалоб у родителей нет. Общее состояние удовлетворительное. Здоровая.

Третье наблюдение. Девочка А., 11 лет, находилась на лечении в июне 2014 года. Кистозное образование выявлено на медицинском осмотре в школе в мае 2014 года, по данным ультрасонографии брюшной полости. Консультирована хирургом по месту жительства, направлена на оперативное лечение. По данным УЗИ брюшной полости: визуализируется жидкостное образование неправильной формы, распространяющееся вдоль тела и хвоста поджелудочной железы, несколько оттесняя ее, далее между селезенкой и левой почкой (связи образования с почкой селезенкой убедительно не регистрируются), верхний контур образования визуализируется на уровне диафрагмы у верхнего полюса левой почки (рис. 1). Размер образования 12,7x11,4x8,9 см; с внутренними перегородками, спонтанным контрастированием; кровоток в нем при ЦДК убедительно зарегистрировать не удается.



Рис. 1. Жидкостное образование между селезенкой и левой почкой на УЗИ.

По данным МСКТ с внутривенным усилением, в левой половине брюшной полости визуализируется гиподенсивное жидкостное образование, неправильной формы, с четкими ровными контурами, размерами до 9,8x13,0x7,7 см. Скелетотопически располагается на уровне от Th10 (от левого купола диафрагмы) до L3. Образование слева прилежит к селезенке и боковой стенке брюшной полости. В задних отделах прилежит к левой почке и поясничной мышце. В верхних отделах прилежит к хвосту и частично к телу поджелудочной железы и к телу желудка (рис. 2). Спереди образование прилежит к петлям кишечника. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Заключение: Признаки кистозного образования брюшной полости слева (киста брыжейки?).

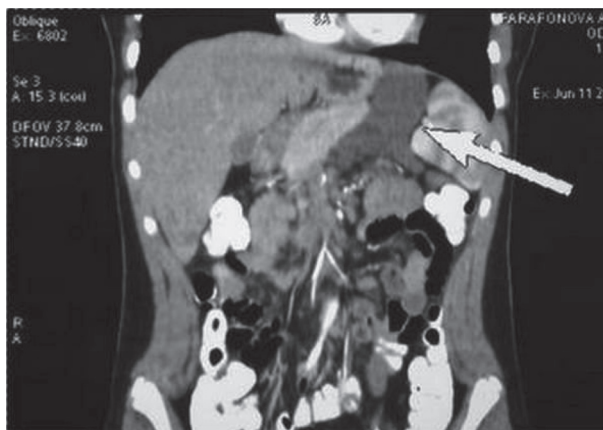
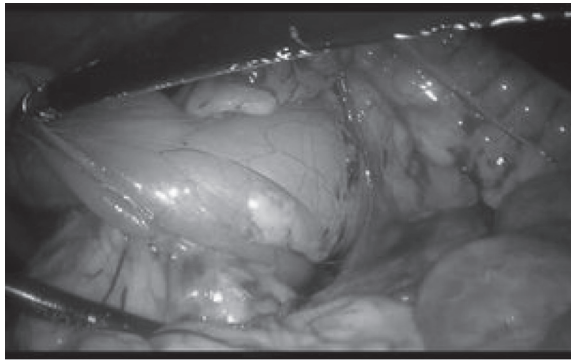
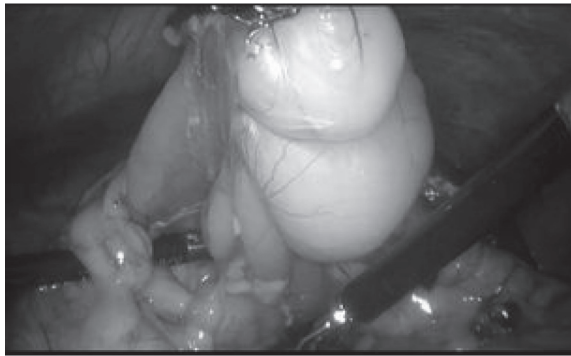


Рис. 2. Обширная лимфангиома забрюшинного пространства на КТ.

17.06.2014 г. проведена операция – лапароскопия, удаление образования забрюшинного пространства (рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Мобилизация опухоли из забрюшинного пространства через «окно» в брыжейке толстой кишки.

Послеоперационный период протекал без осложнений. УЗИ брюшной полости (контроль): свободной жидкости и дополнительных образований не выявлено.

Лапароскопическое удаление обширных лимфангиом за-

брюшинного пространства и брюшной полости успешно выполнено у трех пациентов. Конверсии на открытую операцию не потребовалось. Длительность вмешательства в среднем составила 150-180 мин. Объем кровопотери составил 20, 35 и 30 мл. В связи с этим больные были выписаны на 7-й день после операции соответственно, с проведением контрольного исследования, результаты которого свидетельствовали о полном сохранении функции тех органов, откуда иссекалось опухоль и отсутствии остаточных кистозных камер.

Удаление лимфангиом забрюшинного пространства является достаточно сложным оперативным вмешательством, особенно в эндоскопическом исполнении. Наибольшие трудности обусловлены анатомическими особенностями опухоли, однако многократное увеличение, которое обеспечивает современная эндоскопическая аппаратура и камеры высокого разрешения, позволяют выполнять мобилизацию тканей на микрохирургическом уровне. Трансбрюшинный доступ обеспечивает наилучший оперативный простор, свободу движений и четкость анатомических ориентиров. Конечно, основными преимуществами перед открытым доступом являются минимальная травма передней брюшной стенки и быстрая реабилитация больных.

Первый собственный опыт лапароскопического удаления лимфангиом забрюшинного пространства продемонстрировал перспективность метода, а также его эффективность и безопасность.

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

Работа поступила в редакцию: 08.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Г.М. Детская хирургия. – СПб.: Раритет-М, 1999. – 400 с.
2. Журило И.П., Литовка В.К., Кононученко В.П. и др. Опухоли и опухолеподобные образования брюшной полости и забрюшинного пространства у детей. – Донецк: Донецчина, 1997. – 152 с.
3. Приходченко В.В. Лимфангиомы у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Л., 1986. – 20 с.
4. Coh B.K., Tan Y.M., Ogn H.S., et al. Intra abdominal and retroperitoneal lymphangiomas in pediatric and adult patients // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. №7. – P.873-840.
5. Eigler W. Ueber endothorakale zystem // Deutsch. Ztschr. Chir. 1926. – Vol. 199. – P.133-141.

REFERENCES

1. Ashcraft K.U., Holder G.M. Pediatric Surgery. – St. Petersburg: Rarity-M, 1999. – 400 p. (in Russian)
2. Zhurilo I.P., Litovka V.K., Kononuchenko V.P., et al. Tumors and tumor-like formations of the abdominal cavity and retroperitoneal space in children. – Donetsk: Donechchina, 1997. – 152 p. (in Russian)
3. Prikhodchenko V.V. Lymphangioma in children: Thesis PhD in Medicine. – Leningrad, 1986. – 20 p. (in Russian)
4. Coh B.K., Tan Y.M., Ogn H.S., et al. Intra abdominal and retroperitoneal lymphangiomas in pediatric and adult patients // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. №7. – P.873-840.
5. Eigler W. Ueber endothorakale zystem // Deutsch. Ztschr. Chir. 1926. – Vol. 199. – P.133-141.

Информация об авторах:

Ангархаева Людмила Валерьевна – врач-детский хирург, 664022 г. Иркутск, б-р Гагарина, 4, тел. (3952) 243802, e-mail: lydmila88@inbox.ru; Стальмахович Виктор Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии; Кайгородова Ирина Николаевна – к.м.н., заведующая отделением хирургии; Перловская Валентина Вадимовна – к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии; Ли Игорь Бекович – врач-детский хирург.

Information About the Authors:

Angarkhayeva Lyudmila V. – children's surgeon, 664022, Russia, Irkutsk, b-r Gagarina, 4, ph. (3952) 243802, e-mail: lydmila88@inbox.ru; Stalmakhovich Victor N. – MD, PhD, DSc, professor, the head of the department of the nursery surgeons; Kaygorodova Irina N. – MD, PhD, manager of office of surgery; Perlovskaya Valentina V. – MD, PhD, assistant to department of children's surgery; Li Igor B. – children's surgeon.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ X-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Елена Робертровна Еремина^{1,2}, Людмила Павловна Назаренко³

(¹Бурятский государственный университет, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошкин, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., доц. В.П. Саганов; ²Республиканский перинатальный центр, гл. врач – к.м.н. А.В. Борголов;

³НИИ медицинской генетики, и.о. директора – д.б.н. В.А. Степанов, лаборатория наследственной патологии, руководитель – д.м.н., проф. Л.П. Назаренко)

Резюме. Представлено клиническое описание наследственного заболевания обмена веществ, относящегося к группе пероксисомных болезней, – X-сцепленной аденолейкодистрофии. Заболевание манифестировало в возрасте 7 лет 11 месяцев после периода нормального развития и привело к инвалидизации и летальному исходу в 11 лет. Диагноз заболевания пациенту был поставлен на стадии выраженной клинической симптоматики, в связи с чем назначенное лечение не было эффективно, а трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не показана. На основании молекулярно-генетической диагностики семье даны рекомендации по пренатальной диагностике.

Ключевые слова: X-сцепленная аденолейкодистрофия, пероксисомные болезни, очень длинноцепочечные жирные кислоты, демиелинизация, фенотипический полиморфизм, пренатальная диагностика, ген ABCD1, трансплантация

CLINICAL CASE OF X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY

E.R. Eremina^{1,2}, L.P. Nazarenko³

(¹Buryat State University, Ulan-Ude; ²Republican perinatal Centre, Ulan-Ude;

³Research Institute for medical genetics, Tomsk, Russia)

Summary. The clinical description of a X-linked adrenoleukodystrophy is presented, which belonging to the group peroxisome disease. The disease is manifested at 7 years 11 months and led to disability and mortality at the age 11 years. The patient was diagnosed on the stage was put on the stage of severe clinical symptoms, and therefore the prescribed treatment was not effective, and the transplantation of hematopoietic stem cells is not shown. The family received recommendations for prenatal diagnosis based on molecular genetic diagnosis.

Key words: X-linked adrenoleukodystrophy, peroxisome disease, very long chain fatty acids, demyelination, phenotypic polymorphism, prenatal diagnosis, gene ABCD1, transplantation.

X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД) (ОМIM 300100) относится к группе наследственных нейрометаболических болезней, возникающих в результате нарушения функции пероксисом. Это редкое наследственное заболевание имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования и характеризуется прогрессирующим течением с сочетанным поражением центральной, периферической нервной систем и надпочечников. Болезнь преобладает в структуре пероксисомной патологии и наиболее распространена среди первичных лейкодистрофий [8,9].

X-АЛД относится к панэтническим заболеваниям с вариацией частоты в значительном диапазоне [2]. Во Франции этот показатель составляет 1:17000 у лиц мужского пола [13], в Норвегии в разные периоды варьировал от 1:62500 до 1:125000 [15]. Близкие к 1:35000 частоты X-АЛД описаны в Польше [2] и Южной Бразилии [16]. Уровень встречаемости заболевания в Японии колеблется от 1:30000 до 1:50000 мальчиков [26]. Согласно мнению ряда авторов [6,23], различия в данных о частоте X-АЛД в большей мере демонстрирует не межпопуляционные или межэтнические различия, а полностью выявление больных.

Для X-АЛД определен структурный ген ABCD1, локализованный в терминальном сегменте длинного плеча X хромосомы в локусе Xq28, который был идентифицирован методом позиционного клонирования в 1993 году [22]. Ген имеет 19000 пар нуклеотидов, содержит 10 экзонов и кодирует пероксисомный белок ALDP (трансмембранный белок-транспортёр, имеющий АТФ-связывающую кассету), который состоит из 745 аминокислот [20].

Мутационное изменение белка ALDP приводит к нарушению транспорта очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы. Отсутствие деградации насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых *de novo* в пероксисомах – основной пусковой механизм патогенеза болезни на молекулярном уровне [4].

Первичное нарушение β -окисления ОДЦЖК и их избыток приводит к дестабилизации структуры и распаду миелина, вторичной активации цитокинового ответа с миграцией в центральную нервную систему Т-лимфоцитов и макрофагов, что влечет за собой повреждение гематоэнцефалического барьера и развитие выраженной воспалительной демиелинизации [20,27]. Наибольшая концентрация ОДЦЖК с аномальной структурой соответствует очагам демиелинизации в головном мозге [10].

Мы представляем описание клинического случая, сложного для диагностики, – сочетание врожденного порока сердца с детской церебральной формой X-АЛД у больного Б. Сведения о клинических проявлениях и течении заболевания у больного получены при анализе медицинской доку-

ментации. Мать и отец ребенка соматически здоровы, кровное родство между собой отрицают.

Мальчик от первой беременности, закончившейся самопроизвольными родами в 40 недель, родился массой 3540 грамм при росте 54 см, оценка по шкале Апгар 5 баллов на первой минуте и 7 баллов на пятой минуте жизни. Ребенок правильного телосложения, наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички опущены в мошонку. Мать состояла на учете с 13 недель беременности, которая протекала на фоне хронического тонзиллита в стадии ремиссии, анемии I степени, гестоза легкой степени и маловодия. На внутриутробные инфекции женщина во время беременности не обследовалась. Состояние ребенка при рождении средней тяжести за счет дыхательной недостаточности. При аускультации – тоны сердца ритмичные, грубый систолический шум. Кожные покровы у новорожденного – с нарушением периферической микроциркуляции в виде умеренного акроцианоза стоп, кистей, цианоза носогубного треугольника.

Из родильного дома мальчик переведен на второй этап выхаживания в неонатальный стационар, где поставлен диагноз: Дефект межжелудочковой перегородки подлегочной 4-5 мм, аневризма межпредсердной перегородки 4 мм, небольшая коарктация аорты 5-6 мм на уровне перешейка с незначительной перегрузкой левых отделов сердца.

Оперативное лечение по поводу врожденного порока сердца больному Б. было проведено в возрасте 7 лет 7 месяцев. Уточненный диагноз больного на момент операции: Дефект межжелудочковой перегородки, недостаточность аортального клапана II-III степени, недостаточность кровообращения II степени, легочная гипертензия II степени. При операции Росо осуществлена пластика аорты и дефекта межжелудочковой перегородки, результаты лечения оценены как положительные.

Родители мальчика не предъявляли жалоб к развитию сына до возраста 7 лет 11 месяцев, когда было отмечено снижение слуха, однако за консультацией сурдолога не обратились. В этом же возрасте у больного Б. описаны замкнутость, снижение памяти и внимания. Согласно литературным данным, уменьшение остроты слуха и когнитивные нарушения характеризуют начальные стадии заболевания, которое манифестирует в возрасте от 2,5 до 10 лет [4,8,11].

Родители ребенка обратились к неврологу в 8 лет 8 месяцев, с жалобами на то что, что сын плохо слышит, беспокоится во время сна, вскрикивает и просыпается; отмечено ухудшение зрения и расходящееся косоглазие. В 8 лет 11 месяцев появились жалобы на миоклонии в правой ноге, однако назначенное противоэпилептическое лечение не было эффективным.

При проведении электроэнцефалограммы в 8 лет 11 месяцев у больного Б. в течение всей записи зафиксирована эпилептиформная активность с постоянным очагом в лобно-височной области правого полушария с частыми вторично-генерализованными разрядами и вовлечением левого полушария. На фоне диффузных изменений биоэлектрической активности замедление темпа коркового ритма более выражено в правом полушарии. В целом основной ритм при записи электроэнцефалограммы не соответствует возрасту ребенка.

В этом же возрасте на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у мальчика зафиксированы признаки симметричного поражения белого вещества затылочно-теменной и височной областей обоих полушарий, больше справа, по контуру покрывки среднего мозга, что расценено как данные за лейкодистрофию. Более частой локализацией патологического процесса при X-АЛД, согласно данным литературы, является затылочно-теменная область головного мозга [2,5,11,27]. Височная локализация демиелинизирующего процесса у больных этим нейродегенеративным заболеванием нетипична, однако описана в литературе [10].

Согласно литературным данным, при нейрорадиологических исследованиях головного мозга (компьютерная томография (КТ) или МРТ на начальных стадиях при церебральных формах X-АЛД получают гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном изображении (T2W) в области валика мозолистого тела. При прогрессировании болезни происходит симметричное диффузное поражение затылочных и задне-теменных отделов и прилежащего субкортикального белого вещества, нарастает воспаление в очагах демиелинизации, наличие которой в каудальных отделах большого мозга соответствует корковыми нарушениями зрения и слуха у больных [10,11].

В возрасте 9 лет 1 месяц, согласно заключению исследования зрительных вызванных потенциалов, у больного Б. описаны признаки значительного выраженного нарушения зрительных афферентаций по зрительному нерву с двух сторон с более грубыми нарушениями справа, особенно плохо дифференцированы компоненты ответа на постхиазмальном уровне, что соответствовало нисходящей атрофии зрительных нервов и вторичному расходящемуся косоглазию.

В 9 лет 1 месяц у мальчика отмечено прогрессирование неврологической симптоматики, в том числе эмоциональная лабильность, медлительность, частичное выполнение команд, нервозность. При движениях сохранялся физиологический мышечный тонус, походка не нарушена.

В следующее полугодие у больного Б. наблюдалось нарастание неврологической симптоматики, в том числе клонус стоп, нарушение походки и ориентации в пространстве, выраженные когнитивные нарушения; отмечено прогрессирование тугоухости. В 9 лет 7 месяцев у больного Б. зафиксированы утрата слуха и зрения.

В 9 лет 9 месяцев больному Б. в режиме видеоконференц-связи проведена дистанционная консультация с отделением медицинской генетики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» (главный врач д.м.н., проф. Н.Н. Ваганов, заведующий педиатрическим отделением С.Ю. Семькин). С учетом клинической симптоматики, данных нейрофизиологических и нейрорадиологических исследований больному Б. было рекомендовано определение количества очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в крови.

Для биохимической диагностики X-АЛД определяют количество докозановой (C22), тетракозановой (C24) и гексакозановой (C26) кислот, а также соотношения C24/C22 и C26/C22 в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах и культуре клеток кожных фибробластов. Также путем количественного определения ОДЦЖК в плазме можно определить гетерозиготное носительство родственником пробанда по материнской линии [4]. Повышение уровня ОДЦЖК в плазме крови и мембранах эритроцитов не зависит от возраста и является одним из основных маркеров пероксисомных заболеваний [1,12].

При исследовании плазмы крови больного Б. в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН (руководитель д.м.н. Е.Ю. Захарова) было зарегистрировано повышение концентрации жирных кислот C24, C26, увеличение соотношения C24/C22 и C26/C22, что характерно для пероксисомной патологии [1,8].

Специфические для пероксисомных болезней изменения

уровня ОДЦЖК в крови определили необходимость проведения молекулярно-генетического анализа больному Б. При полном анализе гена ABCD1 методом прямого автоматического секвенирования (проведен в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН (руководитель д.м.н. Е.Ю. Захарова) была выявлена мутация с.1847-1850 ins GCCC в 8 экзоне в гемизиготном состоянии. У сестры пробанда эта мутация не найдена, у матери пробанда мутация с.1847-1850 ins GCCC в 8 экзоне обнаружена. В международной базе данных www.x-ald.nl, мутация гена ABCD1, описанная у больного Б., не приведена [6,17].

При проведении ДНК-диагностики мутации в гене ABCD1 обнаруживаются во всех случаях обследования больных X-АЛД с биохимически верифицированным диагнозом [7,21]. В базе данных www.x-ald.nl к настоящему времени представлена информация о более 800 различных мутантных вариантах гена ABCD1. Для этой патологии характерен высокий процент неповторяющихся мутаций, уровень мутаций *de novo* составляет 8-9% [6,13,24]. Около 60% однократно найденных мутаций в указанном гене зарегистрировано также в исследовании Kemp S. (2001). Основная доля мутаций в гене ABCD1 приходится на миссенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания, меньший процент – на нонсенс-мутации, небольшие аминокислотные вставки/делеции и сплайсинг-мутации. Корреляция между тяжестью течения X-АЛД и мутацией в гене ABCD1 у больных не обнаруживается [7,17].

После уточнения типа лейкодистрофии больному Б. было назначено лечение – низко-жировая диета и масло Лоренцо с целью нормализации содержания ОДЦЖК в плазме крови. В лечении больных с X-АЛД используется смесь эруковой и олеиновой кислот в соотношении 1:4 (масло Лоренцо) однако положительный результат получен на доклинической стадии болезни, тогда как для больных с выраженными неврологическими нарушениями прием этого диетического продукта имеет низкую эффективность [3,8,21].

В 10 лет больному Б. было повторно проведено исследование зрительных вызванных потенциалов, при котором обнаружены грубые нарушения зрительных афферентаций на пре- и постхиазмальном уровне с двух сторон и почти полным отсутствием ответа зрительного нерва (очень слабый, несколько лучше прослеживается слева), грубое нарушение выражены на постхиазмальном уровне. Признаки атрофических изменений зрительного нерва с двух сторон. В целом исследование зрительных вызванных потенциалов выявило отрицательную динамику по сравнению с аналогичным нейрорадиологическим обследованием в возрасте 9 лет 1 месяц.

Смерть мальчика наступила в 11 лет. На аутопсии – симметричные билатеральные области демиелинизации, локализованные в затылочно-теменных и височных областях, морфологически – дегенеративно-демиелинизирующее поражение белого вещества головного мозга с глиальной пролиферацией; периваскулярный, периллюлярный отек мозга, истончение больших полушарий и мозжечка. Выраженный спастический тетрапарез. Сопутствующий диагноз: очаговый паренхиматозный миокардит, состояние после пластики дефекта межжелудочковой перегородки и аорты – операции Росса.

Семье проведено медико-генетическое консультирование и даны следующие рекомендации: планирование беременности, периконцепционная профилактика. При наступлении беременности в сроке 11-13 недель – аспирация ворсин хориона для молекулярно-генетической диагностики X-АЛД у плода, которая является методом «выбора» для пренатальной диагностики у гетерозиготных носительниц X-АЛД [7].

В представленном клиническом случае детской церебральной формы X-АЛД имела место поздняя диагностика болезни и, соответственно, своевременное назначение лечения больному Б. было невозможно. Согласно данным [4], диагноз X-АЛД ставится больным по прошествии 1-3 лет от начала заболевания. У больного Б. этот период составил около двух лет. Одной из многих причин поздней постановки диагноза является выраженный фенотипический полиморфизм X-АЛД. Для этого заболевания выделяют несколько клинических фенотипов: церебральные формы (детская, юношеская, взрослая), адреномиелонейропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность, бессимптомная

форма при наличии биохимического дефекта, X-АЛД у гетерозиготных носительниц [8]. Наиболее частой и тяжелой является детская церебральная форма X-АЛД, которая за несколько лет приводит к глубокой психоневрологической инвалидизации и летальному исходу [6,8].

Диагностика X-АЛД заключается в комплексной оценке клинических, нейрофизиологических, нейрорадиологических, биохимических и молекулярно-генетических данных. Лица мужского пола в возрасте от 3 до 12 лет с подтвержденным диагнозом X-АЛД без вовлечения в патологический процесс нервной системы нуждаются в диспансерном наблюдении [11]. Больным X-АЛД с незначительным или умеренно выраженным поражением центральной нервной системы показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, результатом которой является улучшение психических функций и обратное развитие аномалий, выявляемых на КТ/МРТ [8,13,18]. Методы генотерапии этого нейродегенеративного заболевания в настоящее время разрабатываются и в будущем будут представлять альтернативу трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [8,11].

Вопрос о включении X-АЛД в программы неонатального биохимического скрининга новорожденных является дискуссионным. В тоже время эта патология характеризуется сравнительно невысокой частотой, а также наличием специфичных методов лабораторной диагностики и лечения, которое наиболее эффективно при назначении в пресимптоматический период [14,18].

Проведенный анализ медицинской документации больного Б. показал, что возраст манифестации, клиническая симптоматика и данные параклинических исследований соответствуют классическому течению детской церебральной формы X-АЛД. В клинической диагностике этого заболевания существуют сложности, которые связаны с наличием нескольких фенотипических форм и выраженного клинического полиморфизма заболевания. Для врачей различных специальностей (педиатров, неврологов, генетиков, рентгенологов) изложенная информация позволит улучшить выявление X-АЛД на ранних этапах заболевания, своевременно осуществить медико-генетическое консультирование, назначение лечения и проведение пренатальной диагностики в отягощенных семьях.

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

Работа поступила в редакцию: 16.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 43 с.
2. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Руденская Г.Е. и др. Дифференциальная диагностика лейкоцистозов у детей раннего возраста // Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3. №10. – С.453-459.
3. Евтушенко С.К., Евтушенко И.С. Аденолейкодистрофия в сочетании с аденомиелоневропатией и лечение больного пероральным маслом Лоренцо // Международный неврологический журнал. – 2012. – №5.
4. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. – М.: Фохат, 2005. – 364 с.
5. Краснопольская К.Д., Шехтер О.В., Руденская Г.Е. и др. Полиморфизм клинической манифестации детской церебральной формы X-сцепленной аденолейкодистрофии // Неврологический журнал. – 2000. – №1. – С.9-14.
6. Ломоносова Е.З., Руденская Г.Е., Шехтер О.В. и др. Клинико-генеалогические, биохимические и молекулярно-генетические характеристики X-сцепленной аденолейкодистрофии // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5. №6. – С.38-47.
7. Ломоносова Е.З. X-сцепленная аденолейкодистрофия: клинико-биохимический и молекулярно-генетический анализ: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 23 с.
8. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. – М.: Литтерра, 2012. – 352 с.
9. Петрухин А.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Пероксисомные болезни. В кн. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е.И.Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГОЭТАР-Медиа. 2009. – С.885-888.
10. Серков С.В., Пронин И.Н., Коршунов А.Г. и др. МРТ при церебральной форме X-сцепленной аденолейкодистрофии // Медицинская визуализация. – 2008. – №3. – С.64-73.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной аденолейкодистрофии. – М., 2013. – 20 с.
12. Aubourg P.A., Bougneres P.F., Rocchiccioli F. Capillary gas-liquid chromatographic-mass spectrometric measurement of very long chain (C22 to C26) fatty acids in microliter samples of plasma // J. Lipid. Res. – 1985. – Vol. 26. №2. – P.263-267.
13. Aubourg P. A. X-linked adrenoleukodystrophy // Ann. Endocrinol. – 2007. – Vol. 68. №6. – P.403-411.
14. Dubey P., Raymond G., Moser A., et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acids screening // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 146. – P.528-532.
15. Horn M.A., Retterstol L., Abdelnoor M., et al. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance // Pediatr. Neurol. – 2013. – Vol. 48. №3. – P.212-219.
16. Jardim L.B., da Silva A.C., Blank D., et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal incidence in South Brazil // Brain Dev. – 2010. – Vol. 32. №3. – P.180-190.
17. Kemp S., Pujol A., Waterman H.R., et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations // Hum. Mutat. – 2001. – Vol. 18. – P.499-515.
18. Mahmood A., Dubey P., Moser H., et al. X-linked adrenoleukodystrophy therapeutic approaches to distinct phenotypes // Pediatr. Transplant. – 2005. – Suppl. 7. – P.55-62.
19. McGuinness M.C., Griffin D.E., Power J.M. Semi-quantitative analysis of cytokines in inflammatory demyelinating lesions in X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57. – Suppl. 339. – P.
20. Moser H.W. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy // Brain. – 1997. – Vol. 120. – P.1485-1508.
21. Moser H., Smith L., Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy // The metabolic and molecular bases of inherited disease / Chh. Scriver et al. – N-Y ets: McGraw-Hill, 8th Ed. – 2001. – Vol. 2. – P.3257-3301.
22. Mosser J., Douar A.-M., Sarde C.-O., et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters // Nature. – 1993. – Vol. 361. – P.726-730.
23. Moser H., Dubey P., Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy // Curr. Opin. Neurol. – 2004. – Vol. 17. – P.263-269.
24. Pereira Fdos S., Matte U., Habekost C.T., et al. Mutations, clinical findings and survival estimates in South American patients with X-linked adrenoleukodystrophy // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. №3. – P.34195.
25. Stradomska T.J., Tylki-Szymańska A. Serum very-long-chain fatty acids levels determined by gas chromatography in the diagnosis of peroxisomal disorders in Poland // Folia Neuropathol. – 2009. – Vol. 47. №4. – P.306-313.
26. Takemoto Y., Suzuki Y., Tamakoshi A., et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan // J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 47. №11. – P.590-593.
27. Van der Knaap M., Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders I. – 3rd ed. – Berlin: Springer, 2005. – P.182-190.

REFERENCES

1. Zakharova E.Y. Evaluation of the relative frequency and optimization methods for biochemical and molecular genetic diagnosis of hereditary metabolic diseases: Thesis of PhD. – Moscow, 2012. – 43 p. (in Russian)
2. Zakharova E.Y., Mikhailova S.V., Rudenskaya G.E., et al. Differential diagnosis of leukodystrophy in infants // *Medicinskaij genetika*. – 2004. – Vol. 3. №10. – P.453-459. (in Russian)
3. Yevtushenko S.K., Yevtushenko I.S. Adrenoleukodystrophy, combined with adrenomyeloneuropaty and treatment oral Lorenzo's oil // *Mezhdunarodnij Nevrologicheskij Zhurnal*. – 2012. – №5. (in Russian)
4. Krasnopolskaya K.D. Hereditary metabolic diseases. – Moscow: Fohat, 2005. – 364 p. (in Russian)
5. Krasnopolskaya K.D., Schechter O.V., Rudenskaya G.E., et al. Polymorphism of the clinical manifestations of children's cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy // *Nevrologicheskij Zhurnal*. – 2000. – №1. – P.9-14. (in Russian)
6. Lomonosova E.Z., Rudenskaya G.E., Schechter O.V., et al. Clinical-genealogical, biochemical and molecular genetic characteristics of X-linked adrenoleukodystrophy // *Medicinskaij genetika*. – 2006. – Vol. 5. №6. – P.38-47. (in Russian)
7. Lomonosova E.Z. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and molecular genetic analysis: Thesis of PhD. – Moscow, 2006. – 23 p. (in Russian)
8. Mikhailova S.V., Zakharova E.Y., Petruhin A.S. Neyrometabolic disease in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. – Moscow: Litterra, 2012. – 352 p. (in Russian)
9. Petruhin A.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Y. Peroxisome disease // *Neurology. National leadership* / Ed. E.I. Gusev, A.N. Konovalov, V.I. Skvortsova, A.B. Hecht. – Moscow: GOETAR-Media, 2009. – P.885-888. (in Russian)
10. Serkov S.V., Pronin I.N., Korshunov A.G., et al. MPT in cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy // *Medicinskaij vizualizatsaij*. – 2008. – №3. – P.64-73. (in Russian)
11. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. – Moscow, 2013. – 20 p. (in Russian)
12. Aubourg P.A., Bougneres P.F., Rocchiccioli F. Capillary gas-liquid chromatographic-mass spectrometric measurement of very long chain (C22 to C26) fatty acids in microliter samples of plasma // *J. Lipid. Res.* – 1985. – Vol. 26. №2. – P.263-267.
13. Aubourg P. A. X-linked adrenoleukodystrophy // *Ann. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 68. №6. – P.403-411.
14. Dubey P., Raymond G., Moser A., et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acids screening // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 146. – P.528-532.
15. Horn M.A., Retterstol L., Abdelnoor M., et al. Adrenoleukodystrophy in Norway: high rate of de novo mutations and age-dependent penetrance // *Pediatr. Neurol.* – 2013. – Vol. 48. №3. – P.212-219.
16. Jardim L.B., da Silva A.C., Blank D., et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal incidence in South Brazil // *Brain Dev.* – 2010. – Vol. 32. №3. – P.180-190.
17. Kemp S., Pujol A., Waterman H.R., et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations // *Hum. Mutat.* – 2001. – Vol. 18. – P.499-515.
18. Mahmood A., Dubey P., Moser H., et al. X-linked adrenoleukodystrophy therapeutic approaches to distinct phenotypes // *Pediatr. Transplant.* – 2005. – Suppl. 7. – P.55-62.
19. McGuinness M.C., Griffin D.E., Power J.M. Semi-quantitative analysis of cytokines in inflammatory demyelinating lesions in X-linked adrenoleukodystrophy and multiple sclerosis // *Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 57. – Suppl. 339. – P.
20. Moser H.W. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy // *Brain.* – 1997. – Vol. 120. – P.1485-1508.
21. Moser H., Smith L., Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy // *The metabolic and molecular bases of inherited disease* / Chh. Scriver et al. – N-Y ets: McGraw-Hill, 8th Ed. – 2001. – Vol. 2. – P.3257-3301.
22. Mosser J., Douar A.-M., Sarde C.-O., et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters // *Nature.* – 1993. – Vol. 361. – P.726-730.
23. Moser H., Dubey P., Fatemi A. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy // *Curr. Opin. Neurol.* – 2004. – Vol. 17. – P.263-269.
24. Pereira Fdos S., Matte U., Habekost C.T., et al. Mutations, clinical findings and survival estimates in South American patients with X-linked adrenoleukodystrophy // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. №3. – P.34195.
25. Stradomska T.J., Tylki-Szymańska A. Serum very-long-chain fatty acids levels determined by gas chromatography in the diagnosis of peroxisomal disorders in Poland // *Folia Neuropathol.* – 2009. – Vol. 47. №4. – P.306-313.
26. Takemoto Y., Suzuki Y., Tamakoshi A., et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan // *J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 47. №11. – P.590-593.
27. Van der Knaap M., Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders I. – 3rd ed. – Berlin: Springer, 2005. – P.182-190.

Информация об авторах:

Еремина Елена Робертовна – доцент, к.м.н., заведующий медико-генетической консультацией, 670009, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, абонентский ящик 729; факс (3012) 428255, тел. (3012) 674432; e-mail: ereelrob@rambler.ru;
Назаренко Людмила Павловна – руководитель лаборатории, д.м.н., профессор.

Information About the Authors:

Elena Robertovna Eremina – PhD, associate professor, Buryat State University Department of hospital surgery, Ulan-Ude; Republican Perinatal Centre, manager of medical genetic consultation, Ulan-Ude, Russia; 670009 Russia, Ulan-Ude, box 729, f. (3012) 428255, e-mail: ereelrob@rambler.ru; Nazarenko Lyudmila Pavlovna – PhD, professor, Federal State Budgetary Scientific Institution "The Research Institute for Medical Genetics", Laboratory of hereditary diseases, Russia, Tomsk, Embankment Ushaika, 10, f. (3822) 51-37-44.

© КАЛИНИНА Э.Н., ЕМЕЛЬЯНОВА А.Н., НАХАПЕТЯН Н.А., БУРДИНСКАЯ Ж.С. – 2015
УДК 616.911-036.1-07

**ТРУДНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ**

Эльвира Николаевна Калинина¹, Альвина Николаевна Емельянова¹,
Нарине Арамовна Нахапетян², Жанна Сергеевна Бурдинская³

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра инфекционных болезней, зав – к.м.н., доц. А.Н. Емельянова; ²Краевая клиническая инфекционная больница, Чита, гл. врач – к.м.н. С.В. Юрчук; ³Городская клиническая больница № 1, Чита, гл. врач – И.И. Шовдра)

Резюме. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная вирусная инфекционная болезнь, в России занимающая первое место по заболеваемости людей среди природно-очаговых инфекций. Характер

болезни, тяжесть ее клинического течения и прогноз при ГЛПС, связаны с жизнеугрожающими осложнениями, в число которых входят инфекционно-токсический шок (ИТШ), острое почечное повреждение (ОПП) и печеночно-почечная недостаточность, геморрагический синдром, которые могут стать причинами летальных исходов. Это и определяет большую социальную и медицинскую значимость этой инфекции. Сложный дифференциальный поиск, так как диагностический перечень насчитывает десятки нозологических форм, свидетельствует о многообразии симптомов, с которыми может встретиться клиницист при распознавании ГЛПС. Отсутствие должного опыта и осторожности у клиницистов в отношении редко встречающейся прежде болезни зачастую приводят к поздней диагностике, как следствие этого несвоевременной госпитализации и недостаточно эффективной терапии данного заболевания. Помимо полиморфизма клинических проявлений, как любое инфекционное заболевание, ГЛПС может протекать не только классически, но и иметь особенности течения, что также затрудняет этап ранней диагностики. Следует заметить, что клинические особенности ГЛПС тесно связаны с преморбидным фоном больного, его сопутствующими заболеваниями, которые определяют тяжесть течения. Перечисленные факты определяют интерес к данной серьезной проблеме не только врачей-инфекционистов, а так же врачей многих специальностей (гастроэнтерологов, неврологов, офтальмологов, нефрологов). В статье представлены особенности тяжелого течения ГЛПС, сложность ранней постановки правильного диагноза, этапность дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клинический случай, клинические синдромы, клиническое течение, лептоспироз, дифференциальный диагноз.

THE DIFFICULTY OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEVERE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE

E.N. Kalinina¹, A.N. Emelyanova¹, N.A. Nakhatakyan², Zh.S. Burdinskaya³

(¹Chita State Medical Academy; ²Zabaykalski Territory Clinical Infectious Hospital, Chita;

³Municipal clinical hospital № 1, Chita, Russia)

Summary. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a zoonotic viral infectious disease which takes the first place in Russia in people morbidity among natural focal infections. The nature of the disease, the severity of its clinical course and the prognosis of HFRS is associated with life-threatening complications which include the infectious-toxic shock, acute liver failure and liver-renal failure, hemorrhagic syndrome characterized by hemorrhages into vital organs. This determines great social and medical significance of this infection. Complex differential search as diagnostic list has tens of nosological forms shows a wide range of symptoms which can clinician occur in recognition of HFRS. The lack of proper experience and caution among clinicians in relation of before occurring rare disease often leads to late diagnosis. The late hospitalization and inadequate therapy of this disease is as a consequence of it. In addition to the polymorphism of clinical manifestations of any infectious disease HFRS can occur not only classically but also has specific course which complicates the early diagnosis stage. It should be noted that clinical features of HFRS are closely related to premorbid background of a patient, his concomitant diseases that determine the severity of course. These facts make this serious problem interesting not only for infectious disease physicians but for physicians of many specialties such as gastroenterologists, neurologists, ophthalmologists and nephrologists. The article presents peculiarities of severe course of HFRS, the difficulty of making early diagnosis and stages of differential diagnosis.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, clinical case, clinical syndromes, clinical course, leptospirosis, the differential diagnosis.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся лихорадкой, общей интоксикацией, тромбогеморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами, своеобразным поражением почек по типу тубулоинтерстициального нефрита и развитием острого почечного повреждения (ОПП) [2,4].

В России ГЛПС по заболеваемости занимает первое место среди природно-очаговых зоонозов, представляя серьезную проблему здравоохранения для большинства территорий Российской Федерации (Поволжье, Дальнем Востоке, Забайкалье, Кавказе, Европейской части), исключением является Сибирь, где природные очаги ГЛПС не регистрировались [7]. Число зарегистрированных случаев в отдельные годы может достигать 20 тысяч и более. Более 97% случаев от общего количества ежегодно регистрируемых случаев ГЛПС приходится на европейскую часть России [6,8]. Высокая социальная и медицинская значимость проблемы ГЛПС определяется широким распространением природных очагов, полиморфизмом клинической симптоматики и сложным дифференциально-диагностическим поиском, тяжестью развивающихся в ходе инфекционного процесса осложнений, продолжительными сроками временной нетрудоспособности и длительно сохраняющимися полиорганными расстройствами у реконвалесцентов, отсутствием эффективных средств этиотропной терапии и специфической профилактики [3].

Помимо полиморфизма клинических проявлений, как любое инфекционное заболевание, ГЛПС могут протекать не только классически, но и иметь особенности течения – значительное увеличение атипичных вариантов болезни, что также затрудняет этап ранней диагностики [5]. Отсутствие должного опыта у клиницистов в отношении редко встре-

чающейся прежде болезни вызывает значительные трудности дифференциальной диагностики ГЛПС. Окончательный клинический диагноз ГЛПС выставлялся лишь после лабораторной специфической диагностики [7].

В данном сообщении приводится описание клинического случая заболевания, представляющего трудность диагностики, с развивающимися необратимыми осложнениями, приведшими к летальному исходу.

Больная Т., 56 лет воспитатель детского сада заболела остро 2.07. В первый же день появился озноб, головная боль, головокружение, ломота в костях, повысилась температура тела до 39-40°C. Самостоятельно приняла ампициллин, аспирин, парацетамол. Температура тела нормализовалась. На следующий день 3.07. появился кашель, одышка, температура тела держалась на субфебрильных значениях. В течение последующих 3-х дней температура повысилась и оставалась на высоких цифрах (до 40°C), усилилась головная боль, больная не вставала с постели, не могла ходить из-за интенсивных мышечных болей особенно в икроножных мышцах и поясничной области. Наряду с этим, на 5-й день болезни (7.07) появилась темная моча, желтушность склер, «синяки» по телу, что вынудило больную обратиться за медицинской помощью. Врач участковой больницы края, обнаружив желтуху на фоне лихорадки, геморрагический синдром, синдром мышечной боли, гепатомегалию, а так же синдром поражения почек госпитализировал больную с диагнозом: Лептоспироз иктеро-геморрагическая форма тяжелое течение ОПП (от 7.07.) в Краевую клиническую инфекционную больницу.

При осмотре в приемном отделении – состояние тяжелое. В сознании, адекватна, во времени ориентирована. Лицо больной одутловато, гиперемировано. Положение вынужденное лежа на кушетке. Склеры блестящие с инъекцированными сосудами, на переходной складке конъюнктив

точечные геморрагии. Кожа и видимые слизистые умеренно желтушны. На коже верхних и нижних конечностей, туловище, спине, животе, ягодицах геморрагические высыпания от мелких до 4,0 см в диаметре, местами сливные. Пальпация икроножных мышц резко болезненная, чувствительность не изменена. Тонус мышц снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание жесткое, хрипы сухие, больше справа, ЧДД 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс учащен до 94 в мин. АД 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий болезненный в правом подреберье, печень выступает из под края реберной дуги на 2,0 см, чувствительна. Поколачивание по поясничной области болезненно. Мочи мало – 145 мл в сутки. Пастозность голеней, стоп. Стул 1 раз в сутки, оформленный.

Эпидемиологический анамнез: 30.06. отдыхала на природе в Национальном парке «Алханай», употребляла сырую воду из источника, играла, брала на руки, гладила бурундуков.

В общем анализе крови – Hb – 104 г/л; Э – $2,75 \times 10^{12}/л$; Л-4,9 $\times 10^9/л$; Т – $45 \times 10^9/л$; СОЭ 60 мм/ч; П – 25; С – 60; Л – 13; М – 3%. Анализ мочи – относительная плотность – 1005 г/л, рН – 6,5, лейкоциты и эритроциты сплошь, белок – 5,7 г/л. Общих билирубин – 115,8 мкмоль/л; прямой 6,26; АЛТ-22 Ед/л; АСТ – 17 Ед/л; креатинин – 387 мкмоль/л; мочевины – 40,93 ммоль/л.

УЗИ абдоминальное от 7.07. Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. Уплотнение стенки желчного пузыря. Рентгенография органов грудной клетки от 7.07. Диффузный пневмосклероз.

Следует, прежде всего, указать, что в начальный период заболевания никаких сомнений в лептоспирозной природе инфекции не было ни у участкового врача, ни у врачей-инфекционистов инфекционной больницы. Несмотря на это, учитывая приключенность территории к действующему природному очагу (Приморский край), аналогичность клинике пациентке помимо обследования на лептоспироз, было назначено обследование на ГЛПС.

Схожесть клинической картины при лептоспирозной инфекции и ГЛПС затрудняет её дифференциальную диагностику [4,6,7]. Особенно сложно установить диагноз в начальном периоде заболевания, т.к. для этих инфекций характерны острое начало болезни, высокая лихорадка, которая держится в течение 5-8 дней, имеет постоянный или ремиттирующий характер, головная боль, очень сильная слабость, бессонница и мышечные боли. При ГЛПС боли чаще локализуются в области поясницы и в животе, при лептоспирозе – они более выражены в мышцах ног и, чаще, в икроножных мышцах.

В нашем случае у пациентки наблюдались выраженные мышечные боли как в икроножных мышцах, так и в пояснице.

С 3-4-го дня могут наблюдаться проявления геморрагического синдрома – кровоизлияния в слизистую глаз, кровотечения (носовые, желудочные, кишечные), кровоизлияния в кожу в местах инъекций. При ГЛПС может отмечаться петехиальная сыпь на верхней части груди, в подмышечных, над- и подключичных областях, а при лептоспирозе возможно развитие не только петехиальной, но и точечной, розеолезной, эритематозной экзантемы. В рассматриваемом случае сыпь была представлена именно геморрагическим компонентом. Почечная патология при ГЛПС развивается при снижении температуры тела на 4-7-й дни болезни. При лептоспирозе симптомы поражения почек появляются с первых дней болезни. У больной Т. нарушение функций почек в виде олигурии стали отмечаться на 5-й день болезни после кратковременного момента нормализации температуры тела при ухудшении состояния больного в связи с нарастанием симптомов интоксикации.

Внешний вид больного лептоспирозом и ГЛПС также имеет сходство: лицо одутловато, гиперемировано, склеры инъекцированы, конъюнктивы резко гиперемированы, могут быть кровоизлияния под конъюнктиву и на слизистой мягкого неба. При лептоспирозе на 2-4-й день болезни может появиться желтуха различной интенсивности. Этот синдром отмечался у нашей больной, что послужило окончательным вердиктом в пользу диагноза лептоспироза иктерогеморрагической формы. Увеличение печени наблюдается как при лептоспирозе, так и при ГЛПС. При лептоспирозе у части больных отмечается увеличение селезенки.

Лабораторные данные также не помогли засомневаться в диагнозе, так как для ГЛПС в начальном периоде характерна лейкопения, снижение СОЭ, тромбоцитопения, в разгар болезни – лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ, анемия, тромбоцитопения, эти же изменения характерны и для лептоспироза с первого дня заболевания. В представленном нами случае эти изменения наблюдались уже на 5-й день болезни.

Конечно, надо было обратить внимание на выраженную тромбоцитопению как единственный патогномоничный гематологический симптом острого периода у больных ГЛПС, генез которой – потребление тромбоцитов при развивающемся ДВС-синдроме. Причем, уровень тромбоцитов менее $60 \times 10^9/л$ указывает на развитие тяжелой формы ГЛПС [1,9]. У нашей больной уровень тромбоцитов составлял $45 \times 10^9/л$.

В общем анализе мочи у больной отмечалось снижение относительной плотности мочи, что характерно для ГЛПС. При лептоспирозе относительная плотность мочи остается нормальной.

Если разбирать эпидемиологический анамнез (больная употребляла воду из источника, контактировала с грызунами), то источник возбудителя инфекции и механизм передачи могли сформировать эпидемический процесс как лептоспироза, так и ГЛПС.

Отсутствие бактериологического и серологического подтверждения клинического диагноза на 10-й день болезни (от 12.07. кал, сыворотка крови, моча – лептоспир не обнаружено; РМА на лептоспироз отрицательно), конечно, несколько смущало врачей. Главное, что привлекало внимание и требовало конструктивного объяснения, это отсутствие положительного эффекта от проводимой терапии и даже ухудшения самочувствия и состояния больной на фоне антибактериальных средств.

Серологическое исследование на ГЛПС методом РНИФ (реакция непрямой иммунофлуоресценции) – первая сыворотка от 13.07. отрицательный результат, вторая сыворотка от 19.07. – титр 1: 200.

Заключительный диагноз: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом олигурический период тяжелое течение, ОПП от 7.07., ДВС-синдром, тромбоцитопения.

В дальнейшем, несмотря на проводимое интенсивное лечение, откорректированное с учетом заключительного диагноза, состояние больной прогрессивно ухудшалось, и в результате прогрессирующей острой почечной недостаточности 25.07. в 3 часа 40 мин. была констатирована смерть.

Патологоанатомический диагноз. Основной: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелое течение, с поражением печени, селезенки, легких, головного мозга, кишечника, надпочечников в виде мелкоочаговых и крупноочаговых кровоизлияний в слизистую желудочно-кишечного тракта, паренхиму легких, слизистую лоханок и оболочки головного мозга, надпочечники (серологическое исследование на ГЛПС методом РНИФ – первая сыворотка от 13.07. отрицательный результат, вторая сыворотка от 19.07. – титр 1: 200).

Фоновые заболевания: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольный стеатогепатит; алкогольная микроангиопатия с поражением головного мозга, сердца; хронический панкреатит вне обострения; хронический атрофический антрально-фундальный гастрит. Сахарный диабет 2 типа средней степени тяжести; рецидивирующие гипогликемические состояния от 24.07-25.07 (по данным истории болезни).

Осложнения: ренальная острая почечная недостаточность (мочевина 51,76 ммоль/л; креатинин 617 мкмоль/л при жизни и мочевины 39,2 ммоль/л; креатинин 737 мкмоль/л посмертно). ДВС-синдром. Геморрагический синдром. Мелкоочаговая пневмония в нижне-задних сегментах легких. Неравномерный внутриальвеолярный отек легких. Отек мозга.

Сопутствующие заболевания: Хронический катарально-деформирующий бронхит, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких. Диффузно-узловой коллоидный зоб. Хронический двусторонний пиелонефрит. Симптоматическая гипертензия (по данным истории болезни). Атеросклероз аорты 4 стадии до 100% поражения.

Таким образом, приведенный случай еще раз подтверждает, что ГЛПС, осложненная острым почечным поврежде-

нием, является тяжелым заболеванием с непредсказуемыми последствиями на поздних сроках болезни.

Отягчающим преморбидным фоном послужили возраст (56 лет) больной, комплекс фоновых и сопутствующих заболеваний. Возможно, это и определило особенности течения ГЛПС в представленном нами случае. Учитывая полисистемность поражения организма при ГЛПС, исход болезни во многом зависит от своевременности госпитализации и постановки диагноза. Позднее обращение за медицинской помощью (госпитализация на пятый день болезни), соответственно запаздывание установления истинного диагноза ГЛПС (учитывая, что больную вели с рабочим диагнозом лептоспироз), лабораторное подтверждение на 17-й день болезни, отягчающий преморбидный фон (возраст пациентки – 56 лет, комплекс фоновых и сопутствующих заболеваний)

способствовали развитию у больной тяжелой формы заболевания, осложненной почечной недостаточностью, что привело к летальному исходу.

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: 16.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т. и др. Клинико-лабораторные критерии тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященных 70-летию кафедры факультетской терапии. – Уфа, 2005. – С.46-49.
2. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мустафина В.Х. Клинико-диагностические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемическом регионе // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. №5. – С.630-633.
3. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: монография. – Хабаровск, 2005. – 194 с.
4. Сиротин Б.З. Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Нефрология: национальное руководство. / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.548-561.
5. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (со-

временные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения). – Владивосток, 2006. – 346 с.

6. Ткаченко Е.А. Эпидемиологические аспекты изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Инфекционные болезни на рубеже XXI века: материалы научно-практической конференции. – М., 2000. – Ч. 2. – С.58.

7. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века // Вестник Российской Академии естественных наук. – 2012. – №1. – С.48-54.

8. Юдинцева Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика и иммуноактивная терапия больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 22 с.

9. Rasche F.M., Uhel B., Kruger D.H., et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10. №8. – P.1420-1425.

REFERENCES

1. Valishin D.A., Mamon A.P., Murzabaeva, R.T., et al. Clinical and laboratory criteria for the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome // Actual problems of clinical medicine: The collection of scientific papers dedicated to the 70th anniversary of the department of faculty therapy. – Ufa, 2005. – P.46-49. (in Russian)
2. Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Mustafina I.Kh. Clinical and diagnostic features of the hemorrhagic fever with renal syndrome in endemic area // Kazanskij Meditsinskij Zhurnal. – 2008. – Vol. 89. №5. – P.630-633. (in Russian)
3. Sirotnin B.Z. Essays on the study of hemorrhagic fever with renal syndrome: monography. – Khabarovsk, 2005. – 194 p. (in Russian)
4. Sirotnin B.Z., Fazlyeva R.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome // Nephrology: National leadership / Ed. N.A. Mukhin. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – P.548-561. (in Russian)
5. Slonova R.A., Tkachenko E.A., Ivanis V.A., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome (modern aspects of ecology, etiology,

epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment). – Vladivostok, 2006. – 346 p. (in Russian)

6. Tkachenko E.A. Epidemiological aspects of the study of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia // Infectious diseases at the turn of the twenty-first century: materials of scientific practical conference. – Moscow, 2000. – P.58. (in Russian)

7. Tkachenko E. A., Dzagurova T.K., Bernstein A.D., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia: the challenge of XXI century // Bulletin Rossijskoj Akademii Estestvennikh Nauk. – 2012. – №1. – P.48-54. (in Russian)

8. Udintseva E.V. Clinical and immunological characteristics and immunoactive therapy of patients with hemorrhagic fever and with renal syndrome: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 2009. – 22 p. (in Russian)

9. Rasche F.M., Uhel B., Kruger D.H., et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10. №8. – P.1420-1425.

Информация об авторах:

Калинина Эльвира Николаевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ЧГМА, 672000, г. Чита, ул. Горького 39, e-mail: kalinina.elvira@inbox.ru; Емельянова Альвина Николаевна – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ЧГМА; Нахпетян Нарине Арамовна – врач инфекционист, заведующий гепатологическим отделением ККИБ; Бурдинская Жанна Сергеевна – госпитальный эпидемиолог Городской клинической больницы № 1.

Information About the Authors:

Kalinina Elvira N. – MD, PhD, associate Professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Chita State Medical Academy, Chita, 672000, 39-a Gorkogo Str., e-mail: kalinina.elvira@inbox.ru; Emelyanova Alvina N. – MD, PhD, associate Professor, the head of the Department of infectious diseases and epidemiology of Chita State Medical Academy; Nakhapetyan Narine A. – infectionist, the head of the Department of Hepatology of Kray clinical infectious hospital; Burdinskaya Zhanna Sergeevna – hospital epidemiologist of municipal clinical hospital № 1.

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹, Юрий Климентьевич Батороев²,
Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}, Виталий Викторович Маточкин¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. В статье представлено редкое клиническое наблюдение нейроэндокринной неоплазии внепеченочных желчных протоков. Новообразование было обнаружено в культе пузырного протока через 20 лет после удаления желчного пузыря по поводу острого калькулезного холецистита. Применение всего комплекса современных методов обследования позволило установить верный диагноз и определить адекватную лечебную тактику.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, желчный пузырь, внепеченочные желчные протоки.

A RARE CASE OF NEUROENDOCRINE TUMORS EXTRAHEPATIC BILIARY TRACT

S.B. Pinsky¹, V.A. Beloborodov¹, Y.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}, V.V. Matochkin¹
(Irkutsk State Medical University, Russia, Irkutsk State Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The article presents a rare clinical case of neuroendocrine neoplasms of the extrahepatic bile duct. The neoplasm was found in the cult of the cystic duct 20 years after the removal of the gallbladder for acute calculous cholecystitis. Application of the whole complex of modern methods of examination allowed to establish the correct diagnosis and determine an adequate treatment policy.

Key words: neuroendocrine tumors, gallbladder, extrahepatic bile ducts.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО), происходящие из клеток диффузной нейроэндокринной системы, относятся к числу относительно редких новообразований и в основном выявляются в различных органах пищеварительного тракта (60-70%) и в бронхо-лёгочной системе (25-30%) [7,8]. НЭО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков встречаются исключительно редко и составляют соответственно 0,2% и 0,01% среди всех НЭО пищеварительной системы [2,6,7,8]. В доступной отечественной литературе мы не встретили публикаций, посвященных этой локализации НЭО, существуют лишь указания о единичных наблюдениях [1].

В последней международной гистологической классификации ВОЗ (2010) выделяют следующие основные группы НЭО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков: высокодифференцированная НЭО низкой и умеренной степени злокачественности (G1 и G2), низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК) высокой степени злокачественности (G3), смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК), бокаловидноклеточный и трабекулярный карциноид [3,4,5].

В Иркутском областном онкологическом диспансере (ИООД) с 2005 по 2014 гг. среди находившихся на обследовании и лечении 168 больных с нейроэндокринными опухолями пищеварительного тракта в одном случае (0,6%) выявлена опухоль внепеченочных желчных путей. Приводим это наблюдение.

Больная К., 67 лет, обратилась в ИООД 11.04.2007 г. с жалобами на периодически возникающие тупые боли в различных отделах живота и жидкий стул до 8-10 раз в сутки в течение последних 2 лет. В течение нескольких лет страдает язвенной болезнью 12-перстной кишки, по поводу чего периодически проводилась противоязвенная терапия в амбулаторных условиях по месту жительства. При сборе анамнеза было установлено, что в 1987 г. произведена холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита. При обращении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычного цвета. Хорошо выражена подкожно-жировая клетчатка. Со стороны органов грудной полости патологии не выявлено. Живот при пальпации мягкий, легкая болезненность по ходу толстой кишки. Печень, селезенка и периферические лимфоузлы не увеличены.

12.04.2007 г. в ИООД выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) с биопсией слизистой желудка. Заключение: атрофический гастрит. Цитологическое исследование: покровно-ямочный эпителий без атипии, *Helicobacter pilory* не обнаружен. При ректоколоноскопии выявлен тотальный

дивертикулез нисходящего отдела и поперечно ободочной кишки. По данным анамнеза, объективного и дополнительного обследования, данных амбулаторной карты поставлен диагноз: хронический гастрит в фазе неполной ремиссии, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии, дивертикулы толстой кишки. От дальнейшего обследования больная отказалась. Даны рекомендации по дообследованию в амбулаторных условиях.

С 29.01.2014 г. по 11.02.14 г. находилась на лечении в клинике дерматовенерологии Иркутского государственного медицинского университета по поводу высыпаний на медиальной поверхности кожи правого и левого бедра, сопровождающихся покалыванием, жжением, чувством стягивания кожи. При обследовании отмечены отдельные отечные узелки округлой формы с четкими границами, гладкой поверхностью, диаметром 0,4-1,5 см с инфильтрированным ярко-красным валиком по периферии. При гистологическом исследовании биоптата кожи диагностирован липоидный некробиоз. При ЭФГДС: смешанный гастрит, дуоденит. При УЗИ органов брюшной полости выявлено очаговое образование ворот печени, в связи с чем направлена на дообследование в областной диагностический центр (ОДЦ). 10.02.2014 г. при МСКТ органов брюшной полости в области ворот печени по ходу гепатодуоденальной связки выявлено однородное гиперваскулярное округлое образование 32х32 мм. Направлена на консультацию в ИООД для уточнения характера объемного образования.

Повторно поступила в ИООД 14.02.14 г. (через 7 лет после первого обращения) в возрасте 74 лет с жалобами на периодически возникающие боли по всему животу, частый жидкий стул (принимает омепразол). Дополнительно из анамнеза: в 2009 г. оперирована по поводу мочекаменной болезни, произведена литоэкстракция камня из левого мочеточника. По поводу язвенной болезни периодически проводится лечение в амбулаторных условиях. Заболевания туберкулезом, вирусным гепатитом, употребление наркотических и психотропных средств отрицает. Наследственность онкологическими заболеваниями неотягощена. Имеет высшее образование, работает педагогом в школе.

Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, ИМТ 25. Отмечается умеренная отечность, расширение подкожных вен и пигментированные участки кожи на нижних конечностях. Грудная клетка обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Границы легких не изменены. В легких дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов

нет. ЧДД 18 в мин. Границы сердца перкуторно не изменены. Тоны сердца приглушены, сердечные шумы не выслушиваются. Пульс ритмичный, ЧСС 64-70 в мин., АД 150-170/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, слабо болезненный в эпигастриальной области. По средней линии живота и слева по параректальной линии послеоперационные рубцы. Границы печени перкуторно не увеличены, край её гладкий, ровный. Почки и селезенка не пальпируются. Диурез самостоятельный, адекватный, моча светло-желтого цвета.

Амбулаторно проведено обследование согласно намеченного плана.

14.02.14 Обзорная рентгенография органов грудной клетки. Заключение: возрастные изменения сердца, аорты.

18.02.14 УЗИ органов брюшной полости. Печень не увеличена, эхогенность нормальная, структура однородная. Внутривенные желчные протоки и вены не расширены. В 4 сегменте над воротной веной визуализируется анэхогенное образование 23x15 мм, с четкими волнистыми контурами, с эхогенными тонкими внутренними перегородками. В воротах печени гипозоногенное образование 35x28 мм, с четкими слабо волнистыми контурами, неоднородной структурой. Желчный пузырь отсутствует. Холедох 11 мм. Поджелудочная железа не увеличена, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, контуры волнистые, в головке и теле, вирусного протока 0,5 мм. Селезенка не увеличена. Почки расположены обычно, размеры: правая 11x5,5 см, левая – 10,5x4,5 см. Паренхима 1,5 см, нормальная эхогенности, структура однородная. В нижней трети левой почки округлое анэхогенное образование 20x13 мм, с тонкой стенкой, гомогенное; в средней трети левой почки в паренхиме образование 10x5 мм, повышенной эхогенности, с четкими слабо волнистыми контурами, умеренно неоднородной структуры. Аортальные, подвздошные лимфоузлы на доступных осмотрах не выявлены. Шейные, над- и подключичные, подмышечные лимфоузлы не выявлены. Заключение: киста правой доли печени. Диффузные изменения в поджелудочной железе. Описанное образование в воротах печени трудно дифференцировать с поражением забрюшинного лимфоузла, объемным образованием головки поджелудочной железы. Объект для пункции трудно доступен за счет глубокого его расположения. Киста левой почки. Неспецифические структурные изменения в почках больше справа. Очаговое образование в паренхиме левой почки (по типу ангиомиолипому).

19.02.14 г. Фиброколоноскопия. Заключение: полип слепой кишки 1 типа (эпителиальное новообразование), дивертикул слепой кишки без признаков дивертикулита, полип сигмовидной кишки. Произведено удаление полипа слепой кишки и сигмовидной кишки. Патогистологическое заключение: в образовании слепой кишки микроскопическая картина тубулярной аденомы с очаговой умеренной дисплазией эпителия; в образовании сигмовидной кишки – картина тубулярной аденомы.

26.02.14 г. Эндоскопия билиопанкреатодуоденальной зоны. Под УЗ контролем, через аппарат GF UCT-140 иглой 22G выполнена функциональная биопсия образования в воротах печени.

Эхоэндоскоп GF-UE 160 свободно проведен в желудок, в луковицу и нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки. Большой дуоденальный сосок достоверно не визуализируется, прикрыт складкой слизистой, продольная складка не расширена, отмечается поступление желчи. Выполнено сканирование панкреатобилиарной зоны из стандартных положений. Головка поджелудочной железы 27 мм, тело 18 мм, хвост 17 мм. Железа умеренной повышенной эхогенности, слабо неоднородной структуры, без видимых очаговых образований. Паранкральные лимфоузлы не увеличены. Желчный пузырь удален. Холедох не расширен 5 мм, в просвете дополнительных образований не выявлено. Левая доля печени без видимых дополнительных образований. В воротах печени, по ходу гепатодуоденальной связки, лоцируется округлое гипозоногенное образование 39x32 мм, с четкими слабоволнистыми контурами, неоднородной структуры, Заключение: объемное образование в воротах печени без четкой органной принадлежности. Умеренные диффузные изменения в поджелудочной железе.

Цитологическое исследование материала тонкоигольной пункции. В мазках пункции образования обнаружены элементы опухоли из мелких округлых довольно мономорфных клеток, со скудной базофильной цитоплазмой, расположенных в рыхлых скоплениях, пластах, розеткоподобных

структурах. Заключение: нейроэндокринная опухоль низкой степени злокачественности G1.

6.03.14 г. большая госпитализирована в хирургическое отделение ИООД.

Назначено дополнительное обследование, консультации смежных специалистов.

Кровь: эр. – $5,2 \times 10^{12}$; Нв – 119 г/л; лейкоц. – $4,51 \times 10^9$; э-1%, п-1%, с-50%, л/ф-39%, м-9%; СОЭ – 2 мм/час, тромбоциты 173; сахар-5,3 ммоль/л; билирубин – 15,8 мкмоль/л; креатинин – 77 мкмоль/л; АСТ – 31; АЛТ – 27; щелочная фосфатаза – 183; мочевины – 8,8 ммоль/л; фибриноген – 3,4 г/л. Моча без патологических изменений.

Липидограмма: общий холестерин – 4,9 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,8, триглицериды – 2,7, альфалипопротеиды – 1,73 ммоль/л, бета-липопротеиды – 1,9 ммоль/л.

ЭКГ (в 12 отведениях): ЧСС 62 в 1 мин., ритм синусовый. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, нарушение реполяризации нижней стенки левого желудочка.

Заключение терапевта: артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. Ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность 1 ст., 1 ф.к. Консультация психолога. Жалоб на психоэмоциональное состояние не предъявляет. Настроение и психическая активность в пределах нормы. Эмоциональное состояние лабильно. Консультация гинеколога: менопауза, патологии не выявлено.

24.03.14 г. ЭФГДС. Заключение: поверхностный гастрит. Сделан мазок-отпечаток со слизистой антрального отдела желудка. Цитологическое исследование: в мазке покровно-ямоочный эпителий с признаками гиперплазии, лейкоциты, смешанная флора. *Helicobacter pylori* не найден.

На основании проведенных исследований выставлен диагноз: нейроэндокринная опухоль с поражением лимфоузла гепатодуоденальной связки, артериальная гипертензия 3, риск 4, ИБС, блокада ПВ ЛНПГ, ХСН 1,1 ф.к., мочекаменная болезнь, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки вне обострения.

26.03.14 г. Операция. Под эндотрахеальным наркозом выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии в брюшной полости асцит, канцероматоз не выявлено. В воротах печени одиночный лимфоузел, диаметром до 1,5 см. В области печеночно-двенадцатиперстной связки опухоль до 2,5 см в диаметре, которая исходит из культы пузырного протока (ранее выполнена холецистэктомия). Опухоль интактна к окружающим тканям и стенке общего желчного протока. Опухоль и лимфоузел удалены. В общем желчном протоке установлен Т-образный дренаж.

Гистологическое исследование операционного материала.

1. Опухолевидное образование размером 3,5x3,5x3 см, поверхность крупно-бугристая, на разрезе однородного серого цвета. При микроскопии обнаружен рост опухоли из мелких, довольно мономорфных клеток с формированием железисто-подобных, трабекулярных, розеткоподобных структур, образующих нодулы, разделенные тонкими фиброзными септами. Гистологическая картина нейроэндокринной опухоли.

2. Лимфоузел в виде 2 фрагментов размером 1x0,5 см. с реактивными изменениями, формированием мелких эпителиодно клеточных гранулем.

Иммуногистохимическое исследование. Исследование проведено на парафиновых срезах с антителами к цитокератину 17 (Cyt17), цитокератину 20 (Cyt20), хромогранину А, синаптофизину, CD 56, Ki 67. Опухолевые клетки ярко диффузно окрашиваются с хромогранинном А, синаптофизинном, CD56. С остальными маркерами – негатив. Пролиферативная активность низкая, Ki 67 до 2%. Заключение: гистроструктура и фенотип высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли (G1).

Заключительный клинический диагноз: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль культы пузырного протока (G1), T1N0M0, 1 стадия, 3 клиническая группа. Сопутствующее заболевание: артериальная гипертензия 3, риск 4, ИБС, блокада ПВ ЛНПГ, ХСН 1,1 ф.к., мочекаменная болезнь, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки вне обострения.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана 7.04.14 г. в удовлетворительном состоянии с соответствующими рекомендациями.

2.10.14 г. поступила в ИООД согласно плана диспансерного наблюдения через 6 месяцев после операции.

Жалоб не предъявляет. Холодохостомата удалена через 2 месяца после операции по месту жительства. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. ЧСС – 76 уд. в мин, АД 130/80 мм рт.ст. Живот обычной формы, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Мочиспускание свободное, диурез адекватный. Стул регулярный, обычной окраски.

09.10.14 г. МСКТ органов брюшной полости. Заключение: данных за рецидив опухоли и метастазов нет. Кисты почек.

09.10.14 г. МСКТ органов малого таза. Заключение: патологий не обнаружено.

10.09.14 г. Анализ крови на онкомаркеры: Альфафетопротеин (АФП) – 3,22 (норма 0-15) нг/мл; Ca125 – 11,9 (0-30) МЕ/мл; Ca15-3 – 16,0 (0-22) ЕД/мл; Ca19-9 – 10,44 (0-40) МЕ/мл; раковый эмбриональный антиген (РЭА) – 2,46 (0-5) нг/мл.

Биохимические исследования крови и мочи в пределах нормальных значений.

Заключение: диагноз тот же, данных за рецидив опухоли и метастазы нет. Выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано контрольное обследование в ИООД через 6 месяцев.

Ретроспективный анализ нашего наблюдения чрезвычайно редкой локализации нейроэндокринной опухоли в культе пузырного протока через 20 лет после удаленного желчного пузыря по поводу острого калькулезного холецистита, дает основания для гипотетического объяснения ряда вопросов, связанных с развитием данного заболевания и его клиническими проявлениями. Основные трудности (в связи с 20-летней давностью произведенной операции) обусловлены утратой архивного материала (удаленного желчного пузыря) и необходимостью медицинской документации по месту ранее выполненной операции. Закономерным остаются 2 вопроса. Во-первых, является ли опухоль в культе пузырного протока первичной или взаимосвязанной с желчным пузырем

(не исключая возможность продолженного роста опухоли)? Во-вторых, единственным клиническим проявлением заболевания явилась длительная диарея, впервые возникшая за 2 года до первого обращения больной в ООД и полностью исчезнувшая после удаления нейроэндокринной опухоли, что может свидетельствовать о её слабо выраженной (но объективно не доказанной) гормональной активности.

Анализируя по срокам развитие всех проявлений заболевания и данные объективного обследования полагаем, что в этом наблюдении имело место первичная высококодифференцированная нейроэндокринная опухоль культы пузырного протока низкой степени злокачественности (G1). Оценка степени злокачественности основана на определении степени дифференцировки опухоли, TNM-стадировании, отсутствии метастазов и местной инвазии, низким уровне пролиферативной активности (Ki 67 менее 2%). Уровень параметров онкомаркеров в крови не обладают абсолютной достоверностью в подтверждении диагноза, а лишь расширяют общую информационную картину о течении онкологического заболевания. В приводимом наблюдении уровни этих параметров через 6 месяцев после оперативного лечения оказались в пределах нормальных значений.

Следует отметить, что применение всего комплекса современных методов обследования (УЗИ, КТ, Эндо УЗИ, ФГДС, цитологическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследования) дали возможность установить правильный диагноз и определить адекватную лечебную тактику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 24.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Корсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ижевск, 2009. – С.69-71.
2. Albores-Saavedra J., Batich K., Hossain S., et al. Carcinoid tumors and small cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from SEER program // Ann. Diagn. Pathol. – 2009. – Vol. 13. – P.378-383.
3. Bosman E., Carneiro F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System – Lyon: IARC, 2010.
4. Klimstra D., Modlin I., Cappola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading and Staging Systems // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. №6. – P.707-712.
5. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol. 18. – P.1-16.
6. Meitra A., Krueger J., Tascilar M., et al. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2000. – Vol. 24. – P.1501-1510.
7. Modlin I., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P.813-829.
8. Yao J., Hassan M., Phan A., et al. One hundred years after „carcinoid,“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.3063-3072.

REFERENCES

1. Gurevich L.E., Kazantsev I.A. Korsakov N.A. Problems and achievements in modern morphological diagnosis of neuroendocrine tumors: our own experience // Sovremenie aspekti hyrugicheskoi endocrinologii. – Izhevsk, 2009. – P.69-71. (in Russian)
2. Albores-Saavedra J., Batich K., Hossain S., et al. Carcinoid tumors and small cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from SEER program // Ann. Diagn. Pathol. – 2009. – Vol. 13. – P.378-383.
3. Bosman E., Carneiro F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System – Lyon: IARC, 2010.
4. Klimstra D., Modlin I., Cappola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading and Staging Systems // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. №6. – P.707-712.
5. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol. 18. – P.1-16.
6. Meitra A., Krueger J., Tascilar M., et al. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2000. – Vol. 24. – P.1501-1510.
7. Modlin I., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P.813-829.
8. Yao J., Hassan M., Phan A., et al. One hundred years after „carcinoid,“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.3063-3072.

Информация об авторах:

Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГМУ, заведующий кафедрой онкологии ИГМАПО;

Маточкин Виталий Викторович – ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии.

Information About the Authors:

Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, professor of department of the general surgery with an urology course IGMU; Beloborodov Vladimir Anatolyavich, MD, PhD, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course IGMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Batoroyev Yury Klimentyevich – MD, assistant to department of oncology of IGMAPO, Dvornichenko Victoria Vladimirovna – MD, professor, department of oncology and radiation therapy of IGMU, managing department of oncology of IGMAPO; Matochkin Vitaliy Viktorovich – the assistant to department of oncology and radiation.

© ПЛЕХАНОВ А.Н., ШАБАТИНА О.А. – 2015
УДК 616-002.44-08

ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЯ «КВОТЛАН» НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ПРИРОДЫ

Александр Николаевич Плеханов^{1,2}, Олеся Алексеевна Шабатина¹

(¹Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошкин, медицинский институт, директор – д.м.н., проф. В.Е. Хитрихеев; ²Отделенческая клиническая больница ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД», Улан-Удэ, гл. врач – д.м.н., проф. А.Н. Плеханов)

Резюме. В данной статье дана сравнительная оценка лекарственных препаратов в лечении трофических язв при хронической венозной недостаточности. В частности раскрыты фармакотерапевтические эффекты геля «квотлан». С помощью специальных методов исследования доказан антибактериальный, антиоксидантный, противовоспалительный эффекты геля «квотлан» в лечении данной патологии. Кроме того, гель обладает выраженным регенерирующим и ранозаживляющим свойствами по сравнению с препаратами сравнения. Отдалённые результаты показывают низкую частоту рецидива заболевания после проведённого курса комплексного лечения венозных трофических язв с использованием геля «квотлан». Рецидив трофической язвы у больных основной группы отмечен в 3 (19%) случаях. У пациентов контрольной группы один рецидив заболевания наблюдался у 8 (53%), а в контрольной группе 2 – у 7 (58%) больных. Препараты актовегин и солкосерил также обладают указанными свойствами, но выражены в меньшей степени.

Ключевые слова: трофические язвы, болезни вен, диагностика, лечение.

EVALUATION OF PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECT OF GEL «KVOTLAN» ON THE HEALING OF TROPHIC ULCERS OF VENOUS NATURE

A.N. Plekhanov^{1,2}, O.A. Shabatina¹

(¹Buryat State University, Ulan-Ude, Russia; ²Railways hospital at the station of Ulan-Ude, Russia)

Summary. In the given article the comparative estimation of medical products used in the treatment of trophic ulcers in chronic venous insufficiency is presented. In particular the pharmacotherapeutic effects of gel «Kvotlan» are shown. By means of special methods of research it has been established antibacterial, antioxidant, antiinflammatory effects of gel «kvotlan» in the treatment of the given pathology. Besides, gel has expressed recycling and wound-healing properties in comparison with comparison preparations. The remote results show low frequency of relapse of disease after the course of complex treatment of venous trophic ulcers with gel «kvotlan». Trophic ulcer relapse in the study group was noted in 3 (19%) cases. In the patients of the control group relapse of disease was observed in 8 (53%), while in the control group 2 – in 7 (58%) patients. The preparations Actovegin and Solcoseryl also have the same properties, but expressed to a lesser degree.

Key words: trophic ulcers, diseases of veins, diagnostics, treatment.

Трофические язвы венозной этиологии представляют собой дефект кожи и подлежащих тканей медиальной поверхности голени, возникающий вследствие нарушения венозного оттока. Проблема трофических язв, обусловленная хронической венозной недостаточностью, несмотря на многовековую историю, не только не утратила своего значения, но и напротив, актуальность её в современной медицине неуклонно возрастает. В настоящее время в мире от 600 тыс. до 2 млн. людей страдают хроническими трофическими язвами. Распространённость венозных трофических язв среди взрослого населения России составляет 1-3%, при этом средний возраст пациента – около 65 лет [3]. В среднем, по данным различных источников трофические язвы венозной этиологии составляют более 70% от всех язв нижних конечностей [5]. Согласно монографии В.С. Савельева, 59% всех трофических язв обусловлены заболеванием вен [2].

Венозные трофические язвы представляют собой большую медико-социальную проблему. Только 50% всех трофических язв венозной этиологии заживают в течение ближайших 4 месяцев. 20% остаётся открытыми на протяжении 2 лет, а 8% не заживают при 5-летнем наблюдении. Кроме того, даже в случае закрытия трофических язв частота рецидивов остаётся на уровне 6-15% [6]. Такие трофические язвы приводят к снижению качества жизни пациентов и являются причиной длительной утери трудоспособности и инвалид-

ности [4].

Традиционные методы лечения трофических язв венозной этиологии направлены на основные звенья патогенеза хронической венозной недостаточности – венозной гипертензии, которая приводит к нарушениям микроциркуляции в тканях, её гипоксии и нарушениям трофики. Наиболее сложным моментом в лечении больных с хронической венозной недостаточностью, осложнённой трофическими язвами, является очищение язвы и стимулирование репаративных процессов в тканях. Такой язвенный процесс характеризуется торпидностью течения со склонностью к рецидивам.

Местное лечение венозных трофических язв с помощью различных лекарственных средств или раневых покрытий является основным ключевым этапом лечения. Подход к местному лечению не является строго определённым правилом, а скорее эволюционирующей концепцией и постоянно претерпевает изменения с накоплением опыта и появлением новых раневых средств. Широкое распространение получил принцип TIME (tissue, infection, moisture, edge), предложенный International Wound Bed Preparation Advisory Board [7]. Эта схема предоставляет каждому доктору универсальный «каркас лечения».

Особое внимание следует уделять местному применению антибактериальных препаратов у больных с венозными трофическими язвами. Неконтролируемое их применение при-

водит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов, удлинению воспалительного процесса и снижению иммунных сил организма, замедлению процесса регенерации и переход в хроническое течение заболевания. Доказано, что длительное применение таких антисептиков как мирамистин, перекись водорода, хлоргексидин и других оказывает цитотоксическое действие на грануляционную ткань и угнетает пролиферацию, способствует развитию контактного дерматита.

У больных с выявленным патологическим венозным рефлюксом должен ставиться вопрос о его хирургическом устранении [1]. Для ускорения заживления трофических дефектов используются пневмокомпрессии, миостимуляции, кожные пластики, методы ультразвуковой кавитации и NO-терапии, ЛФК. Однако продолжается поиск новых лекарственных средств, стимулирующих регенерацию тканей, заживление трофических язв и не вызывающих побочных эффектов.

Уже доказана реальная эффективность и ускорение заживления венозных трофических язв при использовании современных раневых покрытий, создающих и поддерживающих в ране оптимальные условия для аутолиза и регенерации условия, близкие к физиологическим. В этой связи заслуживает внимания и пристального изучения возможностей применения в практике гидрогелей, альгинатов, гидроколлоидов и т.д.

Цель работы: оценка фармакотерапевтической эффективности геля «Квотлан» в лечении длительно незаживающих трофических язв венозной этиологии.

Материалы и методы

Основную группу больных составили 32 пациента с венозными язвами, находившихся на амбулаторном лечении, которым в комплекс лечения включали препарат «Квотлан». Среди них было 12 (37,5%) мужчин и 20 (62,5%) женщин. Возраст больных варьировал от 32 до 69 лет.

«Квотлан» содержит следующие ингредиенты: глицерин, гликолан, триэтиленгликоль, этиларбитол, цетилапиридиний хлорид моногидрат, полиэтиленоксид. Препарат применяли в виде геля в сочетании с марлевой салфеткой один раз в сутки, нанося на язвенную раневую поверхность. Курс лечения составлял 21 день.

В контрольную группу сравнения (КГ 1) вошли 22 пациента, которым в комплексном лечении местно применяли мазь солкосерил (Solcoseryl ointment). Среди них было 8 (36,3%) мужчин и 14 (63,6%) женщин. Возраст больных варьировал от 39 лет до 73 лет.

Ключевым действующим веществом мази солкосерил является стандартизированный биологически и химически депротенизированный диализат, получаемый из крови здоровых молочных телят, 2,07 мг/г. Он, в свою очередь, содержит совокупность компонентов сыворотки крови и клеточной массы, которые стимулируют процессы регенерации в коже: цетиловый спирт, холестерол, белый вазелин, консерванты: метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилпарагидроксибензоат (E216). Ранее было установлено, что солкосерил улучшает поглощение и транспорт кислорода и глюкозы при гипоксии (недостаточном снабжении ткани кислородом или нарушении его усвоения). Солкосерил мазь нормализует сниженный энергетический обмен веществ в клетках и поддерживает жизнеспособность тканей в условиях гипоксии и дефицита питания. Ускоряет восстановление обратимо поврежденных тканей, транспорт и утилизацию глюкозы и кислорода. Препарат стимулирует ангиогенез (образование новых сосудов), способствует ревазуляризации (восстановлению кровотока) ишемизированных тканей, ускоряет реэпителизацию и закрытие раны. Мазь наносили на поврежденную поверхность 2 раза в день. Курс лечения составлял 21 день.

Контрольную группу 2 (КГ 2) составили 27 пациентов, которым в комплекс лечения включали местное применение геля актовегин. Среди них было 12 (44,4%) мужчин и 15 (55,5%) женщин. Возраст больных варьировал от 34 до 69 лет.

Основным компонентом препарата является депротенизированный гемодериват из крови телят. Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия, пропиленгликоль, кальция лактат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидрокси-

бензоат, вода очищенная. Актовегин вызывает увеличение клеточного энергетического метаболизма. Его активность подтверждается увеличением потребления и повышением утилизации глюкозы и кислорода клетками. Эти два эффекта сопряжены, они вызывают увеличение метаболизма АТФ и, следовательно, повышают энергетический обмен. Результатом этого является стимулирование и ускорение процесса заживления, характеризующегося повышенным потреблением энергии.

Для очищения язвенных поверхностей наносили толстый слой геля и закрывали компрессом марлевой повязкой, пропитанной мазью. Повязку меняли один раз в сутки. Курс лечения составлял 21 день.

Группы больных были репрезентативны по площади и глубине трофических язв, выраженности перифокального воспаления, показателям расстройств кровообращения в венах нижних конечностей. Площадь язвенного дефекта составила 5,8 до 20,45 см². Длительность язвенного анамнеза составила от 3 месяцев до 10 лет. У 41 (50,6%) из 81 пациентов язва имела рецидивирующее течение. В 52 (64,1%) наблюдениях язвы были осложнены варикозной болезнью нижних конечностей, в остальных 29 (35,8%) – следствием посттромбофлебитического синдрома.

Во всех случаях язвы располагались на медиальной поверхности нижней и средней трети голени. На момент начала лечения у всех пациентов язвенный дефект характеризовался наличием фибриновых и фибринозно-гнояных осложнений с явлениями перифокального воспаления с отсутствием грануляций и эпителизации.

При поступлении всем больным производилось комплексное обследование: помимо общеклинического мониторинга, выполнялось ультразвуковое доплеровское сканирование (оценивалась компенсация венозного оттока, состояние микроциркуляции тканей), бактериоскопическое исследование (оценивалась бактериальная контаминация раневой поверхности, выраженность перифокального воспаления), исследовалась антиоксидантная активность крови (определялось содержание продуктов перекисного окисления липидов), а также оценивалась динамика площади заживления трофических язв. Динамику клинического заживления трофических язв производили 1 раз в 7 дней в течение 21 суток.

Критериями включения в исследование были пациенты обоюбого пола в возрасте от 18 до 75 лет, находившиеся на амбулаторном лечении и имевшие трофические язвы голени одной или обеих нижних конечностей диаметром от 5,0 до 21,0 см², давностью не менее 3 месяцев.

Критериями исключения были пациенты в общем тяжелом соматическом состоянии, которые не могли соблюдать рекомендации врача, а также наличие у пациентов сахарного диабета, облитерирующих заболеваний нижних конечностей, онкологических и других социально значимых заболеваний.

Все участники исследования подписывали форму добровольного информированного согласия, само исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Отделенческой клинической больницы ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД».

В комплекс лечения включали также уже зарекомендованные методы лечения в виде местного воздействия на язву окисью азота, этапных некрэктоми, комплекса консервативных мероприятий (компрессионная терапия, лечебно-охранительный режим, с преимущественным пребыванием в горизонтальном положении и с элементами постурального дренажа для пораженной конечности, антибактериальная терапия, поливитамины, детралекс в стандартной суточной дозировке (1000 мг), пентоксифиллин (суточная доза 1200 мг), нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и др.), иммуномодулирующая терапия.

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistics v. 6 (StatSoft, USA, 1999). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенное гистологическое исследование трофических язв при традиционном лечении показало, что заживле-

ние длительно незаживающих трофических язв характеризовалось образованием неполноценной грануляционной ткани с расстройствами микроциркуляции, отёком, хронической воспалительной инфильтрацией и гнойно-некротическими изменениями тканей, раневой инфекцией. Применение геля «Квотлан» в виде раневого покрытия стимулировало макрофагальную реакцию, усиливало пролиферацию фибробластов и эпителия, уменьшало степень бактериальной контаминации трофической язвы.

Очищение язв от наличия фибрина достигалось к 15,2 суткам от начала лечения (в группе сравнения 1 – к 18,1, в группе сравнения 2 – к 19 суткам).

Эпителизация ткани появлялась к 10,2 суткам в основной группе и к 12,5 и 11,8 суткам соответственно в КГ 1 и КГ 2. Окончательное заживление трофических язв произошло к 21 суткам в основной группе больных, к 28 суткам в КГ 1 и к 26 суткам в КГ 2.

При исследовании антиоксидантной активности, было отмечено, что во всех 3-х группах больных концентрация малонового диальдегида и каталазы была выше нормальных показателей и составила в среднем $14,68 \pm 3,94$ мкмоль/л, активность каталазы – $1,65 \pm 0,46$ мкат/л.

В основной группе больных отмечалось значимое снижение концентрации содержания малонового диальдегида (МДА) с $15,26 \pm 2,66$ до $7,08 \pm 1,27$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В 97% случаев у больных хронической венозной недостаточностью, осложненной трофическими язвами, при терапии с применением геля «квотлан» выявлено снижение концентрации МДА в 2,07 раза к 21 суткам лечения.

В контрольной группе 1 также отмечалось значимое снижение концентрации МДА, но выраженное в меньшей степени с $14,77 \pm 2,54$ до $11,12 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$), то есть снижение исходной концентрации МДА произошло в 1,3 раза к 21 суткам лечения.

В контрольной группе 2 (пациентам, которые в комплексном лечении принимали место актовегин) концентрация малонового диальдегида также уменьшалась с $15,06 \pm 2,04$ до $9,12 \pm 1,54$ мкмоль/л ($p < 0,05$). К 21 суткам уменьшение концентрации малонового диальдегида было в 1,7 раза.

В целом имелись значимые межгрупповые различия в оценке антиоксидантной активности указанных препаратов в комплексном лечении больных с хронической венозной недостаточностью. Наиболее значимые различия с высокой степенью значимости отмечены между ОГ и КГ1и КГ2. Это свидетельствует о том, что все 3 указанных препарата обладают выраженным антиоксидантным свойством. Однако у препарата «Квотлан» оно более значимо.

Эти данные коррелируют прямой зависимостью ($r = +0,31$, $p < 0,05$) со сроками заживления трофических язв венозной этиологии.

Оценивая микробный пейзаж раневой поверхности у половины больных (49,3%) при посевах высеян Staphylococcus aureus, у 25,9% – Proteus mirabilis, в 8,1% – Pseudomonas aeruginosa, у остальных – 16,3% – разные ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В конце курса лечения у всех больных отмечена положительная динамика, выявлена непатогенная и условно патогенная

микрофлора, не превышающая критический уровень обсемененности.

Наряду с очищением раневой поверхности происходило значительное снижение болевого синдрома, а также уменьшение степени дискомфорта. Следует также отметить, что ни в одной из групп больных мы не отметили нежелательных реакций и побочных эффектов.

Отдалённые результаты лечения больных после проведенного комплексного лечения венозных трофических язв оценивали через 12 месяцев у 16 (50%) больных основной группы, у 12 (54,4%) больных КГ 1 и у 12 (44,4%) КГ 2. При оценке результатов обращали внимание на данные клинического объективного осмотра пациента, локальный статус, данные инструментальных и лабораторных методов.



Рис. 1. Частота рецидивов в группах больных.

Рецидив трофической язвы у больных основной группы отмечен в 3 (19%) случаях. У пациентов контрольной группы 1 рецидив заболевания наблюдался у 8 (53%), а в контрольной группе 2 – у 7 (58%) больных (рис. 1).

Таким образом, большой процент выздоровления после одного курса лечения и низкий процент рецидивов позволяет рекомендовать применение геля «Квотлан» в комплексной терапии трофических язв у больных хронической венозной недостаточностью. «Квотлан» обладает выраженным антибактериальным и антиоксидантным эффектами. Препараты солкосерил и актовегин обладают достаточной ранозаживляющей и регенераторной активностью, но выраженной в меньшей степени.

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: 30.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Богданец Л.И. Лечение трофических язв венозной этиологии // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. №4. – С.6-12.
2. Савельев В.С. Флебология. – М., 2001. – 565 с.
3. Учкин И.Г., Багдасарян А.Г. Современные подходы к лечению венозных трофических язв // Российский медицинский журнал. – 2012. – №4. – С.12-19.
4. Baranoski S., Ayello E. Wound Care Essentials. Practice Principles. Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – 342 p.

5. Bouza C., Munoz A., Amate J.M. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: A systematic review. Wound Repair and Regeneration. – 2005. – Vol. 13. – P.218-229.
6. Nicolaidis A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. – 2000. – 120 p.
7. Vuerstaek J.D.D., Vainas T., Wuite J. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings // J. Vasc. Surg. – 2006. – Vol. 44. – P.1029-1038.

REFERENCES

1. Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Bogdanets L.I. Treatment of venous ulcers of venous etiology // Consilium medicum. – 2000. – Vol. 2. №4. – P.6-12. (in Russian)

2. Savelyev V.S. Phlebology. – Moscow, 2001. – 565 p. (in Russian)
3. Uchkin I.G., Bagdasarian A.G. Modern approaches to

the treatment of venous trophic ulcers // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2012. – №4. – P.12-19. (in Russian)

4. Baranoski S., Ayello E. Wound Care Essentials. Practice Principles. Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – 342 p.

5. Bouza C., Munoz A., Amate J.M. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: A systematic review. Wound Repair and Regeneration. – 2005. – Vol. 13. – P.218-229.

6. Nicolaidis A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. – 2000. – 120 p.

7. Vuerstaek J.D.D., Vainas T., Wuite J. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings // J. Vasc. Surg. – 2006. – Vol. 44. – P.1029-1038.

Информация об авторах:

Плеханов Александр Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского института Бурятского государственного университета, главный врач Отделенческой клинической больницы на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД», 670001, г.Улан-Удэ, ул. Комсомольская 16, тел./факс 8(3012) 283503, e-mail: plehanov.a@mail.ru; Шабатина Олеся Алексеевна – аспирант кафедры факультетской хирургии медицинского института Бурятского государственного университета, e-mail: olesya.shabatina@mail.ru

Information About the Authors:

Alexander Plekhanov – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery Medical Institute of the Buryat State University, chief physician at the Clinical Hospital Art. Ulan-Ude JSC "Russian Railways" 670001, Ulan-Ude, ul. Komsomolskaya 1b, tel. / Fax: 8 (3012) 283503, e-mail: plehanov.a@mail.ru; Shabatina Olesya A. – postgraduate student of the Department of Surgery Medical Institute of the Buryat State University, e-mail: olesya.shabatina@mail.ru

© ЗЛОБИНА Т.И., КАЗАНЦЕВА Н.Ю. – 2015

УДК: 616.5-002.525

ТРУДНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Тамара Исаевна Злобина¹, Наталья Юрьевна Казанцева²

(¹Иркутская городская клиническая больница №1, гл. врач – Л.А. Павлюк; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Системная красная волчанка (СКВ), системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся хроническим аутоиммунным воспалением. В основе заболевания лежат многообразные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, что вызывает разнообразие клинических проявлений СКВ. Гетерогенность СКВ – это причина трудной и часто запоздалой диагностики заболевания. Описан случай поздней и сложной диагностики СКВ, когда диагноз был поставлен через 15 лет от начала заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; диагностические критерии; варианты течения; инновационная терапия.

DIFFICULT DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

T.I. Zlobina¹, N.Yu. Kazantseva²

(¹Irkutsk City Clinical Hospital №1; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Systemic lupus erythematosus (SLE), a systemic disease of connective tissue is characterized by chronic autoimmune inflammation. The disorder is based on multiple violations of congenital and acquired immunity, which causes a variety of clinical manifestations of SLE. The heterogeneity of SLE is a cause of difficult and often delayed diagnosis of the disease. The case of later and difficult diagnosis of SLE is described, when the diagnosis was put in 15 years from the onset of the disease.

Key words: systemic lupus erythematosus; diagnostic criteria; course options; innovative therapy.

Системная красная волчанка (СКВ) – это наиболее тяжелое системное заболевание соединительной ткани, поражающее практически все органы и системы организма (СКВ). Заболевание характеризуется хроническим аутоиммунным воспалением, возникающим вследствие нарушения гуморального и клеточного иммунитета, что приводит к синтезу аутоантител к широкому спектру ядерных аутоантигенов [3,4]. Аутоиммунное воспаление обусловлено взаимодействием генетических и внешне средовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета [6]. Многообразие нарушений иммунитета характеризует гетерогенность СКВ, что проявляется чрезвычайным разнообразием клинических проявлений, разными вариантами дебюта и течения болезни. Эту многоликую болезнь не зря называют «болезнью-хамелеоном», «великим имитатором», что существенно затрудняет диагностику, особенно на начальных этапах. Диагностика СКВ часто запаздывает. Иногда от появления первых симптомов до установления диагноза проходит от 3-х до 10 лет. Не всегда вовремя ставят правильный диагноз и ревматологи.

СКВ начинается с одного или нескольких симптомов: неясной лихорадки, похудения, анемии, суставного синдрома, поражения кожи, синдрома Рейно, синдром Верльгофа, синдром Шегрена, гематологических нарушений: тромбоцитопении, анемии, лейкопении, серозитов, почечной патологии, неврологических нарушений, рецидивирующего тромбоза [1,7,9].

Большое значение в диагностике СКВ придают возрасту начала болезни. Как правило, СКВ – болезнь молодых женщин. Пик заболеваемости приходится на репродуктивный возраст (20-40 лет), женщины болеют чаще, соотношение женщин и мужчин 6-10: 1 [5,10].

Диагностика СКВ опирается на специфические клинические проявления и лабораторные нарушения, входящие в диагностические критерии Американский коллегии ревматологов (АКР). Эти критерии не всегда способствуют ранней диагностике. Согласно предложенным новым критериям СКВ 2012 г., для верификации достоверного диагноза достаточно 1 клинического и 1 лабораторного признака [1,2].

Представляем наблюдение сложной и трудной диагностики СКВ.

Ф.О.В., 53 г. впервые обратилась к ревматологу в январе 2014 г. по поводу болей в суставах. При осмотре: умеренно выраженные артриты проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей, припухлость лучезапястного сустава, синовит в левом коленном суставе, теносиновит в области правого запястья, немногочисленная петехиальная сыпь на голених, СОЭ 48 мм/час и критическая тромбоцитопения (тромбоцитов $5 \times 10^9/\text{л}$). Больная экс-

тренно консультируется гематологом и с диагнозом острая тромбоцитопеническая пурпура госпитализируется в гематологическое отделение Иркутской областной клинической больницы: после проведенных 2 курсов пульс-терапии дексаметазоном и преднизолоном 60 мг/сут. тромбоциты повысились до $111 \times 10^9/\text{л}$. При обследовании выявлены высокие титры антител к двуспиральной ДНК, АНФ, РФ (+), Анти-МСV (+), аФЛ (ВА и аКЛ кл. IgG и IgM). Учитывая суставной синдром и иммунологические нарушения, больная госпитализируется в ревматологическое отделение ИГКБ № 1, где у больной возникает повторный тромбоцитопенический криз (тромбоциты $3 \times 10^9/\text{л}$): проводится 5 пульс-терапий метилпреднизолоном, 5 в/в введений иммуноглобулина, внутрь преднизолон 60 мг/сут. На гематологических показателях: Эр $3,81 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 94 г/л, тромбоциты $15 \times 10^9/\text{л}$, – больная выписывается с диагнозом: острая тромбоцитопеническая пурпура. Через 2 недели у больной возникает флеботромбоз подвздошно-бедренного, подколенного, большеберцового сегментов слева и справа, по поводу чего она экстренно поступает в отделение хирургии сосудов ИГКБ № 1, где проводится антикоагулянтная, вазоактивная терапия и отменяется преднизолон. У больной возникает лихорадка 39-40°C, «неясного генеза», продолжающаяся неделю. На рентгенографии грудной клетки изменений в легких нет, проведена КТ грудной клетки: данных за ТЭЛА не выявлено, найденные изменения на КТ трактовались как 2-сторонняя полисегментарная пневмония. Больная переводится в терапевтическое отделение. На фоне лечения антибиотиками (меропенем, имипенем+циластатин в/в), переливания свежезамороженной плазмы, эритроцитной взвеси, тромбобоконцентрата – у больной развивается 2-сторонний экссудативный плеврит, дыхательная недостаточность I ст., впервые выявляется сахарный диабет. Тромбоциты падают до критических значений (0-единичные клетки), нарастает анемия (Нв 79 г/л, Эр. $2,96 \times 10^{12}/\text{л}$), появляется лейкопения ($2,7 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения (лимфоциты 16%), СОЭ сохраняется на высоких значениях (47-66 мм/ч).

Таблица 1

Результаты общих анализов крови за май-июль 2014 г.

| Дата | Эр | НВ | L | э | п | с | л | м | тр | СОЭ |
|-------|------|----|-----|---|----|----|----|---|----|-----|
| 27.05 | 4,38 | 97 | 8,0 | 0 | 1 | 63 | 26 | 6 | 39 | 62 |
| 03.06 | 3,44 | 78 | 4,2 | 0 | 1 | 72 | 21 | 6 | 52 | 60 |
| 19.06 | 3,12 | 74 | 6,6 | 1 | 1 | 78 | 14 | 6 | 6 | 66 |
| 28.06 | 3,53 | 86 | 3,5 | 4 | 14 | 47 | 27 | 8 | 2 | 56 |
| 02.07 | 3,19 | 83 | 3,8 | 0 | 8 | 69 | 16 | 6 | 2 | 47 |

При выписке из терапевтического отделения, больная направляется к гематологу и повторно госпитализируется в гематологическое отделение Областной клинической больницы, где возобновляется лечение преднизолоном 30 мг/сут., вводится ромипластин, продолжается введение эноксипарина 40 мг/сут. На этой терапии повышаются гемоглобин с 82 до 94 г/л, тромбоциты – с 1 до $24 \times 10^9/\text{л}$.

Связывая сосудистый тромбоз с наличием аФЛ, гематологи ставят диагноз «Первичный АФС», которым объясняют тромбоцитопению и анемию, и выписывают больную под наблюдение ревматолога.

В августе 2014 г. больная повторно осматривается ревматологом поликлиники. При осмотре: на ногах грубое Livedo reticularis, единичные геморрагические петехии на ногах, капилляриты ладоней, со стороны суставов остался только небольшой синовит в левом коленном суставе, со стороны лёгких жесткое дыхание, со стороны сердца шумов и нарушения ритма нет, тоны приглушены, пульс 79/мин., АД 130/80 мм рт.ст., печень, селезёнка, периферические лимфатические узлы не увеличены.

Суммируя такие симптомы, как суставной синдром, иммунологические, гематологические нарушения, АНФ, – эти 4 признака по критериям АКР – основание для достоверного диагноза СКВ [1]. По последним критериям диагностики СКВ 2012 г., для верификации достоверного диагноза достаточно присутствие 1 клинического и 1 лабораторного признака [7]. Следовательно, больной обоснованно выставляется диагноз СКВ со вторичным АФС и проводится в динамике повторное ревматологическое обследование, которое снова подтверждает этот диагноз (АТ к ds – ДНК 103,90 МЕ/мл ($N < 25$), аКЛ кл Ig G > 100 Ед/мл ($N < 10$), Л $7,3 \times 10^9/\text{л}$, Эр. $3,47 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 94 г/л, Тр. $120 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 52 мм/ч).

Таким образом, больной в 53 г. впервые выставляется диагноз СКВ.

Спрашивается, дебют ли это СКВ в 53 года? Ведь известно, что СКВ – болезнь молодых женщин (20-40 лет), хотя и может встречаться в детском и пожилом возрасте [5]. Дополнительно уточняя анамнез и анализируя амбулаторную карту, выясняется, что в 1999 г., в 37-летнем возрасте, у больной наблюдался кратковременный артрит мелких суставов кистей, артриты лучезапястных суставов, СОЭ 20 мм/ч, через 2 месяца наблюдалась неясная лихорадка до 38°C, находилась на листе нетрудоспособности с диагнозом ОРВИ (без катаральных явлений). До 2005 г. постоянно отмечала недомогание, слабость, периодически артралгии в поликлинику не обращалась, работала. В 2005г., через 6 лет от начала суставного синдрома (больной 43 г.), возникает приступ кратковременной потери сознания и падения АД. При обследовании в приемном отделении ИГКБ № 1, куда она поступает по скорой помощи, дается заключение: синкопальное состояние на фоне снижения АД, рекомендуется неврологическое обследование в поликлинике. При обследовании в поликлинике выявляется инфарктоподобная ЭКГ: «исключить рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка». Повторная ЭКГ без динамики, с прежним заключением: «рубцовые поля». Если связать ЭКГ с клиникой (падение АД, синкопальное состояние), выходит, что в 43 г., у больной был эпизод «острого нарушения коронарного кровообращения», что не было верифицировано как инфаркт миокарда, больная перенесла его на ногах. Последующие 5 лет записей в амбулаторной карте нет, возможно, с 2005 до 2010 г. у больной было относительное благополучие. В 2010 г., через 5 лет после первого инфаркта миокарда, у больной возникают ангинозные боли в сердце (боли в левой половине грудной клетки, левом плече, слабость, АД 160/100 мм рт.ст., температура 37,5°C, СОЭ 48 мм/ч, Л $7,8 \times 10^9/\text{л}$, Нв 126 г/л, в моче протеинурия 0,240 г/л), выставляется диагноз: вертеброгенная торакалгия, хронический пиелонефрит. ЭКГ, выполненная через 2 недели, показывает нарушение коронарного кровообращения передне-боковых отделов левого желудочка. Больная госпитализируется в кардиологическое отделение, где лечится с диагнозом: передне-боковой инфаркт миокарда с Q. Во время лечения в кардиологическом отделении остались незамеченными: высокая СОЭ 50 мм/час, анемия (Эр $3,67 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 99 г/л), в моче – следовая протеинурия и эритроцигурия (Эр 8-10 в п/з, лейкоциты – ед. п/з), а так же то, что в молодом возрасте, у женщины – 2 инфаркта миокарда (в 43 г. и в 48 л.).

Через год после перенесенного инфаркта, в 2011 г. больной проводится операция аорто-коронарного шунтирования. После операции у больной развивается выраженная мышечная слабость: на фоне обичего недомогания «не могла ходить», «не ходили ноги», «не могла передвигать ноги», без помощи рук не могла «встать с унитаза, со стула», «в автобус и по лестнице поднималась только с помощью рук», «сильно выпадали волосы». В это время больная наблюдается у кардиолога, который при каждом посещении больной в амбулаторной карте оставляет запись: у больной «выраженная слабость», «затруднение в реабилитации в плане расширения режима». В анализах крови почти постоянно увеличение СОЭ до 30-27 мм/ч и умеренная анемия (Нв 100-96 г/л, Эр. 3,82-3,48 $\times 10^{12}/\text{л}$), постепенно появляется тенденция к тромбоцитопении ($166-111 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопении ($3,6 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 2

Результаты общего анализа крови после операции (2010-2013 гг.)

| ОАК | Эр | Нв | Л | Тр | л/ф | СОЭ |
|-----------------|-------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
| 12.11.10 | 3,82 | 111 | 4,4 | 199 | НД | 30 |
| 30.11.10 | 3,48 | 100 | 4,5 | 201 | НД | 17 |
| 11.01.11 | 4,3 | 115 | 5,3 | 201 | НД | 27 |
| 18.05.11 | 3,99 | 100 | 4,9 | 166 | НД | 7 |
| 18.10.11 | 4,28 | 96 | 3,6 | 111 | НД | 18 |
| 08.11.11 | 4,4 | 109 | 4,3 | 138 | НД | 9 |
| 27.03.12 | 4,2 | 114 | 4,5 | 124 | НД | 26 |
| 13.11.12 | 3,67 | 111 | 4,0 | НД | НД | 7 |
| 30.11.12 | 5,3 | 157 | 6,0 | 134 | 26 | 13 |
| 11.12.13 | 4,6 | 115 | 4,9 | 16 | НД | 32 |
| 17.01.14 | 3,68 | 102 | 5,7 | 5 | 19 | 48 |

Примечание: НД – нет данных.

Учитывая, что операция АКШ прошла успешно, без осложнений, такая выраженная мышечная слабость при постоянно увеличенной СОЭ и хронической анемии может быть объяснена развитием полимиозитного синдрома.

К концу декабря 2013 г. возникает артрит суставов кистей, коленных суставов, тромбоциты снижаются до $16 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 32 мм/ч. Через месяц, в январе 2014 г. развивается тромбоцитопенический криз (Тр. $5 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 48 мм/ч и через 3 месяца, в мае 2014 г. происходит сосудистый тромбоз нижних конечностей.

Ретроспективно анализируя вышеизложенное, напрашивается вывод: заболевание у больной началось не в 2014 г., когда ей было 53 г., а в 1999 г., в возрасте 37 лет, с непродолжительного артрита суставов кистей, увеличенного СОЭ и эпизода непродолжительной лихорадки. Далее имело место волнообразное течение болезни с ремиссиями. В 2005 и в 2010 гг. – повторные острые нарушения коронарного кровообращения, что было, очевидно, проявлением антифосфолипидного синдрома и васкулита венечных артерий (молодой возраст, воспалительные изменения крови) [1]. С 2010 г. постоянно увеличен СОЭ и хроническая анемия, периодически лейкопения, лимфопения, появляется тенденция к тромбоцитопении. После операции аорто-коронарного шунтирования с 2011 г. нарастает активность заболевания: развиваются явления полимиозита, диффузной алопеции, нарастают гематологические нарушения, в конце 2013 г. рецидивирует артрит, в январе 2014 г. развивается тромбоцитопенический криз, в мае 2014 г. – массивный флботромбоз нижних конечностей. Лечение глюкокортикоидами (ГК) приводит к повышению тромбоцитов. После необоснованной отмены ГК в хирургии сосудов возникает лихорадка, 2-сторонняя полисегментарная пневмония, 2-сторонний экссудативный плеврит, панцицитопения. Возвращение к ГК оказывает быстрый положительный эффект.

С учетом всех анамнестических и объективных данных диагноз СКВ можно сформулировать так: СКВ, хроническое течение, акт 2-3 ст., суставной синдром (рецидивирующие артриты); лихорадка; полимиозитный синдром (в анамнезе); антифосфолипидный синдром (Livedo reticularis, 2005, 2010 – инфаркты миокарда, 2014 – венозный тромбоз сосудов нижних конечностей); кожный синдром: ладонные и подошвенные капилляриты, диффузная алопеция (в анамнезе); поражение легких (2-сторонний экссудативный плеврит, 2-сторонняя полисегментарная пневмония); гематологические нарушения: (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, лимфопения); иммунологические нарушения: АТ к ds-ДНК, АНФ, аФЛ (ВА+аКЛ).

Кроме того, из амбулаторной карты и выписок из историй болезней у больной отмечается периодическая протеинурия (2010 г. – белок 0,240 г/л, преобладание в моче эритроцитов над лейкоцитами, в ноябре 2014 г. – протеинурия 0,568 г/л, эритроцитурия 6-8 в п/з, лейкоцитурия 8-10 в п/з, высокий креатинин 238-179-135,6, в декабре 2014 г. суточная протеинурия 0,4 г/л – все это не позволяет исключить волчаночный нефрит с минимальным мочевым синдромом) [4].

Диагноз СКВ установлен у больной через 15 лет от начала заболевания. Причиной поздней диагностики явилось моносимптомное течение болезни в дебюте, ремиссии заболевания, продолжительное наблюдение только у терапевтов и кардиологов, которые не придали значения увеличению СОЭ, хронической анемии, мышечной слабости и молодому возрасту повторных инфарктов миокарда у женщины.

Только артрит, даже не тромбоцитопения, явился отправной точкой для направления на консультацию к ревматологу.

Дальнейшее наблюдение за больной указывает на продолжающую активность СКВ: нестабильные показатели гемоглобина, лимфоцитов, тромбоцитов. Наблюдался приступ слабости, головокружения, снижения АД, температура до 40°C в течение 4-х дней наблюдалась в ревматологическом отделении: на рентгенографии грудной клетки – лёгкие без очаговых и инфильтративных теней, тромбоциты $10-18 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 25 мм/ч.

Таблица 3

Результаты общих анализов крови за октябрь-декабрь 2014 г.

| ОАК | Эр | Нв | Л | Тр | п | с | э | м | л/ф | СОЭ |
|-------|------|-----|------|-----|----|----|----|----|-----|-----|
| 27.10 | 3,4 | 101 | 4,5 | 74 | 12 | 78 | НД | 1 | 9 | 25 |
| 05.11 | 4,11 | 92 | 9,6 | 93 | 8 | 71 | 1 | 5 | 15 | 42 |
| 10.11 | 4,04 | 83 | 6,9 | 152 | НД | НД | НД | НД | НД | НД |
| 25.11 | 3,59 | 90 | 7,8 | 75 | 1 | 59 | 1 | 6 | 32 | 23 |
| 30.11 | 5,3 | 157 | 6,0 | 134 | 2 | 66 | 1 | 5 | 26 | 13 |
| 08.12 | 3,87 | 84 | 10,1 | 119 | 2 | 67 | 1 | 8 | 22 | 32 |

Примечание: НД – нет данных.

В декабре 2014 г. больная по направлению кардиолога лечится в дневном стационаре поликлиники. После выписки из дневного стационара остается анемия и тромбоцитопения (15.01.2015 г. Нв 84 г/л, тр $119 \times 10^9/\text{л}$), т.е. сохраняется активность СКВ, продолжается лечение преднизолоном 25 мг/сут., гидроксихлорохином и варфарином. При этом отмечается плохая переносимость ГК: выраженный «кушингоид», ожирение, быстро развившийся сахарный диабет, что побуждает к снижению преднизолона. Однако, нестабильное течение и сохраняющаяся активность болезни с тромбоцитопеническими кризисами вызывают опасность обострения СКВ при снижении дозы ГК.

Таким образом, до настоящего времени в практике врачей встречаются ситуации трудной диагностики СКВ. Это требует внимания и осторожности в отношении данной патологии среди специалистов первичного звена, а также смежных направлений (кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых хирургов и др.). Сложности возникают и при назначении терапии больным, особенно в связи с появлением побочных эффектов. Выход из терапевтических проблем возможен – присоединить к стандартной терапии инновационное высокотехнологичное лечение – белимуаб (человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, блокирующее BlyS, В-клеточную гиперактивность и синтез аутоантител) [3,6], что могло бы позволить снизить или отменить ГК, не вызывая обострения заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 20.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калягин А.Н., Злобина Т.И., Антипова О.В. Медицинская экспертиза больных с системной красной волчанкой // Заместитель главного врача. – 2015. – №7. – С.36-46.
2. Клюквина Н.Г. Клиническое значение лабораторных нарушений при системной красной волчанке // Современная ревматология. – 2014. – №2. – С.30-36.
3. Клюквина Н.Г. Опыт применения белимуаба у больного системной красной волчанкой // Современная ревматология. – 2013. – №2. – С.62-65.
4. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка. // Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.429-446.
5. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка // Русский медицинский журнал. – 2014. – №28. – С.2012.

6. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: возможности белимуаба // Современная ревматология. – 2014. – №4. – С.4-13.
7. Решетин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 2004. – 640 с.
8. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №3. – С.311-321.
9. Решетняк Т.М., Александрова Е.Н., Штивельбанд И.Б. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром // Современные проблемы ревматологии. – 2005. – Вып. 2. – С.135-150.
10. Трескова М.С., Злобина Т.И., Казанцева Н.Ю. Системная красная волчанка и беременность // Современные проблемы ревматологии. – 2007. – Вып. 3. – С.118-119.

REFERENCES

1. Kalyagin A.N., Zlobina T.I., Antipova O.V. Medical examination of patients with systemic lupus erythematosus // *Zanestitel Glavnogo Vracha*. – 2015. – №7. – P.36-46. (in Russian)
2. Klyukvina N.G. Clinical significance of laboratory errors in patients with systemic lupus erythematosus. // *Sovremennaya revmatologia*. – 2014. – №2. – P.30-36. (in Russian)
3. Klyukvina N.G. Experience of long-term belimumab use in patients with systemic lupus erythematosus (a case report) // *Sovremennaya revmatologia*. – 2013. – №2. – P.62-65. (in Russian)
4. Klyukvina N.G. Systemic lupus erythematosus // *Rheumatology: Clinical recommendations* / Ed. E.L. Nasonov. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – P.429-446. (in Russian)
5. Klyukvina N.G. Systemic lupus erythematosus // *Russkij Meditsinskij Zhurnal*. – 2014. – №28. – P.2012. (in Russian)
6. Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab // *Sovremennaya revmatologia*. – 2014. – №4. – P.4-13. (in Russian)
7. Sigidin J.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Diffuse connective tissue disease. – Moscow: Meditsina, 2004. – 640 p. (in Russian)
8. Nasonov E.L., Solovyev S.K. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. // *Nauchno-prakticheskaja revmatologia*. – 2014. – №3. – P.311-321. (in Russian)
9. Reshetnyak T.M., Alexandrova E.N., Shtivelband I.B., et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome // *Sovremennye problemy revmatologii*. – 2005. – Is. 2. – P.135-150. (in Russian)
10. Tresckova M.S., Zlobina T.I., Kazantseva N.Y. Systemic lupus erythematosus and pregnancy // *Sovremennye problemy revmatologii*. – 2007. – Is. 3. – P.118-119. (in Russian)

Информация об авторах:

Злобина Тамара Исаевна – врач-ревматолог, заслуженный врач Российской Федерации, e-mail: tzlobina@yandex.ru;
Казанцева Наталья Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1.

Information About the Authors:

Zlobina Tamara Isaevna – rheumatologist, Honored Doctor of the Russian Federation, e-mail: tzlobina@yandex.ru;
Kazantseva Natalia – MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1.

© КУЖЕЛИВСКИЙ И.И. – 2015
УДК: 617-089-039.57-053.2:614.2

БОЛЕЗЬ ПЕРТЕСА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЁ РЕШЕНИЯ

Иван Иванович Кужеливский

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., проф. О.С. Кобякова, кафедра детских хирургических болезней, зав. – к.м.н., доц. Г.В. Слизовский)

Резюме. Дегенеративно-дистрофические заболевания у детей занимают лидирующие позиции в структуре ортопедической патологии, а проблема лечения по-прежнему остаётся весьма острой. Несмотря на применение современных методов терапии и способов лечения, дети с осложненными и прогрессирующими формами болезни Пертеса составляют значительную часть от общего числа ортопедических больных. Первым этапом проведено экспериментальное криоорошение некротизированной головки бедренной кости после туннелизации от 1 до 10 с на лабораторных животных. В результате получен результат наиболее активной регенерации с одной стороны и оптимальной субдеструктивной дозе с другой при экспозиции 5 с. Вторым этапом проведено лечение больных в клинике, включающее выполнение туннеля в шейке бедра и последующее воздействие на очаг остеонекроза жидким азотом при температуре -196 С, для чего в выполненный туннель помещают трубку-проводник, выполненную из никелида титана, соединенную с системой подачи хладагента с экспозицией 5-7 с, после чего, трубку-проводник удаляют, рану ушивают, после снятия швов проводят реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление опороспособности конечности. С целью повышения эффективности биостимулирующей операции при болезни Пертеса нами проведено субдеструктивное охлаждение очага остеонекроза с восстановлением структуры костной ткани, что обеспечило опорную способность конечности и повысило качество жизни больных. В результате субдеструктивного воздействия на некротизированную головку бедра удалось активировать репаративные процессы в кости. Предложенная одномоментная биостимулирующая операция позволяет добиться сокращения продолжительности процедур реабилитации, сроков пребывания в стационаре, что влияет на качество жизни больных.

Ключевые слова: болезнь Пертеса, одномоментная биостимулирующая операция, остеонекроз, никелид титана.

PERTHES DISEASE: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND WAYS TO SOLVE IT

I.I. Kuzhelivskiy

(Siberian State Medical University, Tomsk, Russia)

Summary. Degenerative-dystrophic diseases in children occupy a leading position in the structure of orthopedic pathology, treatment and the problem still remains very acute. Despite the use of modern methods of treatment and methods of treatment of children with complicated and progressive forms of Perthes' disease amount to a significant portion of the total number of orthopedic patients. The first stage was experimental kryoirrigation of necrotic femoral head after tunneling from 1 to 10 sec, on laboratory animals. In the result there has been obtained the most active regeneration on the one hand, and the optimal subdestructive dose on the other upon exposure to 5 sec. The second stage was conduction of treatment including performing the tunnel in the femoral neck and the subsequent impact on the focus of osteonecrosis of liquid nitrogen at a temperature of -196 C, which is placed in the tunnel by tube-conductor made of NiTi connected with the system of refrigerating fluid supply with exposure 5-7 sec, after which the tube conductor is removed, the wound sutured, after the removal of stitches the rehabilitation activities are conducted aimed at restoring the supporting ability of the limb. In order to increase the efficiency of biostimulating operation in Perthes' disease, we conducted focus subdestructive cooling of osteonecrosis foci with the restoration of bone structure that has provided the supporting ability of the limbs and improve the quality of life of a patient. In the result of subdestructive effects on necrotic femoral head there was able to activate reparative

processes in bone. The proposed biostimulating-stage operation allows to reduce the duration of rehabilitation procedures, terms of stay in hospital, that influence the quality of life of patients.

Key words: Perthes disease, biostimulating-stage operation, osteonecrosis, nikelid titanium.

Болезни опорно-двигательной системы, приводящие к социальной дезадаптации, занимают лидирующие позиции в современном обществе. К числу наиболее распространенных и инвалидизирующих ортопедических заболеваний относится группа нозологий, сопровождающихся наличием асептического некроза костной ткани. Наиболее актуально изучение поражения головки бедренной кости, поскольку значительно влияет на качество жизни больных. Вследствие тяжести поражения каждый одиннадцатый из страдающих заболеваниями ТБС в конечном итоге становится инвалидом в то время, как при всех болезнях органов опоры и движения инвалидизируется каждый сотый [12,13]. Высокая распространенность заболеваний тазобедренного сустава у детей определяет медицинскую и социальную значимость проблемы их лечения. Болезнь Пертеса относится к одной из наиболее актуальных проблем детской ортопедии. Среди заболеваний тазобедренного сустава у детей болезнь Пертеса составляет 25-30%, а структуре ортопедической патологии – 0,17-1,9%. Мальчики болеют в 4-5 раз чаще девочек. Высокая распространенность заболевания, частое наступление инвалидности в работоспособном возрасте, потребность в длительном и дорогостоящем лечении являются основными факторами, определяющими медицинскую и социальную значимость данной патологии [7,15].

Необходимыми условиями лечения являются: предупреждение деформации головки бедра, восстановление кровообращения, стимуляция остеогенеза с последующим восстановлением функции сустава. Средняя продолжительность заболевания при консервативном лечении составляет 4 года, а процент неудовлетворительных результатов по данным некоторых авторов достигает 42%. Одной из основных причин неблагоприятных исходов, наряду с поздней диагностикой, является отсутствие эффективной разгрузки сустава и значительные микроциркуляторные нарушения головки бедра [3].

Эффективность лечения складывается из нескольких составляющих. Общепринятая патогенетически обоснованная схема состоит из аппаратной динамической разгрузки компонентов сустава, биостимуляции шеечно-эпифизарной области бедра и проведения коррекции нарушенного метаболизма. Ранняя разгрузка сустава (ограничение нагрузки, монжеточное вытяжение, ходьба с костылями или тростью) является неотъемлемой частью комплексного лечения болезни Пертеса и встречается практически у всех авторов. Одновременно с наложением дистракционной системы проводятся реабилитационные мероприятия.

Поэтому вполне объяснимо стремление детских ортопедов к выработке оптимальной и эффективной системы хирургического лечения, которая позволила бы не только уменьшить число неудовлетворительных результатов в целом, но и значительно увеличить длительность светлого промежутка до появления клинически значимых признаков коксартроза.

Способы лечения болезни Пертеса

На сегодняшний день существует множество консервативных способов лечения болезни Пертеса. Это воздействие на вегетативные ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника с помощью электрофореза зуфиллина или ганглиоблокаторов (пентамин, бензогексоний), местное воздействие магнитного поля (аппарат «Каскад»). Озокеритовые (парафиновые) аппликации, электрофорез с препаратами, содержащими йод, что ускоряет рассасывание некротической кости, диатермию, УВЧ, а в стадиях восстановления – электрофорез с хлоридом кальция и препаратами, содержащими фосфор. Электрофорез с йодидом кальция ускоряет восстановление костной ткани, а ультразвук активирует рассасывание некротической костной ткани.

Однако, наиболее современных и эффективных способов воздействия на больной сустав не так уж и много.

О.А. Баталов и И.В. Мусихина из Нижегородского государственного научно-исследовательского института травматологии и ортопедии предложили комплексный способ консервативного лечения болезни Пертеса путем разгрузки нижней конечности, лечебной физкультуры, гипербарической

оксигенации, физиолечения и медикаментозной терапии, включающий биогенные стимуляторы, витаминотерапию, гормоны и их аналоги, препараты кальция и разные биогенные препараты на всех стадиях болезни. Патентообладатели отмечают, что воздействие происходит одновременно на все стороны патологического процесса при болезни Пертеса: стимуляция регенерации костной ткани головки бедра с улучшением питания ее хрящевого покрова и процессов кальцификации, нормализуется кровообращение в проксимальном отделе бедренной кости, а также восстанавливаются за счет рефлексотерапии нарушенные вегетативные функции с оптимизацией адаптационных возможностей организма, что сокращает сроки лечения больных на 12-14 мес. [15].

Коллектив авторов из Красноярской медицинской академии во главе с И.В. Киргизовым предложил способ лечения остеонекроза головки бедренной кости, заключающийся в снижении внутрикостного давления через установленную иглу после остеопункции. Это позволяет исключить послеоперационные осложнения, улучшить кровоснабжение головки бедренной кости [4].

Оригинальный способ воздействия на кровообращение в больном суставе предложили коллеги из Алтайского государственного медицинского университета. Сущность способа состоит в наложении манжеты тонометра на бедро. Нагнетают воздух в манжете до исчезновения пульсации в дорзальной артерии стопы, после чего снижают. В течение суток выполняют до 10 повторов. Использование данного изобретения позволяет увеличить количество функционирующих артерий и усилить микроциркуляцию [6].

Коллегами из Омского научно-исследовательского института приборостроения предложен способ лечения, осуществляемый воздействием электромагнитным полем, которое образовано синусоидальным сигналом, амплитудно-модулированным низкочастотным сигналом и пульсирующим инфракрасным излучением. Время воздействия 25 мин. по две процедуры в сутки, количество процедур на курс 10-12. Способ позволяет повысить эффективность лечения болезни Пертеса у детей [11].

В литературе описаны исследования по влиянию золедроновой кислоты на остеолитические очаги костной ткани. Золедроновая кислота относится к классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным селективным действием на костную ткань. Селективное действие обусловлено высоким сродством к минерализованной костной ткани. Золедроновая кислота ингибирует резорбцию костной ткани, не оказывая при этом нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости. Трёхлетние наблюдения под руководством С.В. Юрениной и О.В. Якушевской из ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» показали положительное влияние на стремительный лизис костной ткани [2]. Исследования данного препарата при болезни Пертеса имеют несомненный интерес, но они пока поисковые и ограничиваются малыми наблюдениями, не имеющими достаточного научного обоснования.

Существуют и способы физического накожного воздействия в целях улучшения трофики пораженного сустава. К таким относится изобретение авторского коллектива под руководством М.Г. Дудина. Авторы предлагают осуществлять раннюю разгрузку, а на область головки и большого вертела воздействовать гелем фотодитазином и диодным лазером. Авторы указывают, что способ позволяет сократить сроки лечения, снизить болевой синдром, локальное воспаление, ускорить начало восстановительного процесса [5].

Выше были представлены консервативные способы воздействия на патогенез заболевания. Из оперативных способов следует рассмотреть паллиативные операции, оптимизирующие остеорепарацию в больном суставе для стимуляции разреженных костных очагов.

Боле радикальное вмешательство, выполняемое авторами из Барнаула (А.А. Осипов и соавт.), заключается в резекции очага асептического некроза головки бедренной кости с последующей субхондральной костной пластикой и заме-

шением дефекта головки бедренной кости биоконпозиционным материалом «КоллапАн-гранулы» [10]. Аналогичная методика, но с предварительной некрэтомией подразумевает введение аутогранулята из крыла подвздошной кости. Способ обеспечивает формирование пути венозного оттока из проксимального отдела пораженного бедра, нормализацию кровообращения в головке и шейке бедренной кости, усиление регенерации костного ложа головки бедра и сокращение сроков лечения [2].

В литературе описано множество способов под- и межвертельной остеотомии с последующей дистракцией с целью улучшения кровообращения в проксимальном отделе бедренной кости для лечения дегенеративно-дистрофических процессов головки и шейки бедра. Новые данные по технике операции представляют саратовские коллеги (И.А. Норкин, А.Ш. Дауров, В.Ф. Потехин и др.). Сущность способа заключается в подвертельной остеотомии на глубину кортикального слоя, в основную кость и кортикальный фрагмент вводят резбовые стержни-шпурпы и проводят неоднократную попеременную дистракцию и компрессию фрагмента перпендикулярно оси бедренной кости [9].

М.В. Фоменко с соавт. выполняют корригирующую межвертельную остеотомию бедренной кости с перемещением пояснично-подвздошной мышцы на капсулу тазобедренного сустава, резецируют ее сухожильную часть, капсулу тазобедренного сустава рассекают продольно до субкапитальной области и вшивают пояснично-подвздошную мышцу между листками капсулы, что улучшает регенерацию в эпифизе головки [14].

Ряд научных трудов посвящен туннелизации шейки бедренной кости с целью воздействия на эпифизарную часть. Ещё в 70-х годах прошлого столетия производилась туннелизация с введением в туннель надкостницы или костного аутогранулята на мышечной ножке для улучшения кровообращения в шейке, что способствовало оссификации эпифизарной зоны.

Работы И.И. Бабича и соавт. отличаются тем, что в образованный туннель, с целью стойкого блокирования венозного стока и улучшения васкуляризации эпифиза, вводят катетер, периферический конец которого оставляют под кожей после ушивания раны, ежедневно промывают его раствором гепарина на новокаиине в течение 7 дней и удаляют [1].

Следующий способ предложен коллективом авторов под руководством В.И. Шевцова из ФГБУ Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова». Способ заключается в проведении туннелизации шейки и головки бедра, формировании костного регенерата и перемещении его в направлении участка остеонекроза. Используется устройство, в котором рабочие концы стержней выполнены в виде шнека. Использование этого варианта стержней позволяет перемещать формирующийся в туннеле регенерат костной ткани из вертельной области, шейки в головку шнеком, вращающимся в костном сформированном туннеле. Способ позволяет активно влиять на репаративный процесс непосредственно в некротизирующейся головке бедра и воздействовать на патологический процесс в зависимости от его особенностей. Авторы отмечают, что добились сокращения сроков лечения путем непосредственного воздействия на костную ткань [16].

Вызывает интерес метод, предложенный коллективом авторов под руководством С.С. Беренштейна из Актыбинского государственного медицинского института. Выполняется туннелизация шейки бедра. В полученный канал вводят проводник тока (спица Киришнера). Проводник изолирован полихлорвиниловой трубкой за исключением его дистального конца (0,5-1,0 см), который непосредственно контактирует с очагом деструкции эпифиза головки бедренной кости. Проксимальный конец проводника тока выводит на боковую поверхность бедра. Электрод присоединяют к источнику постоянного электрического тока. В первые трое суток после операции к нему подводится положительный заряд батареи, а отрицательный располагается на коже в области бедра или голени. Начиная с 4-х суток, полярность меняется. Электростимуляция очага костной деструкции током отрицательной полярности продолжается 20 час. в сутки и 4 час. током положительной полярности. Авторы отмечают, что способ позволяет приостановить патологический процесс в головке бедренной кости, тормозит развитие патологиче-

ского процесса в головке бедра и предупреждает развитие остеоартроза на стороне поражения [3].

Исходя из приведённых источников можно сделать вывод, что существует необходимость поиска нового способа воздействия на костную ткань с целью остеорегенеративной стимуляции, который смог бы заменить имеющиеся методики и стимулировать процессы регенерации.

Собственное предложение

Перед нами встала новая техническая задача – оптимизация остеорепарации в очаге остеонекроза путем субдеструктивного охлаждения путём произведения одномоментной хирургической операции с закрытием раны. Задачей настоящего изобретения является разработка способа лечения асептического некроза головки бедра, обеспечивающего оптимизацию процессов оссификации и регенерации некротических участков, сокращение сроков лечения путем непосредственного воздействия на костную ткань некротизирующейся головки, улучшения качества жизни больных и исключение вероятности гнойных осложнений за счет проведения одномоментной процедуры с закрытием операционной раны.

Новым в предложенном способе является то, что после туннелизации вертельной шейки и головки бедра, устанавливается оригинальная трубка из никелида титана с двойными стенками, диаметром 4 мм наружным и 3,5 мм внутренним (Патент на полезную модель «Устройство для хирургического лечения болезни Пертеса» №153023 от 03.06.2015). При помощи портативного криоаппарата «Киоиней» в очаг деструкции эпифиза головки бедренной кости подается хладагент в течение 5 секунд. Оригинальность идеи в том, что туннелизация головки бедренной кости при остеохондропатии уже сама по себе биостимулирующая операция. Данные биостимулирующие операции почти не используются, поскольку существует необходимость их дополнения и оптимизации.

Нами предложена процедура субдеструктивного охлаждения после туннелизации. Экспозиция воздействия хладагентом подобрана путём экспериментального исследования на животных и научных результатах данного коллектива авторов. Степень деструкции зависит от скорости охлаждения ткани, температуры хладагента и длительности экспозиции. Благодаря уменьшению экспозиции появилась возможность ограничить деструктивное отведение тепла и проводить воздействие на ткани в субдеструктивной (криостимулирующей) дозировке.

Обоснованием субдеструктивной экспозиции послужили исследования учёных Донецкого национального университета. В НИИ травматологии и ортопедии под руководством Е.В. Чугуй (2007) гистологически изучено изменение биологической ткани при воздействии жидким азотом с использованием криоинструментов из никелида титана. Обоснован клинический эффект воздействия холодом с целью улучшения репаративных процессов. Отмечено, что криовоздействие в субдеструктивных дозах способствует улучшению микроциркуляции [8]. В работах учёных НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (директор – проф. В.Э. Гюнтер) при Томском государственном университете экспериментально изучена грань криодеструктивного и субдеструктивного отведения тепла с использованием инструментов из пористого никелида титана. В эксперименте на лабораторных животных (кроликах) выявлена степень деструкции клеток покровных тканей в зависимости от экспозиции. Криостимулирующий эффект субдеструктивного охлаждения с целью оптимизации репаративных процессов описан в диссертационном исследовании Кужеливского И.И. и защищен патентом РФ №2328241 от 10.07.2008 г. «Способ лечения переломов длинных трубчатых костей у детей» (авторы: В.М. Масликов, Г.В. Слизовский, О.И. Уразова, И.И. Кужеливский) [8].

Помимо этого в настоящем исследовании для обоснования экспозиции проводили экспериментальное криоороснение головки бедренной кости после туннелизации от 1 до 10 с. Получен результат наиболее активной регенерации с одной стороны и оптимальной субдеструктивной дозе с другой при экспозиции 5 с, что сопоставимо с результатами других исследователей (Е.В. Чугуй, В.Э. Гюнтер). Получена приоритетная справка на изобретение.

После криоороснения оригинальная трубка легко извле-

кается, поскольку двойная конструкция стенок из никелида титана не охлаждается снаружи, легко проводит хладагент и не засоряется (обледеневает) внутри. Таким образом, опасность адгезии (прилипания) в ране и деструктивное поражение исключается.

Приводим собственный клинический пример.

Больной Т., 9 лет, 12.10.2014 г. поступил в отделение детской ортопедии БСМП №2 г. Томска с диагнозом: Болезнь Пертеса справа II ст. Из анамнеза известно, что среди полного здоровья ребенок почувствовал резкую боль в правом тазобедренном суставе. Точно боль не локализовалась, иррадиации не было. Родители отмечали, что накануне мальчик долго сидел с поджатой под себя ногой. В поликлинике по месту жительства были выполнены рентгенограммы тазобедренных суставов, ортопедом выставлен диагноз: «Остеохондропатия головки правого бедра». Ребёнок получил направление на госпитализацию в отделение ортопедии хирургического стационара. В клинике детской ортопедии БСМП №2 была наложена система демпферной разгрузки сустава манжеточным вытяжением грузом 1 кг, и было проведено оперативное лечение: Туннелизация шейки бедренной кости и криоорощение с использованием оригинального проводника на криоаппарат «Криоиней».

Ход операции. Общее обезболивание. Положение больного лежа на спине. Под ягодицу на стороне поражения подкладывается валик. Перед началом операции и в конце кожа обрабатывается раствором антисептика. Выполнен разрез в подвертельной области, 2,5 см дистальнее от большого вертела. С помощью рентгеновского электронно-оптического преобразователя интраоперационно проведена направляющая спица в сторону головки бедренной кости без повреждения ростковой зоны. По проведенной спице сверлом с торцевым отверстием сделан туннель в направлении головки. Спица и сверло извлекаются, и через втулку троакара в просверленный туннель, установлена оригинальная трубка-проводник хладагента. Подсоединен аппарат Криоиней. Произведена подача хладагента (жидкого азота) в течение 5 сек., что явля-

ется субдеструктивным охлаждением. Послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 10-е сутки после операции.

Разгрузка сустава продолжалась в течение 4 мес., затем система демонтирована. Ребенку запрещалась осевая нагрузка на конечность в течение 8 мес. В последующем проводился курс реабилитации с использованием курсов массажа, лечебной физкультуры и дозированных умеренных нагрузок на велотренажере. Последующие 4 месяца была увеличена осевая нагрузка на конечность ходьбой на костылях, в последствии с тростью. Полная нагрузка на ногу разрешена через год. На рентгенограммах, произведенных через 13 мес., наблюдается полное восстановление структуры и формы головки бедренной кости, костный рисунок четкий, плотный, без очагов разрыхления. Проявлений остеоартроза не выявлено.

Больному рекомендовано динамическое наблюдение у хирурга поликлиники по месту жительства 1 раз в 6 месяцев до 12 лет и далее 1 раз в год до 16 лет.

Таким образом, в результате субдеструктивного воздействия на некротизированную головку бедра удалось активировать репаративные процессы в кости с восстановлением структуры костной ткани. Предложенная одномоментная биостимулирующая операция позволяет обеспечить опорную способность конечности добиться сокращения продолжительности процедур реабилитации, сроков пребывания в стационаре, что влияет на качество жизни больных.

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 самостоятельно участвовал в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич И.И., Бойко А.С. Способ хирургического лечения остеохондропатии головки бедренной кости у детей. Заявка на патент РФ № 2004137783.
2. Басанкин И.В., Шаццлло О.И., Енин М.А. Способ лечения остеонекроза головки бедренной кости. Патент РФ № 2328999 от 31.01.2007 г.
3. Беренштейн С.С., Сейтжанов Ж.М., Мурзалин М.Ж. Способ лечения болезни Пертеса у детей. Патент РФ № 2005506 от 15.01.1994 г.
4. Дударев В.А., Киргизов И.В., Горбунов Н.С. и др. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости и болезни Пертеса. Патент РФ № 2357736 от 01.02.2008 г.
5. Дудин М.Г., Белокрылов Н.М., Курченко С.Н. Способ лечения болезни Пертеса у детей. Патент РФ № 2422170 от 11.01.2010 г.
6. Кожевников В.В., Осипов А.А., Ворончихин Е.В. Способ лечения дистрофических изменений головки бедренной кости у детей. Патент РФ № 245497510 от 12.2010 г.
7. Крестьяшин И.В., Коварский С.Л., Крестьяшин В.М., Шафранов В.В. и др. Современные стационарзамещающие технологии в работе детского центра амбулаторной хирургии, травматологии-ортопедии // Детская хирургия. – 2014. – №5. – С.53-56.
8. Масликов В.М., Слизовский Г.В., Уразова О.И., Кужеливский И.И. Патент РФ «Способ лечения переломов длинных трубчатых костей у детей» №2328241 от 10.07.2008 г.

9. Норкин И.А., Дауров А.Ш., Потехин В.Ф. Способ хирургического лечения болезни Пертеса. Патент РФ № 2127089 от 10.03.1999 г.
10. Осипов А.А., Тимофеев В.В., Кожевников В.В. «Способ лечения болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей». Заявка на патент РФ № 2007106617.
11. Рябоконе Д.С., Сафиулин Р.Р. Способ лечения болезни Пертеса у детей. Патент РФ № 2270043 от 27.02.2004 г.
12. Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Дюков А.П., Дмитриенко А.П. Хирургическое лечение приобретенной деформации грудной клетки у детей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, №6. – С.232-233.
13. Стальмахович В.Н., Дюков А.А., Найманова А.П. и др. Новые технологии в лечении деформации грудной клетки у детей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, №6. – С.146-149.
14. Фоменко М.В., Осипачев С.Н., Чепурной Г.И. Способ лечения болезни Легг-Кальве-Пертеса. Заявка на патент РФ № 9511974613.
15. Фоменко М.В., Осипачев С.Н., Чепурной Г.И. Способ лечения болезни Легг-Кальве-Пертеса. Патент РФ № 2108761 от 20.08.1998 г.
16. Шевцов В.И., Куртов В.М. Способ лечения асептического некроза головки бедра и устройство для его осуществления. Заявка на патент РФ № 9400798013.

REFERENCES

1. Babich I.I., Boiko A. Osteochondropathy method of surgical treatment of femoral head in children. The patent application number 2004137783 RF. (in Russian)
2. Basankin I.V., Shatsillo A.I., Ilyin M.A. A method of treatment of osteonecrosis of the femoral head. Russian patent number 2328999 from 31.01.2007. (in Russian)
3. Berenstein S.S., Seitzhanov J.M., Murzalin M.J. The method of treatment of Perthes' disease in children. Russian patent number 2005506 on 01.15.1994. (in Russian)

4. Dudarev V.A., Kyrgyzstan I.V., Gorbunov N.S., et al. A method for treating avascular necrosis of the femoral head and Perthes' disease. Russian patent number 2357736 from 01.02.2008. (in Russian)
5. Dudin M.G., Belokrylov N.M., Kurchenko S.N. The method of treatment of Perthes' disease in children. Russian patent number 2422170 from 11.01.2010. (in Russian)
6. Kozhevnikov V.V., Osipov A.A., Voronchihin E.V. A method of treating degenerative changes of the femoral head in children.

RF Patent number 245497510 12.2010. (in Russian)

7. *Krest'yashin I.V., Kovarsky S.L., Krest'yashin V.M., et al.* Modern technologies substituting outpatient for inpatient care in the work of the Children's Centre of Outpatient Surgery, Traumatology and Orthopedics // *Detskaja khirurgia*. – 2014. – №5. – P.53-56. (in Russian)

8. *Maslikov V.M., Slizovsky N.V., Ivanov O.I., Kuzhelivsky I.I.* Russian patent "Method of treatment of long bone fractures in children" №2328241 from 10.07.2008. (in Russian)

9. *Norkin I.A., Daurov A.S., Potekhin V.F.* The method of surgical treatment of Perthes' disease. Russian patent number 2127089 on 10.03.1999. (in Russian)

10. *Osipov A.A., Timofeev V.V., Kozhevnikov V.V.* A method of treating disease Legg-Calve-Perthes disease in children. An application for a patent of the Russian Federation № 2007106617. (in Russian)

11. *Riabokon D.S., Safulin R.R.* The method of treatment of Perthes' disease in children. Russian patent number 2270043 on 27.02.2004 (in Russian)

12. *Stalmahovich V.N., Dudenkov V.V., Dyukov A.A., Dmitrienko A.P.* Surgical treatment of the acquired deformation of the thorax at children // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2010. – Vol. 97. №6. – P.232-233. (in Russian)

13. *Stalmahovich V.N., Dyukov A.A., Naymanova A.P., et al.* New technologies in treatment of thorax deformation IN children // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2009. – Vol. 89. №6. – P.146-149. (in Russian)

14. *Fomenko M.V., Osipov S.N., Chepurnoy G.I.* A method of treating disease Legg-Calve-Perthes. An application for a patent of the Russian Federation № 9511974613. (in Russian)

15. *Fomenko M.V., Osipachev S.N., Chepurnoy G.I.* A method of treating disease Legg-Calve-Perthes. Russian patent number 2108761 from 20.08.1998. (in Russian)

16. *Shevtsov V.I., Kurt V.* A method for treating avascular necrosis of the femoral head and a device for its implementation. The patent application number 9400798013 of the Russian Federation. (in Russian)

Информация об авторе:

Кужеливский Иван Иванович – к.м.н., доцент, 634021 г. Томск, ул. О. Кошевого, 72, тел. 8 (3822) 451905, e-mail: kuzhel@rambler.ru

Information About the Author:

Kuzhelivsky Ivan Ivanovich – PhD, Associate Professor, 634021 Tomsk, st. O. Mishka, 72, tel. 8 (3822) 451905, e-mail: kuzhel@rambler.ru

ЛЕКЦИИ

© МАРТЫНОВИЧ Н.Н., ТОЛСТИКОВА Т.В. – 2015
УДК 611.018.2:616-007.17-053.2

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Наталья Николаевна Мартынович¹, Татьяна Вячеславовна Толстикова²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии №1, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Мартынович; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неотложной педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

Резюме. В статье представлены основные клинические маркеры синдрома дисплазии соединительной ткани у детей. Выделены три группы клинических проявлений нарушений соединительной ткани: внешние и висцеральные признаки. Подробно описаны костно-скелетные внешние признаки, включающие оценку пропорциональности и гармоничности развития, изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, деформации грудной клетки, верхних и нижних конечностей. Описаны эктодермальные и мышечные изменения при данном синдроме. Представлено ранжирование полиорганности висцеральных признаков у детей. Определены клинически значимые внешние и внутренние малые аномалии развития дисплазии соединительной ткани у детей.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, диспластические синдромы, костно-скелетные признаки, эктодермальные проявления, висцеральные признаки, малые аномалии развития, дети.

MODERN CONCEPTS OF CLINICAL MARKERS OF THE DYSPLAZIA SYNDROME CONNECTIVE TISSUE AT CHILDREN

N.N. Martynovich¹, T.V. Tolstikova²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The main clinical markers of the dysplasia syndrome of the connective tissue at children are presented in the article. There are three groups of clinical manifestations of defects of the connective tissue: external and visceral signs. The bone-skeletal external signs including an assessment of the proportionality and harmony of development, changes from the locomotor system, deformation of the thorax and the lower and upper extremities are detailed described. Ectodermal and muscular changes at this syndrome are described. There is an arranging of the multisystem of the visceral signs at children. The clinically significant external and internal small anomalies of the development of the dysplasia of the connective tissue at children are defined.

Key words: dysplasia of the connective tissue, dysplasia syndrome, bone-skeletal signs, ectodermal manifestations, visceral signs, small anomalies of the development, children

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является гетерогенной группой заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патологический процесс общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. Основу формирования данной патологии определяет с одной стороны генетическая предрасположенность, обусловленная суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, с другой стороны – провоцирующее действие различных внешних факторов.

Встречаясь в своей повседневной медицинской практике с клиническими проявлениями ДСТ, педиатры не могут правильно интерпретировать явные маркеры ДСТ и заподозрить имеющуюся патологию и, соответственно, предупредить в последующем развитие осложнений со стороны органов и систем. Правильно собранный клинико-генеалогический анамнез, направленный на выявление в семье членов с накопленными признаками соединительнотканной дисплазии, позволяет сузить круг специалистов и получаемое лечение, тем самым, избежать полипрагмазии и назначения взаимокончающих препаратов [8].

Такой мультидисциплинарный подход к имеющейся проблеме позволил сгруппировать и выделить основные общие диагностические маркеры наследственных нарушений соединительной ткани (ННСД) у детей [10].

Общность внешних и/или висцеральных признаков определяет в педиатрической практике только три диспластических синдрома/фенотипа: марфаноподобный, элерс-подоподобный и неклассифицированный. Данное выделение обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, а именно: «периодами вытяжения», сопутствующей им трофологической недостаточности и дольностеномелией, выраженной физиологической гипермобильностью суставов, вариабельностью фенотипа в процессе роста и развития ребенка, системным вовлечением соединительной ткани, а также обилием синтропных и коморбидных заболеваний [14].

Основные внешние признаки соединительнотканых заболеваний можно разделить на три большие группы: костно-скелетные, эктодермальные и мышечные.

Костно-скелетные признаки. Практически в 90% случаев соединительнотканная патология сопровождается отклонениями в той или иной степени физического развития, которые проявляются изменениями со стороны именно костной системы. Исследование основных антропометрических показателей проводится по общепринятым методикам, с использованием номограмм и региональных центильных таблиц для определения соматотипа и гармоничности, в качестве дополнительного критерия рекомендуется использовать индекс Вервека. Характерным для детей является астенический тип конституции, проявляющийся увеличением продольных размеров тела, определяемых с помощью специальных индексов [8].

С помощью индекса Вервека рассчитывается пропорциональность и гармоничность развития отдельных частей тела. Индекс Вервека от 0,75 до 0,85 свидетельствует о преобладании поперечных размеров тела над продольными; от 0,86 до 1,25 – характеризует гармоничное физическое развитие; от 1,26 до 1,35 – свидетельствует об увеличении роста по сравнению с поперечными размерами тела. Формула расчета индекса Вервека (ИВ): $ИВ = \frac{ДТ}{2x(МТ + ОКГ)}$, где ДТ – длина тела; МТ – масса тела; ОКГ – окружность грудной клетки.

Для детей с ДСТ характерно физическое развитие (ФР) выше среднего, мезосоматический соматотип, дисгармоничное развитие с дефицитом массы тела, смещение индекса Вервека в сторону долихоморфии. На формировании марфаноподобного фенотипа указывают высокое и очень высокое ФР, макросоматический соматотип, резкая дисгармоничность развития, выраженный долихоморфный тип телосложения.

Для оценки преобладания продольных размеров тела над поперечными дополнительно используются индексы отношения окружности запястья к длине II пальца кисти, отношение окружности шеи к длине кивательной мышцы.

Удлинение конечностей – дольностеномелия, является одним из патогномичных костных симптомов соединительнотканной дисплазии и оценивается по следующим расчетным индексам:

а) соотношение длины кисти к росту более 11%, где длина

кисти – расстояние между шиловидным отростком и бугристостью ногтевой фаланги III пальца;

б) соотношение длины стопы к росту более 15%: длину стопы оценивают по плантограмме как расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги II пальца;

в) соотношение размаха рук к росту (норма для детей более 1,03; для взрослых – более 1,05);

г) отношение верхнего сегмента к нижнему сегменту (норма у детей от 0 до 5 лет – менее 1,0; от 6 до 7 лет – менее 0,95; 8-9 лет – менее 0,9; старше 10 лет – менее 0,85). Нижний сегмент измеряют от лонного сочленения (лобковой кости) до основания стопы (пола), а верхний сегмент соответствует разности между длиной тела и величиной нижнего сегмента. Важно отметить, что ни одно из этих соотношений не дает точной оценки избыточного роста костей при наличии тяжелой формы кифоза и сколиоза.

Изменения со стороны конечностей проявляются такими признаками как арахнодактилия (длинные, тонкие, «паучьи» пальцы), гипермобильность суставов, плоскостопие.

Одним из значимых признаков ДСТ является гипермобильность суставов (ГМС), под которой принято понимать увеличение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению с условной среднестатистической нормой [12].

Наличие арахнодактилии подтверждают следующие тесты, проводимые у пациентов:

а) скрининг-тест большого пальца (Steinber-symptom – Штейнберг симптом). Тест считается положительным, когда при сгибании II-V пальцев над согнутым (приведенным) первым пальцем дистальная фаланга последнего выступает за пределы V пястной кости;

б) увеличение длины среднего пальца кисти более 9 см у подростков и более 10 см у взрослых при измерении по ладонной поверхности от кожной складки у основания проксимальной фаланги пальца до конца дистальной фаланги;

в) метакарпальный индекс (МИ) (рентгенологический признак, Sinclair), представляющий собой отношение длины и толщины кости. Нормальные значения МИ варьируют в диапазоне 5,5-8,0; умеренная арахнодактилия устанавливается при величине 8,1-8,5 и выраженная – от 8,6 до 10,5;

г) тест запястья (symptom Walker-Murdoch/симптом Уолкера-Мердока) – является положительным, когда пациент легко охватывает свое запястье мизинцем и большим пальцем противоположной руки [2,8].

Среди деформаций стопы определенную роль отводят плоскостопию, являющемуся клиническим костным маркером ДСТ. Здесь для оценки клинического плоскостопия используется подометрический индекс, представляющий собой отношение высоты стопы к длине стопы, выраженное в процентах. При этом длина стопы определяется как расстояние от конца I пальца до задней окружности в мм, а высота стопы – расстояние, измеренное от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см впереди от голеностопного сустава. Индекс нормального свода стопы колеблется в пределах 31-29%, в то время как величина индекса в пределах 29-25% указывает на пониженный свод (плоскостопие), а о выраженном плоскостопии свидетельствует значение индекса ниже 25%.

Костно-хрящевые дисплазии характеризуются наличием следующих изменений: ризомелия (укорочение проксимальных отделов – плечо, бедро); мезомелия (укорочение средних отделов – предплечье, голень) и акромелия (укорочение дистальных отделов конечностей).

Со стороны грудной клетки имеющиеся деформации наиболее часто представлены двумя вариантами: воронкообразной и килевидной, несмотря на разнообразие костных проявлений.

Воронкообразная деформация грудной клетки встречается у 70% детей и характеризуется визуально углублением в нижней части грудины различной степени, которую оценивают по индексу, рассчитанному при проведении рентгенографии. Так, при I степени глубина воронки не превышает 2 см, смещение сердца отсутствует; при II степени – глубина не более 4 см, смещение сердца варьирует от 2-3 см; при III степени глубина воронки превышает 4 см со смещением сердца более 3 см [8].

Килевидная грудная клетка диагностируется по резкому выступанию грудины вперед за счет увеличения переднезаднего отдела грудной клетки. Выделяют три типа килевидной

деформации: манубрикоостальный, корпорокоостальный, ко-стальный.

В детском возрасте несколько чаще встречается корпорокоостальный тип килевидной грудной клетки, который имеет две формы: круглую и пирамидальную. Для круглой формы характерна изогнутость грудины вперед больше в ее средней или средней и нижней частях. Для пирамидальной формы грудины направляется косо вниз и вперед по прямой линии от рукоятки к мечевидному отростку. Максимально выступающей точкой является место соединения средней и нижней части грудины с мечевидным отростком, с углом, открытым кзади, а также четко очерченной вершиной выпячивания, направленной вперед. Передне-задний размер грудной клетки значительно больше поперечного. Дыхательные экскурсии ограничивают горизонтально расположенные ребра. В сочетании с западением нижних ребер с обеих сторон в боковых отделах корпорокоостальная форма грудной клетки ошибочно трактуется как проявления рахитической борозды Гаррисона [8,18].

Для костального типа характерно выбухание передней грудной стенки за счет деформированных ребер в сочетании, как правило, с ротацией грудины вокруг продольной оси, при этом ребра с одной стороны выступают вперед, а с другой стороны – находятся на нормальном уровне или западают.

Патология позвоночника проявляется следующими изменениями, такими как: сколиоз, кифоз грудного отдела, лордоз поясничного отдела, «плоская или прямая» спина, *spina bifida*.

Наличие сколиоза оценивается по стандартной методике клинического осмотра, когда при наклоне вперед наблюдается различие по вертикали не менее 1,5 см между межреберными промежутками между левой и правой половинами грудной клетки, в сочетании с рентгенографией и методом компьютерной оптической томографией позвоночника. Клинико-рентгенологически выделяют четыре степени сколиоза в зависимости от отклонения позвоночника от фронтальной плоскости в положении лежа.

Кифоз – искривление позвоночника выпуклостью назад, Лордоз – искривление позвоночника выпуклостью вперед. Потерю физиологического кифоза грудного отдела позвоночника определяет термин «прямая» спина [2].

Эктодермальные проявления характеризуются наличием у пациентов гиперрастяжимостью при безболезненном оттягивании кожи на 2см и более на лбу, в области тыльной поверхности кисти, над наружными концами ключиц либо возможностью формирования, так называемой, кожной складки на кончике носа. Кожа определяется как дряблая, в случае снижения или отсутствия естественной упругости и эластичности. Кожа может быть тонкая, когда хорошо видны расположенные подкожно сосуды, иметь вид «папиросной бумаги». Нередко определяется варикозное расширение вен, келоидные рубцы, геморрагические проявления (экхимозы, петехии, положительные эндотелиальные пробы – жгута, щипка, манжетки). Характерными для эктодермальных проявлений является наличие очагов депигментации, гиперпигментации в области остистых отростков ниже-грудного отдела позвоночника; не связанные с ожирением атрофические стрии; множественные пигментные пятна, телеангиэктазии, гемангиомы, гипертрихоз. При пальпации передней поверхности голени и области локтевого сустава могут определяться подкожные узелки [2,8].

Изменения ногтей проявляются анонихией (отсутствие ногтевой пластины), очаговой аплазией (отсутствие части ногтя), пахионихией (утолщение эпидермиса над ногтевой пластиной), лейконихией (белые пятна или полоски на ногтях).

Со стороны волос выявляются истончение, гипотрихоз (недоразвитие волосяного покрова), участки аллопеции (выпадения волос).

Изменение полости рта и зубов характеризуется гиподентией (связанное с отсутствием зачатков уменьшение количества зубов), микродентией (малые размеры коронки зуба), диастемой (увеличение расстояния между передними резцами), тремами (увеличение расстояния между зубами), а также расщеплением язычка, дополнительными уздечками верхней и/или нижней губы, нарушением прикуса, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и т.д. [1,9].

Мышечные изменения оцениваются по состоянию мы-

шечной силы, тонуса, осанки, наличием аплазии, атрофии, диастаза мышц, грыжевых выпячиваний различной локализации, а также увеличение объема пассивных движений в суставах (гипермобильность) [8].

Генетический полиморфизм наследования определяет и полиморфную картину поражения висцеральных органов и систем, среди которых можно выделить наиболее часто встречаемые признаки/маркеры.

Патология **органов зрения** характеризуется наличием миопии (более 3D), гиперметропии, астигматизма, мегалокорнея, уплощения роговицы (по данным кератометрии), увеличением длины оси глазного яблока, голубых склер, эктопией, вывиха/подвывиха хрусталика, отслойкой сетчатки, деструкцией стекловидного тела, гипоплазией радужки или мерцательной мышцы, косоглазием, эндофтальмом, антимонголоидным разрезом глазных щелей [13].

Сердечно-сосудистую систему характеризуют: дилатация корня аорты, пролапсы митрального, трикуспидального, аортального клапанов, эктопическое крепление хорд передней и задней створок митрального клапана, нарушение распределение хорд к створкам митрального клапана, продольные, диагональные и поперечные трабекулы в левом желудочке, малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия створок аортального клапана, увеличенный евстахий клапан; стеноз чревного отдела аорты; патологическое удлинение, извитость и другие нарушения архитектоники аортальных и венозных сосудов; ранняя варикозная болезнь [8,11].

Со стороны **нервной системы** выявляют нестабильность шейного отдела позвоночника, патологическая извитость сосудов головного мозга, позвоночника, церебральные ангиодистонии, дорсалгии, синкопе, синдром вегето-сосудистой дистонии, ранний остеохондроз, мышечная гипотония и/или гипотрофия [2,16].

Бронхолегочная система характеризуется наличием трахеобронхиальной дискинезии, трахеобронхомалязиями, трахеобронхомегалией, бронхоэктатической эмфиземой Лешке, синдромом Вильямса-Кемпбелла, приобретенным поликистозом легких, апикальными буллами, спонтанным пневмотораксом, рецидивирующими ателектазами [4,18].

Проявлениями **ДСТ органов брюшной полости** являются: висцеротоз, аномалии формы и расположения желудка, перегибы и деформации желчного пузыря, диафрагмальная грыжа, несостоятельность кардии желудка, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника, долихосигма, мегаколон, недостаточность баугиниевой заслонки [6,11,17].

Гематологическими маркерами являются: легкое образование экхимозов, петехий, гематом при незначительных ударах, носовые, маточные кровотечения, доброкачественная микрогематурия, нарушение агрегационной функции тромбоцитов, дефицит или снижение фактора Виллебранда, дисфибриногенемия, ассоциированные тромбофилии [3,5].

Со стороны **иммунной системы** регистрируются рецидивирующие вирусные, бактериальные и микотические инфекции, снижение функциональной клеток моноцитарно-макрофагального звена, содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM).

Урогенитальные проявления: крипторхизм, варикоцеле, эктопия яичка, водянка оболочек яичка, спаечный фимоз.

Органы мочевой системы: нефроптоз, пиелоектазии, гидронефроз, везико-ренальные рефлюксы, обменные нефропатии (чаще всего оксалатно-кальциевые) [12,15].

Репродуктивная система характеризуется задержкой формирования вторичных половых признаков, маточными кровотечениями пубертатного периода, меноррагии, аменореи вторичные, предменструальный синдром, дисменореи [7].

Со стороны **эндокринной системы** отмечается выскорослость, задержка формирования вторичных половых признаков, гипофункция щитовидной железы, белково-энергетическая недостаточность [2].

Стоматологические проявления определяются в виде нарушения дентино- и эмалеобразования, пародонтита, олигодонтии, тремов, сверхкомплектности зубов, аномальным ростом клыков и зубов мудрости и т.д. [1,9].

Искривления носовой перегородки, ларингомалация, отосклероз, нейросенсорная тугоухость являются **отоларин-**

гологических нарушениями [8].

Малые аномалии развития (МАР) относятся к группе изменений строения различных органов и тканей, которые, как правило, не сопровождаются клинически значимыми нарушениями их функции. МАР подразделяют на внешние-фенотипические и висцеральные. Среднее количество МАР у детей с соединительнотканными заболеваниями значительно выше, чем в популяции, что является дополнительным подтверждением их диагностической значимости в распознавании патологии нарушений соединительной ткани. Значимыми внешними МАР являются: готическое небо, мягкие ушные раковины, макродактилия I пальца стопы, кожная синдактилия II и III пальцев стопы, сандалевидная щель, поперечная исчерченность стоп, телеангиоэктазии, гиперпигментация кожи. К значимым внутренним/висцеральным МАР относят: ООС, ПМК, атипичное количество (в норме – 3) пограничное расширение/расположение печеночных вен, аномальное расположение ветви/ветвей воротной вены, нефроптоз, гипотония чашечно-лоханочной системы, варикоцеле, нарушение архитектоники сосудов [13].

МАР диагностируются или сразу при рождении, или в раннем детстве, часть из которых подвергается обратному развитию (например, ООС, увеличенный евстахиев клапан). Другие сохраняются в течение жизни и становятся факторами риска формирования той или иной патологии.

Таким образом, представленные обобщенные фенотипы

ческие маркеры, анализ родословной с обследованием по показаниям всех членов семьи, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования пациента позволяют врачу заподозрить наследственные нарушения соединительной ткани, провести синдромологический поиск и в дальнейшем включить ребенка в «группу риска» или «высокого риска» по реализации того или иного заболевания. Учитывая профилактическую направленность работы первичного звена здравоохранения, участковые педиатры, основываясь на четких критериях-маркерах ННСД, смогут своевременно использовать реабилитационные методики данному контингенту детей, предотвращая развитие грозных осложнений со стороны органов и систем и, соответственно раннюю инвалидизацию пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 22.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Н.С., Семенов М.Г., Кадурина Т.И. Особенности лечения детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани // Институт стоматологии. – 2012. – №1. – С.86-87.
2. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 231 с.
3. Арсентьев В.Г., Пишеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 88. №4. – С.134-140.
4. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / Под ред. В.К. Таточенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.
5. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани // Гематология и трансфузиология. – 2007. – №3. – С.42-47.
6. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. №5. – С.50-55.
7. Зиятдинова Г.М., Ниаури Д.А., Максимова А.В. О нейроэндокринных взаимосвязях дисплазии соединительной ткани и заболеваниях репродуктивной системы. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. – М.–Тверь–СПб.: ПРЕ100, 2010. – С.476-486.
8. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 704 с.
9. Калаева Г.Ю., Зайцева А.Х., Хохлова О.И. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дис-

- плазии соединительной ткани у подростков // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. №2. – С.135-139.
10. Копцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование поддержки внутриутробного развития, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57. №2. – С.84-90.
11. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – СПб., 2012. – 34 с.
12. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Калягин А.Н., Зырянова Л.А. Синдром гипермобильности суставов (вопросы диагностики и клиники) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – Т. 28. №4. – С.13-19.
13. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения: Проект Российской рекомендации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2014. – Т. 93. №5 (Прил. 1). – 41 с.
14. Наследственные нарушения соединительной ткани: Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. №6. (Прил. 5). – 24 с.
15. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Карцева Т.В., Скосырева Г.А. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26. Вып. 2. – С.50-54.
16. Kovacic K., Chelimsky T.C., Sood M.R., et al. Joint Hypermobility: A Common Association with Complex Functional Gastrointestinal Disorders // J. Pediatrics. – 2014. – Vol. 165. №5. – P.973-978.
17. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carslen K.H. International consensus on (ICON) pediatric asthma // Allergy. – 2012. – Vol. 67. №8. – P.976-997.

REFERENCES

1. Antonova N.S., Semenov M.G., Kadurina T.I. Treatment characteristics of children with development anomalies and the acquired deformations of maxillofacial area and the accompanying dysplasia of the connective tissue // Institut stomatologii. – 2012. – №1. – P.86-87. (in Russian)
2. Arseniyev V.G., Baranov V.C., Chabalov N.P. Hereditary diseases of the connective tissue as a constitutional reason of multisystemic violations at children. – St. Petersburg: Spec-lit, 2015. – 231 p. (in Russian)
3. Arseniyev V.G., Pshenichnai K.I., Suvarova A.V., Chabalov N.P. Clinical and pathogenetic aspects of violations in the

- hemostasis system at dysplasia of the connective tissue at children // Peditriya. – 2009. – Vol. 88. №4. – P.134-140. (in Russian)
4. Diseases of the respiratory system at children: Practical guidance / Ed. V. K. Tatochenko. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 480 p. (in Russian)
5. Gladkich N.N., Igoda A.V. Clinical-pathogenetic aspects of changes in hemostasis system at congenital dysplasia of the connective tissue // Gematologiya i Transfuziologiya. – 2007. – №3. – P.42-47. (in Russian)
6. Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Apenchenko Yu.S. Features of manifestations of gastrointestinal diseases at children with

dysplasia of the connective tissue // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. – 2012. – Vol. 11. №5. – P.50-55. (in Russian)

7. *Zuitdinova T.I., Niauri D.A., Maksimova A.V.* About neuroendocrinal interrelations of dysplasia of the connective tissue and diseases of reproductive system. Pediatric aspects of dysplasia of the connective tissue. Achievements and prospects / Ed. S.F. Gnusayev, T.I. Kadurina, A.N. Semyachkina. – Moscow : Tver : St. Petersburg: PRE100, 2010. – P.476-486. (in Russian)

8. *Kadurina T.I., Gorbunova V.N.* Dysplasia of the connective tissue. The guideline for doctors. – St. Petersburg: ELBI, 2009. – 704 p. (in Russian)

9. *Kalaeva G.Y., Zayceva A.H., Chochlova O.I.* Clinical-functional manifestations of an undifferentiated dysplasia of the connective tissue at teenagers // *Pediatriya*. – 2012. – Vol. 91. №2. – P.135-139. (in Russian)

10. *Kopceva A.V., Vinogradov A.F.* Formation of the intrauterine growth retardation associated from undifferentiated dysplasia of the connective tissue // *Rossiyskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. – 2012. – Vol. 57. №2. – P.84-90. (in Russian)

11. *Mambetova A.M.* Features of progressing mechanisms of kidneys diseases of the congenital and acquired character against the dysplasia of the connective tissue at children: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 2012. – 34 p. (in Russian)

12. *Maslova E.S., Zlobina T.I., Kalyagin A.N., Ziryanova L.A.* Benign joint hypermobility syndrome // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2001. – Vol. 28. №4. – P.13-19. (in Russian)

13. Hereditary and multiple-factor violations of the connective tissue at children. Algorithms of diagnostics, maintaining tactics: Draft of the Russian recommendations // *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. – 2014. – Vol. 93. №5 (Suppl. 1). – 41 p. (in Russian)

14. Hereditary violations of connective tissue: Russian recommendations. // *Cardiovascularnaya terapiya i profilaktika*. – 2009. – Vol. 8. №6. Suppl. 5. – 24 p. (in Russian)

15. *Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Kartseva T.V., Skosyreva G.A.* Features of a course of chronic pyelonephritis at children and teenagers against a displaziya of connecting fabric // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Tomsk)*. – 2011. – Vol. 26. №3. Pt. 2. – P.50-54. (in Russian)

16. *Kovacic K., Chelimsky T.C., Sood M.R., et al.* Joint Hypermobility: A Common Association with Complex Functional Gastrointestinal Disorders // *J. Pediatrics*. – 2014. – Vol. 165. №5. – P.973-978.

17. *Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carslen K.H.* International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. №8. – P.976-997.

Информация об авторах:

Мартынович Наталья Николаевна – заведующая кафедрой педиатрии №1, д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, кафедра педиатрии №1, e-mail: mn-07@bk.ru; Толстикова Татьяна Вячеславовна – ассистент кафедры неотложной педиатрии, к.м.н., врач-кардиолог.

Information About the Authors:

Martynovich Natalia – PhD, MD, DSc, Professor, Head of Department ISMU, 664003, Irkutsk city, Krasnogo Vosstanya str., 1, e-mail: mn-07@bk.ru; Tolstikova Tatyana V. – PhD, MD, assistant of Department, cardiologist, 664079, Russia, Irkutsk city, Yubileiny 100, tel. (3952) 461390, e-mail: tv_tolstikova@mail.ru

© УСОВА Н.Ф. – 2015

УДК: 616. 231:613.2:612.67

ПЕРСПЕКТИВЫ РОССИЙСКОЙ ГЕРОНТОСТОМАТОЛОГИИ

Нелли Федоровна Усова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра терапевтической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Д. Молоков)

Резюме. Рассмотрены основные механизмы деградации зубо-челюстной системы по мере старения. Приведены основные виды патологии, типичные для старческого возраста. Изложена современная концепция геронтостоматологии и взгляд на перспективы решения проблем.

Ключевые слова: геронтостоматология, старение, стомалгии, глоссалгии, адентия, кариес, пародонтит, фармакология.

PROSPECTS OF RUSSIAN GERONTOLOGICAL DENTISTRY

N.F. Usova

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The basic mechanisms of degradation of dentoalveolar system with aging have been studied. The main types of pathology, typical for old age have been shown. The modern concept of gerontological stomatology and view on the prospects of solving problems have been presented.

Key words: gerontological stomatology, aging, stomalgia, glossalgia, edentia, caries, periodontal disease, pharmacology.

Исходя из представления о неизбежности процесса старения организма, справедливости ради следует согласиться, что хотя люди стали жить несколько дольше, но это ещё не значит, что жизнь стала здоровее. Это проявляется и в картине общей заболеваемости, а также заметном росте стоматологической патологии [1,6].

В условиях современной России это особенно важно, поскольку пожилое население и в пенсионном возрасте продолжает трудовую деятельность, заполняя тем самым народно-хозяйственную нишу, малопривлекательную для молодых. В этой связи пожилому работнику придаёт силу и уверенность, а также интерес к жизни благополучная стоматология, проявляющаяся в частности и в таком признаке, как «молодая улыбка». Если это так, неоспорим постулат: чем менее сохранность зубов, тем более становится их ценность,

и тем более профессиональной должна быть забота о них.

Зубо-челюстная система, ткани пародонта, слизистая ротовой полости представляет некое плато, на котором развёртывается борьба между обильным и весьма динамичным бактериальным пейзажем, к которому присоединяются и патогенные грибки, и протозойная инфекция. Этим агрессорам упорно противостоят факторы неспецифической защиты и общей иммуно-биологической реактивности организма, а также гормональные механизмы регуляции воспаления, витамины, обеспечивающие энергетический и белковый обмен. Одним из бактериально-обусловленных механизмов является вымывание кальция как из ткани зуба, так и костных структур пародонта. Это постепенно уменьшает степень минерализации их, снижает прочность костного и связочного аппарата. Это происходит на фоне болезненности вследствие

воспалительного процесса, ограничивающей возможность полноценного пережёвывания пищи.

Принято считать, что здоровые зубы – основа общего здоровья человека. Однако с возрастом с началом угасания продукции тестостерона и фолликулина в организме человека появляются признаки потери кальция, а далее и остеопороза. Кроме того, уменьшается синтез белковой матрицы скелета и синтез коллагена. Это в полной мере отражается на состоянии зубо-челюстной системы и проявляется как в постепенной потере зубов, так и в резорбции костной ткани челюстей. А потеря зубов ещё более усугубляет процесс деградации, т.к. ткани не получают обычной механической нагрузки, а именно она дополнительно делает систему более надёжной и адекватной своему назначению.

Согласно данным отечественных авторов [3], из общего числа пожилых лиц в возрасте 55 лет не имели зубов 32%, а после 70 лет – более 52%. Заболеваемость кариесом у пожилых не столь показательно отличается от такового у более молодых лиц. Чаще это – «рецидивирующий кариес» в зубах ранее подвергавшихся лечению, т.е. под пломбой. Клинически он проявляется в виде изменений цвета эмали рядом с пломбой, если в процессе предыдущего лечения не были полностью удалены повреждённые ткани; и «вторичный (рецидивный) кариес», возникающий на неповреждённой эмали, ранее не подвергавшейся лечению (например, в пришеечной области или в области корня зуба).

Следует отметить, что, если говорить о кариесе, термины «рецидив» и «вторичное поражение» не укладываются в значение, которое предусмотрено общемедицинскими подходами. Например, под рецидивом понимают возобновление, возврат клинических проявлений после их временного исчезновения или ремиссии (БМЭ, т.22, с.269). Ремиссия же, как известно, это временное улучшение состояния больного, проявляющегося в замедлении или прекращении прогрессирования, частичном обратном развитии или полном исчезновении клинического процесса (БМЭ, т.22, с.51).

При наличии кариозной полости, лечение которой заключалось в препарировании и пломбировании, говорить об исчезновении клинических проявлений патологического процесса и уж тем более о его обратном развитии вряд ли правомерно. Говорить о рецидиве кариеса можно лишь в стадии очаговой деминерализации эмали (кариес в стадии пятна), когда в результате лечения очаг поражения исчез, а через определённое время появился вновь.

Кроме того, в клинических условиях, когда врач видит уже развившееся кариозное поражение рядом с наложенной рядом пломбой, довольно сложно бывает определить, что явилось его причиной – неполное удаление поражённых тканей (рецидив) или развитие нового очага (вторичный кариес). Неясно также, как назвать кариозное поражение, развившееся вследствие нарушения краевого прилегания пломбы.

В отечественной стоматологии в таких случаях традиционно применяется термин «рецидивный кариес», т.е. развившийся около наложенных ранее пломб. Хотя следует признать, что этот термин является спорным и недостаточно точно отражает механизм возникновения кариозного поражения в каждом конкретном случае. Этот вопрос на сегодняшний день остаётся открытым и требует дальнейшего обсуждения и уточнения [5].

В результате патогенного воздействия зубного налёта на эмаль зуба в местах, где имеются условия для ретенции и накопления микробного налёта на поверхности зубов, а также снижение индивидуальной кариесрезистентности – устойчивости к воздействию кариесогенных факторов; обилие кариесогенной микрофлоры, как следствие плохой гигиены, несбалансированного питания – потребление преимущественно углеводистой пищи, увеличение общего использования легкометаболизируемых сахаров, задержка их на поверхности эмали зубов, что зависит от частоты потребления и времени пребывания углеводов в полости рта, степени омывания и очищения с помощью слюны поверхности зубов из-за уменьшения секреции слюны, чрезмерное употребление мягкой пищи, что уменьшает самоочищение зубов.

Согласно современным взглядам, механизм развития кариозного процесса выглядит следующим образом. При приёме легкоусвояемой пищи происходит её ферментация микрофлорой зубного налёта с образованием органических кислот: молочной, пировиноградной, муравьиной, про-

пионовой, масляной и др. Концентрация этих кислот на поверхности эмали возрастает в десятки раз. За счёт градиентной концентрации кислоты диффундируют в подповерхностные слои эмали и диссоциируют там, оказывая деминерализующее действие. При этом критическим считается значение pH 4,5-5,0. Именно такая кислотность среды вызывает растворение гидроксиапатита, образование пор, повышение проницаемости эмали и появление очага кариозного поражения. У пожилых людей процесс может носить длительное «хроническое» течение – на эмали зубов появляются пятна, которые постепенно пигментируются, приобретая тёмный оттенок – от светло-коричневого до чёрного. Эта пигментация связана с накоплением внутри очага продуктов распада органических веществ: тирозина, меланина, сульфидрильных групп, ШИК-положительных веществ и т.д. Расценивать его как «приостановившийся кариес» ошибочно. Это – медленно текущее, но постоянно прогрессирующее кариозное поражение, через определённый период времени распространяющееся на дентин и приводящее к образованию полости (Е.В. Боровский). Реминерализующая терапия при пигментированных пятнах не эффективна, а у пожилых людей она малоэффективна даже при кариесе в стадии белого пятна. При отсутствии адекватного лечения происходит постепенное углубление полости, частичное разрушение коронковой части зуба, развитие воспалительной реакции со стороны пульпы – пульпит. Изменения со стороны пульпы зуба становятся заметными уже на стадии поверхностного поражения эмали зуба кариозным процессом и прогрессируют по мере углубления кариозной полости.

Старение пульпы у пожилых людей характеризуется уменьшением размера полости зуба, снижением активности клеток, фиброзом, сетчатой дистрофией. Затем, после гибели пульпы, возникает воспалительно-деструктивный процесс в тканях, расположенных в области верхушки корня зуба – периодонтит. Резистентность к кариесу у пожилых людей снижается из-за понижения функционирования слюнных желёз, воздействия противомикробных факторов в ней (уровня лизоцима в слюне), снижения факторов неспецифической защиты (фагоцитарной и комплементарной активности нейтрофилов слюны и др.), иммунологических показателей (иммуноглобулинов слюны). Кроме того, уменьшение механической нагрузки (отказ от употребления твёрдой пищи) почти автоматически ведёт к потере и кальция и основного опорного белка – коллагена. Плюс к этому – нерациональная гигиена (жёсткие зубные щётки) приводят к обнажению шеек и корней зубов.

Существенно, также возрастное ослабление защитных сил организма, в особенности детоксикационной функции даже здоровой печени. Это существенно уменьшает активность её микросомальных ферментов, что намного удлинит срок действия лекарственных препаратов, в частности, это отмечено на заметном удлинении действия местных анестетиков – до 1,5-2 раза. Это диктует необходимость более осторожной фармакотерапии и применения сниженных на одну треть или наполовину терапевтических доз (В. Кирх, Р. Ортель).

Другая возрастная особенность, связанная с гормональным увяданием и как следствие – понижением минерализации костной системы вообще и зубочелюстной, в частности. Это делает крайне желательным системное применение у пожилых женщин соответствующих гормональных препаратов: климаденон и др. [9].

В пожилом и старческом возрасте возрастает необходимость использования средств для лечения сердечной недостаточности, противодиабетических и психотропных препаратов – антидепрессантов, что косвенно создаёт дополнительные проблемы в виде ксеростомии и её последствий.

Другим широко распространённым фактором является малая обращаемость пожилого населения для осмотров и проведения профессиональной гигиены полости рта, несмотря на наличие целого комплекса связанных между собой мероприятий организационного и лечебно-профилактического характера, настойчивой рекламе здорового образа жизни, рационального и правильного питания с исключением вредных привычек, занятие физкультурой.

Хотя отчасти это диктуется в некоторых случаях материальными соображениями, но важно также и повышение уровня культуры личной гигиены: тщательное и регулярное

удаление зубных отложений с поверхностей зубов и дёсен самим пациентом с помощью предметов и средств гигиены.

В последние годы ряд авторов акцентировали внимание на трудностях организации эффективной помощи пожилым людям, у которых проблемы стоматологического плана осложняются их общим соматическим статусом. Этим пациентам, как никаким другим, требуется квалифицированная оценка здоровья на консилиуме с привлечением врачей других специальностей.

Справедливо также мнение о необходимости улучшения социального статуса и достаточно высокой самооценки внешнего облика. И это – при том, что после 70 лет более 52% больных уже не имеют зубов. У них чаще всего плохо обстоит дело с гигиеной полости рта, не только из-за недостаточной личной грамотности, но также вследствие частых сопутствующих состояний, в частности, в результате снижения продукции эстрогенов у женщин пожилого возраста. В 60 лет возможно развитие заметного остеопороза костей лицевого скелета, уменьшение плотности коллагеновых волокон в периодонте, воспаление и ретракция десны, межзубных сосочков, деструкция, дегенерация и глубокое прорастание эпителия, пролиферация многослойного плоского эпителия и его ороговение, фиброзное перерождение стенок кровеносных сосудов периодонта. Нарушение функций слюнных желёз выражается в изменении состава слюны, повышении её осмолярности из-за нарушения реабсорбции, снижении количества секрета. На этом фоне ухудшается гигиеническое состояние полости рта, наблюдаются хронизация и утяжеление воспалительных процессов в тканях пародонта, значительные изменения со стороны показателей локальной специфической и неспецифической резистентности.

Состояние гипосаливации в пожилом и старческом возрасте в виде повышенной сухости слизистой оболочки полости рта, возрастает в связи с неизбежным использованием большого количества лекарственных средств, что бывает не всегда обосновано.

На формирование и развитие зубного налёта, ответственного за возникновение гингивита и пародонтита, в течении самого воспалительного процесса влияет и относительное удлинение эффектов привычных лекарств в связи с их замедленной биотрансформацией.

Важно также повысить культуру самонаблюдения пациентов и соблюдение основных правил личной гигиены. Существенно также включение в гигиенические мероприятия не только чистку зубов, но и тщательное и регулярное удаление зубных отложений с контактных поверхностей зубов при помощи нитей (флоссов), очищение поверхности языка специальными скребками для очистки языка, снятие мягкого налёта с поверхности дёсен (зубной щёткой, разовыми гигиеническими салфетками), использование ополаскивателей для полости рта (например, Sensodine – при чувствительных зубах, Biotene – при гипосаливации), своевременное проведение санации полости рта, миндалин, носовых пазух, регулярная и правильная обработка съёмных зубных протезов.

У пациентов с признаками диабета особого внимания заслуживают меры предупреждения травмирования слизистой оболочки. В пределах России особо ценны простые и доступные растительные средства типа экстрактов, настоев и отваров из растений с противовоспалительным действием (ромашка, шалфей, кора дуба и др.), антибактериальным эффектом фитонцидов (пиона, сосновой хвои, черёмухи), а также лиственничной смолки.

У пациентов с возрастным остеопорозом помимо оптимизации гормонального фона и использования продуктов питания, обогащённых кальцием, необходимо ещё рекомендовать более широкое употребление свежих фруктов и овощей (моркови, зелени), соков, продуктов, богатых коллагеном (хрящи и пр.).

Поскольку признаки инволюции пародонта, намечаемые уже в 30-35 лет, к 40-45 они отчётливо выражены и достигают максимума после 60-70 лет, вполне объяснима чрезвычайно высокая нуждаемость в стоматологической и в первую очередь – в ортопедической помощи.

Основной вид страдания в геронгостоматологии – потеря отчасти кальция, а далее – и самих зубов. Помимо всего прочего – в виде нарушения функции жевания, психологических и иных неудобств (артикуляция) это сопровождается повышенной патологической стираемостью зубов. Появление

при этом нарушений прикуса, гиперестезии эмали зубов проявляется в виде болевых ощущений и дополнительной психологической нагрузки. Это и ухудшает общее состояние пациентов и затрудняет личный контакт стоматолога с пациентом. Раздражённый и измученный пациент требует особо мягкого, деликатного обращения, уважительного обращения к нему по имени и отчеству, применением повышенных норм вежливости. Разумеется, требуется по возможности неотложное устранение или ослабление боли. Это может быть и устранение острых краёв с последующим полированием зубов, и избирательное шлифование. Последнее очень важно, т.к. производит благоприятное эстетическое впечатление и нормализует функцию. Пациент видит, как «молодит» его исправленный прикус. А в ряде случаев следует прибегнуть и к медикаментозной поддержке. Иногда – это использование транквилизаторов в качестве премедикации местной анестезии.

Если больному с гипертонической болезнью с умеренной степенью эмоционального напряжения бывает достаточно назначение внутрь диазепама в дозе 0,3, то при выраженной реакции и стенокардии в анамнезе та же доза диазепама желательна внутривенно, возможно, в одном шприце с баралгином.

При выраженной истерической реакции у больных с гипертонической болезнью премедикацию необходимо проводить, используя диазепам – 0,3 мг/кг + пентазоцин 0,5 мг/кг (или трамадол в дозе 50 мг) + 0,1% раствор атропина сульфата в количестве 0,5 мл.

Большим с эндокринными заболеваниями (при лёгкой или умеренной степени психо-эмоционального напряжения) премедикация обязательна – назначением диазепама в дозе 0,3 мг/кг внутрь за 30-40 мин. до местной анестезии.

У больных с тиреотоксикозом с выраженной степенью психо-эмоционального напряжения целесообразно применение бета-блокатора пропранолола в дозе 5 мл 0,1% раствора в сочетании с диазепамом по 0,3 мг/кг массы больного.

Большим старше 60 лет при умеренной степени психо-эмоционального напряжения назначается транквилизатор диазепам 0,2 мг/кг.

У пациентов, имеющих противопоказания к использованию в ходе анестезии вазоконстрикторов, разумно ограничиться сочетанием мепивакаина в виде 3% раствора с предварительным назначением внутрь транквилизатора из группы бензодиазепинов.

Вегетативный компонент болевой реакции у страдающих гипертонической болезнью купируется инъекцией 0,1% раствора атропина сульфата, назначением дроперидина, магния сульфата, папаверина.

Антибактериальную терапию с учётом чувствительности микрофлоры дополняют иммуностимулирующими препаратами – метилурацилом, оротатом калия в виде местного применения в мази и резорбтивном назначении в дозе 0,5 на приём.

Особенности течения заболеваний слизистой полости рта у пожилых людей

Трофическая язва слизистой оболочки полости рта при сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается при сердечно-сосудистой недостаточности. Проявления: эрозия, длительно не заживающие язвы с выраженным болевым симптомом. Распадающиеся некротические массы содержат анаэробную микрофлору. Возникает неприятный, гнилостный запах. Появление язв провоцирует травмирование слизистой оболочки, вредные привычки (алкоголь, употребление острой пряной пищи). Кожные покровы лица и губ бледные с синюшным оттенком. Трофические язвы имеют не чёткие контуры. Окружающие участки без гиперемии и инфильтрации. Возможно распространение язвы вглубь (прободение щеки, кровотечение, остеомиелит). Характерна сильная болезненность. Желательна консультация кардиолога. Лечение – комплексом мер – антибактериальная прицельная терапия, нормализация деятельности сердца и сосудов, анаболические препараты.

Изменения слизистой рта при заболеваниях нервной системы

Глоссалгия – проявляется в парестезии языка: жжение, саднение, покалывание, пощипывание, онемение, ошпаренность, ощущение, что язык «как будто посыпан перцем». Реже – боль без видимых местных изменений. Чаще ощу-

жения сосредоточены на кончике и боковых поверхностях языка, реже – на спинке и корне языка. Иногда парестезия распространяется на губы, нёбо, область зева, глотку. В этом случае это обозначают стомалгией.

Симптомы усиливаются после длительного разговора, стресса, к вечеру. Ощущения сухости во рту – частый симптом. Объективные изменения языка при глоссалгии отсутствуют, иногда проявляясь в лёгкой отёчности, небольшой атрофии сосочков языка. Как правило, парестезия исчезает во время еды.

Этиология и патогенез глоссалгии окончательно не выяснены. Предполагается определённая роль хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринных нарушений, дефицита витамина B12.

В общем статусе больного – симпатикотония с сухостью во рту, стойкое возбуждение чувствительных нервов языка. Чаще страдают женщины после 45 лет с повышенной нервной возбудимостью, склонные фиксироваться на незначительных ощущениях, чрезмерно углубляющиеся в болезнь. Чаще начинается в климактерический период, после травмы языка острым краем зуба, приёме слишком горячей пищи, длительного применения лекарств с местно-раздражающим действием. Внешних раздражений языка не обнаруживается, тогда как чувствительность его может быть снижена, а секреция слюны снижена.

Дифференцировать от травмы языка, неврита язычного нерва, кандидоза, B12-фолиевого анемии.

Лечение: обучение рациональной гигиене полости рта, проведение профессиональной гигиены, санация полости рта, включая ортопедическое лечение; местное применение анестетиков (анестезин 10% взвесью в глицерине и др.). Психотерапевтическая беседа, хлордиазепоксид, диазепам.

Предраковые заболевания и опухоли

Рак – злокачественная опухоль эпителиальной природы, чаще поражающие красную кайму нижней губы – в боковом отделе, а во рту – язык и дно полости рта. Чаще предшествуют длительные заболевания с пролиферативным течением (т.е. частым делением клеток). Согласно гипотезе Хайфлика каждая клетка запрограммирована на 50+ п делений. По завершении этого цикла клетка приобретает свойства безудержного – бесконтрольного деления и утрачивает способность к созреванию, т.е. дифференцировке. Она легко отделяется, попадает в лимфоток, превращаясь в зачаток метастаза. В желудке – это клетки длительно воспалённого края каллёзной язвы, а в ротовой полости – это клетки так называемых предраковых образований: болезни Боуэна, на красной кайме губ – абразивного преинвазивного хейлита Манганотти [11].

Болезнь Боуэна. Клиника: очаг поражения – ярко-красное пятно гиперемии, гладкое или с бархатистой поверхностью. Вследствие атрофии слизистой оболочки очаг несколько западает, местами возникают кровоточащие эрозии. Размер очага от 1-2 мм до 5-6 см. Границы неровные, чёткие. Уплотнения в основании не определяется. При появлении образования на языке в зоне поражения исчезают сосочки. Регионарные лимфатические узлы обычно не пальпируются. Эрозии болезненные. Заболевание продолжается неопределённо долго, но иногда проявляется быстрый инвазивный рост, ускоряющийся при травмировании. Иногда очаг годами остаётся в дремлющей фазе (*Cancer in situ*).

Диагноз подтверждается гистологически: полиморфные клетки, иногда – гиперкератоз; базальная мембрана, базальный слой сохранены.

Дифференцировать от лейкоплакии, красного плоского лишая и хронического травматического поражения. Лечение хирургическое.

Бородавчатый предрак – возникает на нижней губе в виде безболезненного полушаровидного узелка с бородавчатой поверхностью диаметром 4-10 мм. Цвет – от нормально (для красной каймы) до застойно-красного. Сверху узелок покрыт трудно удаляемыми чешуйками. На гистологической картине – резко выраженная пролиферация клеток шиповатого слоя. Полиморфизм клеток шиповатого слоя. Базальная мембрана сохранена, но инвазивная фаза наступает быстро – через 1-2 месяца от начала заболевания.

Дифференцировать с папилломой и бородавкой. Лечение – хирургическое иссечение.

Гиперкератоз красной каймы губ – проявляется как уча-

сток ороговения полигональной формы размером 2 мм. Очаг поражения может и возвышаться над окружающей поверхностью, но чаще – западает. Поверхность ровная, покрытая тонкими плотно сидящими чешуйками. Они не соскабливаются. Пальпаторно определяется пластинчатое уплотнение.

Дифференцировать от лейкоплакии и красного плоского лишая. Переход в злокачественную фазу – через несколько месяцев и лет.

Абразивный преинвазивный хейлит Манганотти начинается с эрозивного изменения красной каймы губ, трансформирующееся в плоскоклеточный рак.

Началу процесса способствует курение, инсоляция (УФЛ), дефицит витамина А.

Эрозия овальной или неправильной формы. При снятии прикрывающей её корочки обнажается кровоточащая поверхность. Лимфоузлы не изменены. Эрозия имеет тенденцию к длительному существованию, к рецидивам.

Дифференцировать от эрозивной формы красной волчанки, лейкоплакии, красного плоского лишая.

Лечение – в направлении эпителизации, устранения раздражающих воздействий. Местно – масляный раствор витамина А, кортикостероидная, метилурациловая мази.

Кожный рог – ограниченная гиперплазия кожного эпителия, образующая вырост в форме рога. Возникает на красной кайме губы, чаще – нижней. Размер рога – до 1 см. Озлокачествление проявляется в воспалении и уплотнении вокруг основания рога.

Диагноз – на основе биопсии. Лечение – хирургическое удаление.

Рак слизистой оболочки рта и красной каймы губ – чаще ороговевающий плоскоклеточный, почти всегда гистологически – спиноцеллюлярный, возникающий из клеток шиповатого слоя.

Клиническое течение зависит от предшествующих форм предрака.

Начало – безболезненное. Папиллярная форма имеет вид бородавчатого выступа на широком основании. Поверхность его покрыта сосочковыми разрастаниями и часто роговыми массами. Пальпаторно определяется уплотнение из-за инфильтрации в основании и вокруг образования. Наиболее неблагоприятна инфильтративная форма, начинающаяся с уплотнения под слизистой.

Язвенная форма появляется при раннем распаде опухоли, которая преобразуется в кратер с вывернутым краем. Инвазивный рост ведёт к образованию валика по окружности. Затем начинают уплотняться и увеличиваться регионарные лимфоузлы. Особенно быстро начинает метастазировать рак языка.

Диагноз на основе гистологической картины. Лечение включает весь комплекс – хирургическое удаление, лучевое воздействие, химиотерапия.

Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте

В этом периоде жизни в первую очередь следует учитывать пониженную кислотность желудочного сока, что проявляется в ускоренном оседании пищевого комка в 12-типерстной кишке. Это прямо влияет на интенсивность резорбции лекарственных средств в тонком кишечнике. В первую очередь – это снижение всасывания кальция, железа и витаминов группы В, особенно B12. С возрастом из-за огрубения биомембран и снижения микроциркуляции и трансдермальное и даже инъекционное введение препаратов реализуется медленнее.

Общая биодоступность лекарств изменяется из-за уменьшения мышечной массы и увеличения удельного веса массы жировой ткани. В итоге гидрофильные препараты оказываются более доступными, тогда как липофильные депонируются в жировой ткани клетчаткой.

В печени пожилых замедляется биотрансформация многих лекарственных соединений: в фазе окисления, гидролиза, восстановления, а также снижается ацетилирование, сульфатилирование, соединение с глюкуроновой кислотой, т.е. процессы синтетического обезвреживания чужеродных соединений. Это удлиняет «период жизни» лекарств в средах организма, что предполагает необходимость снижения терапевтических доз на 1/3 – 1/4. Однако, некоторые препараты (барбитураты, алкоголи, нейролептики) за счёт активации микросомальных ферментов печени, наоборот – укорачива-

ют «жизнь» параллельно назначаемых средств.

Существенно также, что почечный клиренс (а тем самым выведение лекарственных средств из организма) может снижаться на 30-50%. Это – дополнительный фактор в пользу снижения терапевтических доз.

Вышесказанное справедливо как в отношении лекарственных средств общей (не стоматологической) направленности, так и применительно к средствам, наиболее употребляемым в стоматологической практике [7,10].

Это приводимые в методическом пособии «Фармакотерапия заболеваний пародонта» [9] витамины (в особенности аскорбиновая кислота и эргокальциферол), анаболические препараты нестероидной природы (метилурацил и оротат калия) и ингибиторы костной резорбции.

Витамин С – природное соединение, обладающее комплексом свойств. Первое – он термолабилен, т.е. разрушается при нагревании, особенно при длительном кипячении. Именно из-за этого страдали от цинги многие участники морских экспедиций, обильно снабжённых консервированными продуктами. Второе свойство этого витамина – он существует в двух формах, образующих окислительно-восстановительную систему. Этот процесс, связанный с переносом свободного электрона, лежит в частности в основе синтеза белка. Пусть это иммунные белки – тогда он очень нужен при инфекционной патологии или при воспалении. Следующее – он необходим при синтезе гормонов коры надпочечников и, наконец – для синтеза коллагена, опорного материала всей стоматологии. Всю жизнь в организме человека синтезируется этот продукт, а в зубо-челюстной системе каждые сутки синтезируется до 25% коллагена. Вот почему цинга – синоним адентии.

Другой витамин – тиамин (В1), регулятор углеводного обмена, обеспечивающий энергообразование во всех тканях. Если возникнет гиповитаминоз В1, возникает избыток пировиноградной кислоты. А она – мощный фактор «вымывания» кальция. Именно поэтому любители сладостей так часто распадаются за это потерей зубов.

Ну, и конечно, витамин D – главный регулятор усвоения кальция из пищи. Он увеличивает всасывание кальция в кишечнике и уменьшает потерю его через почки.

Есть у эргокальциферола и гормон – помощник, тирокальцитонин. Последний способствует утилизацию кальция во всех тканях – сердце, мышцах, мозгу и т.д.

Анаболическое действие (синтез белка) витамина С реализуется также в кооперации с соединениями, напрямую участвующими в белковом синтезе – пуринами, такими как оротат калия и метилурацил. Достоинством последнего является его положительное влияние на регенерацию и улучшение иммунного статуса человека.

В частности, применяемый в составе бисептол-канестен-метилурациловой пасты (БКМ), метилурацил благоприятно влияет, ограничивая деструктивные процессы в десне, уменьшает рост патологических грануляций и улучшает местный иммунитет.

Ингибиторы костной резорбции

Кальцитонин – продукт генной инженерии. Раствор для инъекций (в 1 мл 50 МЕ) или дозированный интраназальный аэрозоль (в 1 мл 50 МЕ). Эффект реализуется через специфические рецепторы в костях, почках – стимулируется минерализация костей при одновременном снижении уровня кальция в плазме. Показания – остеопороз (в том числе, возрастной).

Этакриновая кислота (ксидифон). Форма выпуска – концентрат для приготовления раствора для приёма внутрь (1 г в 5 мл). Ингибитор остеокластической костной резорбции. Предупреждает образование мочевых камней. Применяется при гипервитаминозе D, остеопорозе, заболеваниях пародонта. Применяется внутрь и местно в виде полоскания.

Остеогенон (оссеин) – соединение гидроксипапата. Выпускается в таблетках по 830 мг. Является регулятором кальциево-фосфорного обмена – стимулирует остеобласты и ингибирует остеокласты. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Стимулирует синтез коллагена и угнетает продукцию паратгормона. Эффективен при предклимактерическом и климактерическом остеопорозе, назначается по 1-2 таблетки на приём 2 раза в сутки.

Тиболон (левиал) – препарат для лечения климактерического синдрома. Назначается в таблетках по 0,0025 на

приём 1 раз в сутки. Стабилизирует работу гипоталамо-гипофизарной системы, не вызывает регулярных маточных кровотечений за счёт эстрогенных, прогестагенных и слабых андрогенных свойств. Предотвращает потерю костной массы в постменопаузном периоде, уменьшает степень вазомоторных расстройств.

Назначается по согласованию с гинекологом через 1 год после прекращения мenses.

Иприфлавон (остеохин) синтетическое производное – аналог природных флавоноидов (France). Таблетки по 0,2 назначаются 3 раза в день. Курс – 1-2-3 месяца. Улучшает метаболизм костной ткани, снижая её резорбцию. Показания – остеопороз (возрастной, вызванный длительным назначением кортикостероидов, дисгормональный).

Побочные эффекты: диспептические явления, запоры, диарея, анорексия.

Противопоказания: нарушение функции печени, почек, язвенная болезнь желудка.

Недостатков иприфлавона не проявляет фитопрепарат естественного производства, выпускаемый в виде чая «Анастасия». Получаемый из сибирских растений (ортилия, грушанка, курильский чай), он содержит помимо флавоноидов – полифенолы, иридоиды и дубильные вещества. Эффективно использование препарата внутрь и в виде лекарственной плёнки, накладываемой на слизистую оболочку десны. 10% экстракт входит в состав плёнки на основе метилцеллюлозы М-16.

Новые перспективы гериатрии обозначились с появлением препаратов, замедляющих старение организма. Это препараты из группы гепатопротекторов – бигуанидов, а также пептидные препараты тимуса – тималин, тимаген, а также эпифизин – эпиталамин.

К ингибиторам костной резорбции относятся и препараты кальция – кальцинона, кальция глюконат, кальция карбонат и кальций С1000 (фирмы Сандоз – комбинация кальция с витамином С).

Ортопедическая геронтостоматология

У пациентов пожилого и старческого возраста с сохранившимися зубами наблюдается деформация зубных рядов, возникающая вследствие кариеса, заболеваний пародонта, травм и их осложнений.

Зубы, ограничивающие образовавшийся дефект, зачастую начинают смещаться. Кроме того, смещаются и зубы противоположной челюсти, лишившейся антагонистов. Это необходимо учесть при подготовке полости рта к протезированию и выбору конструкции протеза.

Современная стоматологическая концепция геронтологии

– сохранение зубов позволяет сохранить естественные зубные ряды и ткани зубо-челюстной системы, а тем самым принимаемые меры должны проводиться не только с целью сохранения эстетики и функции жевания, но и преждевременного старения;

– в случае дальнейшей потери зубов мероприятия стоматологической реабилитации должны быть направлены на восстановление жевательной эффективности и предотвращения полной адентии;

– среди данных мер особое место должна занять стоматологическая имплантация, обеспечивающая ортопедическую реабилитацию;

– решение геронтостоматологических проблем является оправданным с медико-биологической и социальной точек зрения, и должно быть обеспечено с позиций разработки новых технологий и повышений знаний и умений в этой области, а также открытием геронтологических центров для реабилитации стоматологических больных;

– использование комплексной программы коррекции травматических поражений слизистой оболочки полости рта и губ (избирательное пришлифовывание зубов, тотальная шлифовка отдельных зубов, устранение острых краёв пломб, зубов, временное и постоянное шинирование подвижных зубов и др.);

– включение в диагностический алгоритм обследования пациентов старших возрастных групп современных неинвазивных методов оценки состояния слизистой оболочки и губ у пациентов (цитологическое и бактериоскопическое исследование соскоба с поражённых участков слизистой рта, люминесцентная диагностика, определение микроотоков, ПЦР);

а также привлечение к обследованию врачей-интернистов (терапевт, гастроэнтеролог, эндокринолог, гематолог и др.);

- проведение лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта с использованием обезболивающих гелей (холисал, камистад, найз) и средств для стимуляции регенерации – масляные растворы витаминов А, Е, аевит, масло шиповника, облепихи, каротолин, солкосерил (желе, мазь, дентальная адгезивная паста), актовегин (желе, мазь), а также препараты, улучшающие метаболические и обладающие антигипоксантами свойствами – пептидных биостимуляторов (тималин, виолон, метилурацил); при отсутствии противопоказаний – использование физиотерапевтических процедур;
- употребление функционального питания – пробиотических кисло-молочных продуктов (например, Ангарской фирмы «Лактовит») – лучшие продукты здорового питания, не содержат генно-модифицированные включения, присадки, стабилизаторы, консерванты, искусственные добавки и

красители);

- своевременное определение уровня холестерина и его коррекция с помощью правильного питания и препаратами, снижающими холестерин;
- соблюдение рационального режима труда и отдыха (физические упражнения и умственная активность).

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 разрабатывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 27.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арьева Г.Т., Ариев А.Л. Геронтостоматология – объективная реальность // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14. №7. – С.3-8.
2. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология, часть 3, заболевания слизистой оболочки полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 256 с.
3. Борисова Е.Н. Социальные и клинические аспекты заболеваний пародонта у людей пожилого возраста // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – Т. 4. №2. – С.31-36.
4. Леус П.А., Борисенко Л.Г., Казеко Л.А., Агиевцева С.В. Утеря зубов у пожилого населения Беларуси // Стоматология. – 2003. – №2. – С.36-37.
5. Николаев А.И. Препарирование кариозных полостей // Современные инструменты, методики, критерии качества. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 215 с.
6. Усова Н.Ф. Некоторые особенности отечественной геронтостоматологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №3. – С.75-76.
7. Усова Н.Ф. Сравнительная характеристика двух новых подходов к лечению воспалительных заболеваний пародонта // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №5. – С.105-106.
8. Усова Н.Ф., Федосеева Г.М., Гордеева В.В., Скибина Е.В. Опыт пролонгирования терапевтического воздействия фитопрепаратов в лечении гингивита и пародонтита // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №4. – С.105-106.
9. Усова Н.Ф., Усов Л.А. Фармакотерапия заболеваний пародонта / ГБОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России. – Иркутск: ИГМУ, 2011. – 30 с.
10. Усова Н.Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез, принципы комплексного лечения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №1. – С.141-144.
11. Усова Н.Ф., Усов Л.А. К проблеме предрака в стоматологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №4. – С.29-31.

Информация об авторе:

Усова Нелли Федоровна – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1.

Information About the Author:

Usova Nelly F. – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1.

© ЗЕДГЕНИДЗЕ И.В., ТИШКОВ Н.В. – 2015
УДК 616.71-001.5-089.227.84

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМ АППАРАТОВ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАФИЗАРНЫХ И ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

Иван Владимирович Зедгендзе, Николай Валерьевич Тишков
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, врио директора – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков)

Резюме. Статья посвящена истории, развитию, совершенствованию метода чрескостного остеосинтеза, подходы многих авторов к внешней фиксации отломков. Проведен анализ остеосинтеза. Представлены положительные

и отрицательные стороны метода, различие конструкций аппаратов внешней фиксации, начиная со стержневых аппаратов, заканчивая спице-стержневыми аппаратами. Дана оценка стабильности фиксации отломков в системе «аппарат-кость». Приведены новые направления развития метода чрескостного остеосинтеза.

Ключевые слова: переломы длинных костей, чрескостный остеосинтез.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SYSTEMS OF EXTERNAL FIXATION DEVICES USED IN THE TREATMENT OF DIAPHYSEAL AND INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE LONG BONES

I. V. Zedgenidze, N. V. Tichkov
(Irkutsk scientific center of surgery and traumatology, Russia)

Summary. Article is devoted to the history, development and improvement of the method of transosseous osteosynthesis, approaches of the many authors to external fixation of bone fragments. The analysis of osteosynthesis has been conducted. Positive and negative sides of the method, various designs of external fixation devices, starting with the core units and ending with the spoke-rod devices have been shown. The evaluation of the stability of fixation of bone fragments in the "machine-bone" is given. We present the new directions of development of transosseous osteosynthesis method.

Key words: fractures of long bones, transosseous osteosynthesis.

Принцип метода чрескостного остеосинтеза заключается в репозиции и фиксации отломков чрескостно проведенными стержнями и (или) спицами. Стержни (спицы) закрепляются в разнообразных внешних устройствах, что обеспечивает фиксацию отломков.

Метод чрескостного остеосинтеза имеет значительные преимущества перед другими методами фиксации фрагментов:

- точная репозиция отломков,
- постоянное и надежное обездвиживание отломков,
- отсутствие дополнительной травмы тканей в области патологического очага, сохранение кровоснабжения и источников регенерации костной ткани,
- постепенное проведение всех манипуляций (компрессии, дистракции, встречного сдавления, перемещения отдельных фрагментов),
- ранняя дозированная нагрузка на конечность,
- ранние движения в прилежащих суставах позволяют предупреждать развитие контрактур,
- снижение степени трофических нарушений; ранняя дозированная опорная нагрузка, способствующая сращению перелома.

История метода

A. Lambotte в 1912 г. сконструировал аппарат, который состоял из винтов, прочно вставляемых в отломки (по 2 в каждый отломок), и двух пластинок, соединяющих выступающие над кожей концы винтов с помощью болтов. В 1917 г. Л.А. Розен предложил аппарат, который автор назвал остеостатом. Остеостат состоял из Т-образной пластины с двумя перпендикулярно расположенными вырезами и из двух винтов с двумя фиксирующими гайками в каждом винте. Винты вводились в костные отломки, при передвижении винтов по вырезам Т-образной пластины происходит перемещение отломков по отношению друг к другу во всех направлениях. Этим достигается репозиция отломков. Остеостат был первым аппаратом, с помощью которого отломки можно было как репозилировать, так и фиксировать.

Взаимную компрессию отломков осуществил J. Key (1937), который для фиксации резецированных концов коленного сустава вводил в метафизы большеберцовой кости и бедра по 2 гвоздя, концы которых сближались винтами [58]. Этим достигалось максимальное сближение резецированных поверхностей, что ускоряло сращение сегментов бедра и голени.

В 1937 г. O. Stader разработал специальный аппарат, состоящий из двух гвоздевых соединений для каждого отломка и соединяющего их регулирующего стержня. Гвозди вводили в отломки под углом друг к другу. Посредством вращения разводного винта на регулирующем стержне производили разведение или сближение отломков [62,63].

В 1938 г. А.С. Перцовский сообщил об удлинении конечностей у собак в эксперименте с помощью сконструированного им аппарата. После сегментарной остеотомии в каждый отломок насквозь вводили по одному гвоздю, концы которых фиксировали в металлических кольцах. Двумя винтами, соединяющими кольца, производили разведение и сближение колец [28].

R. Anderson в 1942 г. опубликовал результаты лечения ди-

афизарных переломов длинных трубчатых костей с помощью разработанного им аппарата. Автор в своем аппарате в сочетании с гвоздями применял и спицы. Практически это был первый спице-стержневой аппарат внешней фиксации [44].

С 1942 по 1957 г. R. Hoffmann [51-54] успешно применял аппараты собственной конструкции при лечении диафизарных переломов костей и ложных суставов. Принцип устройства этого аппарата основан на том, что в каждый отломок ввинчивается 2-4 гвоздя диаметром 4-6 мм с винтовой нарезкой на концах. Гвозди устанавливаются либо в одной плоскости, либо треугольником. После этого концы гвоздей фиксируются зажимами, которые скрепляются винтовым стержнем. Репозицию отломков производят вращением разводного винта, соединяющего стержни.

В 1947 г. М.Д. Панасюк предложил и применил при переломах длинных трубчатых костей компрессионный аппарат собственной конструкции, состоящий из двух треугольных рам, через которые перпендикулярно к оси отломков кости вводили по три металлических гвоздя. Рамы сближались с помощью винтовых приспособлений [29].

В 1948 г. J. Charnley использовал аппарат собственной конструкции, в каждый отломок вводил по одному гвоздю, концы которых сближались винтами [48].

Аппарат H. Greifensteiner (1948) наиболее простой, состоящий из одной дуги и двух параллельно проведенных спиц. После репозиции отломков в каждый отломок на 2-3 см выше и ниже перелома вводили по спице. Концы этих спиц натягивали и закрепляли в одной дуге для скелетного вытяжения. При натяжении спиц создавалась взаимная компрессия отломков. После этого накладывали гипсовую повязку с окном в местах проведения спиц [48].

В 1952 г. К.М. Сиваш предложил стержневой аппарат, состоящий из двух стяжных винтов со специальными гайками, в зажимах которых крепят стержни, проведенные через отломки [33].

Аппарат M. Reindle (1950) описал аппарат с шарнирами, который в основном применяли при переломах костей голени. Появилась возможность совершать движения в коленном и голеностопных суставах [61].

В нашей стране получили широкое развитие системы, построенные на основе напряженных спиц (Г.А. Илизаров, В.К. Калнберз) [21,22]. Конструкции состоят из колец, в которых натягиваются перекрещивающиеся спицы. Кольца соединяются раздвижными винтами.

Дальнейшее развитие метода чрескостной фиксации прослеживается в работах О.Н. Гудушаури (1954, 1968), который выпустил монографию «Внеочаговый компрессионный остеосинтез при закрытых диафизарных переломах и ложных суставах костей голени», в которой описываются преимущества изобретенного автором аппарата [15,16]. Аппарат состоит из двух спаренных дуг, репонирующей дуги и двух разводных винтов. Две спицы вводятся в дистальный отломок и две в проксимальный, в каждом из отломков спицы располагаются в одной плоскости и под углом друг к другу.

Репозиционно-компрессионные аппараты Волкова-Оганесяна широко применяются для репозиции и фиксации костных отломков при переломах и ложных суставах костей, удлинении конечностей. Кроме этого авторы разработали

аппараты для полной динамической разгрузки сустава при сохранении между суставными концами постоянства щели строго заданной величины. Для достижения разгрузки сустава при пассивных и активных движениях с точки зрения авторов необходимо:

1. жесткая фиксация в аппарате концов сустава для воспроизведения его кинематики,

2. искусственно создать ось сустава путем проведения осевой спицы и подвижно зафиксировать ее в режиме к оси вращения аппарата.

Систематизация аппаратов внешней фиксации

М.В. Волков и О.В. Оганесян предложили 8 моделей аппаратов внешней фиксации, в основном направленные на сохранение подвижности в суставах [9].

J. Hellinger, R. Schoffman (1980) все системы и модификации аппаратов внешней фиксации разделяют на две основные группы [50]:

1. конструкции, фиксирующиеся на гвоздях Штейнмана и винтах Шанца,

2. конструкции, фиксирующиеся на спицах.

F. Behrens (1983) разделяет все аппараты внешней фиксации на стержневые и циркулярные, а по типу соединения гвоздей или винтов с опорой – на простые гвоздевые фиксаторы и модульные [45]. В простых фиксаторах гвозди и винты можно устанавливать под углом и на различном расстоянии друг от друга. На модульных фиксаторах гвозди и винты вводятся в одной плоскости, параллельно друг другу и перпендикулярно оси отломков.

М.Н. Роре, М. Evans (1982) предлагают следующую классификацию аппаратов внешней фиксации: 1) односторонние (полурама), 2) двусторонние (полная рама), 3) трехгранные, 4) четырехсторонние, 5) полциркулярные, 6) циркулярные [60].

А.А. Корж и Б.И. Сименач (1986) применяют классификацию, отражающую конструктивные принципы монтажа аппарата [26]:

– тип 1, в виде односторонней скобы, монтированной, как правило, на четырех коротких (проведенных через оба кортикальных слоя) стержнях;

– тип 2а, в виде двух скоб, смонтированных в одной или различных плоскостях;

– тип 2б, в виде “рамы”, собранной на сквозных стержнях, имеющих центральную нарезку или без таковой. В таких условиях особое внимание обращается на создание интрафрагментарного напряжения между отдельными парами стержней за счет их дугообразной деформации;

– тип 3, монтаж объемных фигур, отвечающих конкретным условиям повреждения и его локализации, исключающих осевые отклонения и ротационные смещения.

Преимущества и недостатки аппаратов внешней фиксации

Стержневые аппараты, по мнению некоторых авторов, имеют преимущества по сравнению с аппаратами на основе спиц. Основные преимущества – следующие: 1) Простота и быстрота выполнения монтажа [20]. По мнению С.А. Краснова, В.Э. Дуброва, В.Н. Колесникова (1997), операции с использованием стержневых аппаратов любой конструкции малотравматичны и занимают значительно меньше времени, чем операции с применением спицевых аппаратов. Если в первом случае средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 21 ± 2 мин., то во втором – 68 ± 6 мин. ($p < 0,02$) [27]. 2) Удобство для больных [25]. 3) Значительное снижение количества перфораций кости и мягких тканей уменьшает риск повреждения важных анатомических образований и возникновения воспалительных осложнений, а также обеспечивает большую мобильность мягких тканей [5,32]. 4) Возможность упрощенного монтажа без репонирующих устройств [19]. 5) Свободный доступ к мягким тканям в зоне перелома при первичной хирургической обработке и последующем лечении раны [8,13]. 6) Быстрое восстановление мобильности раненых и пострадавших [7,39]. 7) Возможность варьирования методики монтажа в зависимости от особенностей повреждения [8,23]:

– меньшая травматичность по сравнению со спицевыми, уменьшение количества перфораций кости и мягких тканей, снижение риска повреждения сосудисто-нервных образований;

– свободный доступ к ране при открытых повреждениях

и ко всему сегменту конечности;

– при массовом поступлении раненых возможно осуществление большего количества операций за счет быстроты наложения стержневого аппарата внешней фиксации.

К недостаткам применения стержневых аппаратов внешней фиксации следует отнести недостаточную стабильность фиксации отломков по данным ряда авторов [24,31,46,57,64].

Применение спице-стержневой компоновки аппаратов повышает жесткость фиксации отломков, позволяет уменьшить количество элементов и массивность внешнего устройства. Сторонники спице-стержневой фиксации отломков подчеркивают важность активной работы смежных суставов, а это требование можно выполнить, если сократить количество чрескостно проведенных элементов [14,18,22,34,35,42,47,56].

Каждый аппарат внешней фиксации создает определенную жесткость остеосинтеза. Односторонние внешние опоры создают эластичную фиксацию фрагментов. Более жесткими являются двусторонние или рамочные опоры.

В своих экспериментах В.Г. Рынденко и соавт. (1986) использовали эту модель для исследования стабилизирующего эффекта аппаратов внешней фиксации, состоящей из двух цилиндров, соединенных между собой наружным фиксатором. Изучен стабилизирующий эффект аппарата Илизарова и аппарата В.Г. Рынденко. Данные экспериментального исследования позволили сделать заключение, что наибольшей жесткостью фиксации обладает компоновка аппарата Илизарова с использованием интрафрагментарной компрессии. Несколько уступает ей компоновка стержневого аппарата В.Г. Рынденко с использованием дополнительной стяжки. Остальные компоновки стержневого аппарата были сравнимы по жесткости с компоновкой аппарата Илизарова без интрафрагментарной компрессии [32].

В.Г. Рынденко в эксперименте моделировал фиксацию кости при костном дефекте. В таких условиях полностью нейтрализовать внешние нагрузки аппаратами не удастся. Следовательно, при использовании аппаратов в клинике также сохраняется некоторая подвижность отломков при их осевом нагружении [32].

Контроль стабильности аппарата при компрессионно-дистракционном остеосинтезе изучался Г.Ш. Голубевым, Д.В. Кривец (1994). Проведен мониторинг системы «аппарат – кость» у 19 больных. Осуществлялся контроль сил натяжения спиц и усилий компрессии-дистракции. По результатам исследований выявлено, что в течение первых 1-2 дней происходит резкое падение сил натяжения спиц, которое прогрессирует с течением времени. Неконтролируемая дестабилизация, по-видимому, является одной из основных причин неудач внеочагового остеосинтеза [11].

Жесткость фиксации костных отломков на основе спиц подробно анализирована в монографии В.И. Шевцова, В.А. Немкова, Л.В. Склера (1995). На дистальный отломок приложения силы было стандартным и составило 10 кг. Смещение при этом наблюдалось от 2 до 18 мм [43].

Достаточно подробно описана жесткость фиксации костных фрагментов в докторской диссертации Л.Н. Соломина (1996) [35]. Исследовалась жесткость спице-стержневой опоры на косых экспериментальных переломах проксимальной, средней и дистальной трети диафиза плечевой, бедренной, большеберцовой костей. Косой диафизарный перелом моделировался перепиливанием кости листовой пилой в плоскости, находящейся под углом 45° к длинной оси кости. После разрушения костные отломки диафиксировали спицами. Межфрагментарной компрессии не создавалось. Смещение дистального фрагмента при спице-стержневой компоновке аппарата внешней фиксации наблюдалось от 2 до 10 мм/Н, при спицевой – от 1,9 до 34,5 мм/Н, при стержневой – от 2,3 до 5,8 мм/Н.

Высокие потенциальные репонирующие способности отмечены у аппаратов спице-стержневой компоновки. При выборе тактики и метода лечения огнестрельных ран авторы исходили из индивидуального подхода к каждому больному с учетом тяжести полученной травмы.

Спице-стержневые аппараты высокоэффективны для лечения огнестрельных переломов длинных костей, а создаваемый ими стабильный остеосинтез позволяет оптимизировать сращение переломов [10,17].

Ю.В. Трошкин (2005) выполнил сравнительную оценку

чрескостного остеосинтеза диафизарных переломов костей голени с использованием трех оригинальных типов стержневых аппаратов внешней фиксации, состоящих из кольцевых, полукольцевых и дуговых внешних опор, а также различного числа консольных и сквозных стержней [38].

М.Ф. Баракат, Р.И. Мельцер (2006) показали, что применение методик чрескостного остеосинтеза позволяет уменьшать влияние неблагоприятных для лечения факторов при сегментарных переломах голени. Рассмотрены факторы (угол наклона плоскости перелома и величина эксцентриситета), влияющие на биомеханические характеристики системы «кость – аппарат наружной фиксации» [3].

А.В. Ткачева, О.В. Бейдик (2006) провели биомеханическое исследование жесткости фиксации костных фрагментов с помощью аппарата наружного чрескостного остеосинтеза путем измерения и оценки смещений фрагментов при нагрузке. Определены схемы наилучшей жесткости фиксации с помощью стрессового и спице-стержневого остеосинтеза при лечении переломов большеберцовой кости голени [37].

Е.А. Халиман, В.Г. Виноградов (2009) на основе компьютерного моделирования создали математическую модель аппарата внешней фиксации, обеспечивающую регистрацию смещения костного отломка в пространстве под нагрузкой при изменении уровней и углов установки стержней [41].

А.И. Гордиченко, А.Н. Минаев (2010) использовали чрескостный остеосинтез около- и внутрисуставных переломов длинных костей конечностей [12]. Н.В. Тюляев, Т.Н. Воронцова, Л.Н. Соломин (2011), анализируя литературу, делают выводы, что чрескостный остеосинтез является высокоэффективным методом лечения переломов конечностей, т.к. создает оптимальные условия для сращения фрагментов на всех уровнях [40]. Р.А. Алфимов, Ю.А. Барабаш, Н.С. Семенов (2012) установили наиболее оптимальные способы комбинированного чрескостного остеосинтеза при компрессионном остеосинтезе: чрескостные стержни вводятся под углом 15° к длинной оси кости и соответственно параллельно или перпендикулярно линии излома [1].

Новым направлением в чрескостном остеосинтезе в сегодняшний день является использование аппаратов ОРТОСУВ, основанных на применении компьютерной навигации. По данным Л.Н. Соломина и соавт. (2011), применение гесапода по сравнению с аппаратом Г.А. Илизарова имеют существенные преимущества и может быть методом выбора при лечении сложных деформаций [36].

Таким образом, в настоящее время известно более 1000 устройств для внешней фиксации. Аппараты внешней фиксации обладают преимуществами и недостатками, связанными с их развитием и оптимальными показаниями к применению. Наиболее совершенные аппараты обладают следующим комплексом положительных качеств:

- Минимальная травматичность оперативного вмешательства. Отсутствие дополнительной травмы тканей в области перелома, сохранение кровоснабжения и источников репаративной регенерации.
- Возможность введения фиксирующих элементов в зону повреждения кости и мягких тканей
- Возможность точной закрытой репозиции костных фрагментов, возможность направленного изменения положения фрагментов в любой момент времени.

- Возможность обеспечения прочной фиксации фрагментов, достаточной для раннего восстановления функции конечности.

- Широкая сфера применения при травматологической и ортопедической патологии, включая ургентную травму.

- Отсутствие травматичности при удалении чрескостных элементов.

Основными недостатками внешней фиксации являются:

- Относительная сложность применения устройств для чрескостного остеосинтеза.

- Необходимость постоянного квалифицированного врачебного мониторинга на протяжении всего периода лечения аппаратом.

- Опасность возникновения воспаления мягких тканей в области чрескостных элементов на протяжении всего периода фиксации аппаратом.

- Опасность возникновения ограничений движений в суставах, возникающего вследствие проведения чрескостных элементов через мягкие ткани.

- Относительная громоздкость аппарата внешней фиксации.

- Возможность «несанкционированного» вмешательства пациента или третьего лица в регулировки аппарата.

- В настоящее время основными показаниями к применению чрескостного остеосинтеза являются:

- Переломы и вывихи, сопровождающиеся повреждением мягких тканей: открытые, огнестрельные, минно-взрывные повреждения.

- Огнестрельные проникающие повреждения суставов.

- Случаи множественных переломов, сочетанной и комбинированной травмы.

- Ситуации, когда пациенту противопоказано выполнение внутреннего остеосинтеза.

- Последствия переломов, в т.ч. при наличии острого или хронического очага инфекции: переломы, срастающиеся при неправильном положении костных фрагментов, замедленная консолидация, ложные суставы, дефекты, деформации, их сочетание.

- Ортопедическая патология, в т.ч. при наличии острого или хронического очага инфекции: деформации, дефекты, укорочения костей.

- Операции, относящиеся к эстетической хирургии: увеличение роста, изменение формы ног.

- Использование метода дистракции при патологии суставов: контрактуры, вывихи, дегенеративно-дистрофические, диспластические изменения.

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

Работа поступила в редакцию: 01.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимов Р.А., Барабаш Ю.А., Семенов Н.С. Выбор методики чрескостного остеосинтеза при лечении диафизарных переломов костей голени // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. №1. – С.133-138.
2. Амро Т.А. Лечение переломов костей голени аппаратом внешней фиксации на основе стержней (клинико-экспериментальное исследование): Дисс... канд. мед. наук. – Харьков, 2002. – 140 с.
3. Баракат М.Ф., Мельцер Р.И. Биомеханические аспекты лечения сегментарных переломов голени // Биомеханика-2006: 8 Всероссийская конференция по биомеханике, Нижний Новгород, 22-26 мая, 2006. – Нижний Новгород, 2006. – С.131-132.
4. Бейдик О.В., Киреев С.И., Любичкий А.П., Левченко К.К. Пути оптимизации метода наружного чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову в лечении ортопедо-

травматологических больных // Тезисы научно-практической конференции. – Т. 1. – Курган, 2000. – С.29-30.

5. Бейдик О.В., Анников В.В., Левченко К.К. Экспериментальное обоснование внешней фиксации трубчатых костей // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями. – Курган, 2006. – С.57-58.

6. Белый В.Я., Шипунов Г.П. Лечение переломов длинных костей у больных с множественными и сочетанными травмами // Актуальные проблемы множественных и сочетанных травм. – СПб., 1992. – С.72-73.

7. Битчук Д.Д., Трубников В.Ф., Истомин Г.П., Ковалев С.И. Лечение сложных переломов длинных костей и таза устройствами внутренней и внешней фиксации // Материалы VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. – Ярославль, 1993. – С.49.

8. Бэц Г.В., Рынденко В.Г. Применение стержневых аппа-

ратов при лечении переломов костей голени // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. – №7. – С.7-11.

9. Волков М.В., Оганесян О.В. Восстановление формы и функции суставов и костей (аппаратами авторов). – М.: Медицина, 1986. – 256 с.

10. Введенский С.П. Устройство для устранения угловых деформаций бедра // Ортопедия и травматология. – 1978. – №8. – С.71-72.

11. Голубев Г.Ш., Кривец Д.В. Возможности контроля стабильности аппарата и управления биомеханическим режимом при компрессионно-дистракционном остеосинтезе // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 1994. – Вып. 1-2. – С.25-29.

12. Городниченко А.И., Минаев А.Н., Усков О.Н. Чрескостный остеосинтез около- и внутрисуставных переломов длинных костей конечностей // Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России. – Саратов, 2010. – Т. 1. – С.114.

13. Городниченко А.И., Усков О.Н. Лечение оскольчатых переломов костей голени новыми аппаратами с “плавающими” фиксаторами стержней // Тезисы научно-практической конференции. – Т. 1. – Курган, 2000. – С.63-64.

14. Грязнухин Э.Г., Карпцов В.И., Новоселов К.А. Наружный остеосинтез с применением стержне-спицевых аппаратов // Тезисы научно-практической конференции. – Т. 1. – Курган, 2000. – С.70.

15. Гудушаури О.Н. Диафизарные переломы костей голени и их лечение: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1956.

16. Гудушаури О.Н., Оганесян О.В. Внеочаговый компрессионный остеосинтез при закрытых диафизарных переломах и ложных суставах костей голени. – М.: Медицина, 1968. – 103 с.

17. Гюльназарова С.В., Штин В.П. Лечение ложных суставов. Теория и практика метода дистракции. – Екатеринбург, 1992. – 143 с.

18. Единак А.Н. Реклама спице-стержневого аппарата конструкции автора // Ортопедия и травматология. – 1991. – №10. – С.4.

19. Иванов В.А. Стержневое устройство для остеосинтеза в лечении пострадавших с множественными и сочетанными травмами // Актуальные проблемы множественных и сочетанных травм. – СПб., 1992. – С.92-93.

20. Иванов В.А. Чрескостный остеосинтез стержневыми аппаратами в комплексном лечении пострадавших с поли-травмой // Патогенез и лечение изолированных и сочетанных травм. – Л., 1989. – С.68-69.

21. Илизаров Г.А. Чрескостный компрессионный остеосинтез аппаратом автора: Дисс... канд. (докт.) мед. наук. – Курган, 1968. – 483 с.

22. Калнберз В.К., Студерс П.Я., Добелис М.Я. Сравнительное исследование жесткости спиц Киршнера, стержней Штейнмана и винтов Шанца в идентичных экспериментальных условиях и в клинике // Ортопедия и травматология. – 1988. – №12. – С.16-19.

23. Карданов А.А., Лысенъ М.И., Фурдюк В.В., Загородний Н.В. Особенности техники остеосинтеза стержневым аппаратом Фурдюка при переломах бедренной кости // Тезисы научно-практической конференции. – Т. 1. – Курган, 2000. – С.120-121.

24. Корж А.А., Осытив Б.А., Иванов О.К. Система внеочагового остеосинтеза стержневыми аппаратами // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. – №7. – С.1-7.

25. Корж А.А., Рынденко В.Г. Особенности остеосинтеза стержневыми компрессионно-дистракционными аппаратами // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1990. – №7. – С.1-5.

26. Корж А.А., Сименач Б.И. Стержневые аппараты для внеочагового остеосинтеза – возможности и перспективы // Политравма. – Харьков, 1986. – С.120-122.

27. Краснов С.А., Дубров В.Э., Колесников В.Н. Применение внеочагового остеосинтеза у больных с открытыми переломами костей голени // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1997. – №2. – С.30-33.

28. Перцовский А.С. Удлинение нижней конечности путем сегментарной остеотомии // Вестник хирургии. – 1938. – Т. 55. №4. – С.465-470.

29. Панасюк М.Д. Аппарат для репозиции и фиксации трубчатых костей // Львовский медицинский институт. Факультетская хирургическая клиника. Сборник трудов. – Львов, 1947. – С.218-224.

30. Розен Л.А. Остеостат // Вестник хирургии и погранич-

ных областей. – 1926. – Т. 6. №16. – С.83-86.

31. Рынденко В.Г., Бэц Г.В., Горидова Л.Д. Применение стержневых компрессионно-дистракционных аппаратов (СКИД) при множественных переломах и сочетанных повреждениях // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1990. – №10. – С.29-32.

32. Рынденко В.Г., Маковоз Е.М., Бэц Г.В., Михайлов С.Р. Внеочаговая фиксация отломков костей стержневыми аппаратами с позиций биомеханики и клиники // Политравма. – Харьков, 1986. – С.122-124.

33. Сиваиш К.М. Винтовой аппарат для фиксации опилок костей при резекции коленного сустава, пораженных туберкулезом // Хирургия. – 1952. – №2. – С.91.

34. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова: Монография – СПб.: МОПСАР АВ, 2005. – 544 с.

35. Соломин Л.Н. Управляемый комбинированный остеосинтез длинных костей: разработка, обоснование, клиническое использование: Дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 1996.

36. Соломин Л.Н., Виленский В.А., Утехин А.И. Орто-СУВ аппарат: чрескостный аппарат, работа которого основана на компьютерной навигации // Гений ортопедии. – 2011. – №2. – С.161-169.

37. Ткачева А.В., Бейдик О.В., Левченко К.К. и др. Биомеханическое исследование жесткости внешней фиксации при лечении переломов костей с помощью аппарата чрескостного остеосинтеза // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2006. – №8-9. – С.100-104.

38. Трошкин Ю.В. Хирургическое лечение больных с диафизарными переломами костей голени стержневыми аппаратами внешней фиксации. – Саратов: Сарат. гос. мед. ун-т, 2005. – 30 с.

39. Трубников В.Ф., Попов И.Ф., Истомин Г.П., Ковалев С.И. Лечение повреждений опорно-двигательной системы у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях с множественной и сочетанной травмой // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. – №8. – С.35-38.

40. Тюляев Н.В., Воронцова Т.Н., Соломин Л.Н., Скоморошко П.В. История развития и современное состояние проблемы лечения травм конечностей методом чрескостного остеосинтеза // Травматология и ортопедия России. – 2011. – №2. – С.179-190.

41. Халиман Е.А., Виноградов В.Г. Пути совершенствования аппаратов внешней фиксации на основе компьютерного моделирования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №4. – С.76-78.

42. Шевченко С.Д., Хмызов С.А., Понсуйшапка А.К. Удлинение и коррекция деформаций бедренной кости у детей и подростков стержневыми и спице-стержневыми аппаратами внешней фиксации // Ортопедия и травматология. – 1990. – №9. – С.28-33.

43. Шевцов В.И., Немков В.А., Скляр Л.В. Аппарат Илизарова. Биомеханика. – Курган: Периодика, 1995. – 165 с.

44. Anderson R.J. // Internal College Surg. – 1942. – Vol. 5. – P.458.

45. Behrens B. Current concepts of external fixation of fractures. – Berlin, 1982. – P.15-19.

46. Burny F. Traitement par osteotaxis des fractures diaphysaires du tibia // Acta Orthop. Belg. – 1972. – Vol. 38. – P.280-300.

47. Burny F.L. Mecanical monitoring of fracture healing using external fixation // SICOT: Final Program&Abstract Book. – Sydney, 1999. – 300 p.

48. Charnlev J.J. Bone A.J. // Surg. – 1948. – Vol. 30-B. – P.478.

49. Greifensteiner H. // Chirurg. – 1948. – Bd. 19. – S.27.

50. Hellinger I., Scholtman R. // Qeitr. Orthop. Traumatol. – 1980. – Bd. 27. – S.679-693.

51. Hoffmann R. // Acta chir. Scand. – 1942. – Vol. 86. – P.235.

52. Hoffmann R. // Helvetica chir. Acta. – 1953. – Vol. 20. – P.487.

53. Hoffmann R. // Acta Chir. Scand. – 1954. – Vol. 107. №1. – P.72.

54. Hoffmann R. // Acta Chir. Belg. – 1957. – Vol. 56. – P.585.

55. Hoffmann R. // Lyon Chir. – 1955. – Vol. 50. – P.309.

56. Hosny G., Fadel M. Ilizarov external fixator for open fractures of the tibial shaft // International Orthopaedics – INT ORTHOP. – 2003. – Vol. 27. №5. – P.303-306.

57. Jorgensen T.L. // Acta Orthop. Scand. – 1972. – Vol. 43. – P.188-218.

58. Key J. // Surgery. – 1937. – Vol. 1. – P.730.
 59. Lambotte A. Un cas heureux d'intervention pour retraction progressive de l'aponeurose // J. Chir. – 1912. – Vol. 11. – P.207-210.
 60. Pope M., Ewans M. Design considerations in external fixation // Concepts in external fixation. – New York, 1982. – P.109-135.

61. Reindle M. // Med. klin. – 1950. – Bd. 45. – S.49.
 62. Stader O. // North Am. Veter. – 1937. – Vol. 18. №1. – P.37.
 63. Stader O. // North Am. Veter. – 1937. – Vol. 18. №1. – P.52.
 64. Vidal J., et al. // Beitr. Orthop. Traumatol. – 1980. – Bd. 27. – S.667-679.

REFERENCES

- Alfimov P.A., Barabash Y., Semenov N.S. The choice of technique transosseous osteosynthesis in the treatment of diaphyseal tibial fractures // Saratovskij Nauchno-Meditsinskij Zhurnal. – 2012. – Vol. 8. №1. – P.133-138. (in Russian)
- Amro T.A. Treatment of tibial fractures external fixation device on the basis of rods (clinical and experimental study): Thesis PhD (Medicine). – Kharkiv, 2002. (in Russian)
- Barakat M.F., Meltzer R.I. Biomechanical aspects of the treatment of segmental fractures of the tibia // Biomechanics – 2006: 8 All-Russian Conference on Biomechanics, Nizhny Novgorod, May 22-26, 2006. – Nizhny Novgorod, 2006. – P.131-132. (in Russian)
- Beidik O.V., Kireev S.I., Lyubitsky A.P., Levchenko K.K. Ways to optimize the method of external transosseous osteosynthesis GA Ilizarov treatment of orthopedic and trauma patients // Abstracts of scientific-practical conference. – Vol. 1. – Kurgan, 2000. – P.29-30. (in Russian)
- Beidik O.V., Annikov V.V., Levchenko K.K. Experimental study of external fixation of long bones // Modern methods of treatment of patients with injuries and their complications. – Kurgan, 2006. – P.57-58. (in Russian)
- Bely V.J., Shipunov G.P. Treatment of long bone fractures in patients with multiple and associated injuries // Actual problems of multiple and associated injuries. – St. Petersburg, 1992. – P.72-73. (in Russian)
- Bitchuk D.D., Trubnikov V.F., Istomin G.P., et al. The treatment of complex fractures of the long bones and pelvis devices internal and external fixation // VI Congress of Trauma Orthopaedic CIS. – Yaroslavl, 1993. – P.49. (in Russian)
- Bets G.V., Ryndenko V.G. The use of core devices in the treatment of tibial fractures // Orthopedia, Traumatologiya i Protezirovanie. – 1988. – №7. – P.7-11. (in Russian)
- Volkov M.V., Hovhannisyann O.V. Restoration of the form and funktsii joints and bones (machines authors). – Moscow: Meditsina, 1986. – 256 p. (in Russian)
- Vvedenskii S.P. A device for removing angular deformations hip // Ortopedia i travmatologiya. – 1978. – №8. – P.71-72. (in Russian)
- Golubev G.S., Kryvets D.V. Ability to control the stability of the machine and biomechanical control mode with compression-distraction osteosynthesis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 1994. – Vol. 1-2. – P.25-29. (in Russian)
- Gorodnichenko A.I., Minaev A.N., Uskov O.N. Transosseous osteosynthesis about-and intra-articular fractures of the long bones of the extremities // Abstracts of the IX Congress of Orthopaedic Trauma Russia. – Saratov, 2010 – Vol. 1. – P.114. (in Russian)
- Gorodnichenko A.I., Uskov O.N. Treatment of comminuted fractures of the leg bones new devices with the "floating" clamps rods // Abstracts of scientific-practical conference. – Vol. 1. – Kurgan, 2000. – P.63-64. (in Russian)
- Gryaznuhin E.G., Karptsov V.I., Novoselov K.A. Outdoor osteosynthesis using rod-spoke devices // Abstracts of scientific-practical conference. – Vol. 1. – Kurgan, 2000. – P.70. (in Russian)
- Gudushauri O.N. Diaphyseal tibial fractures and their treatment: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 1956. (in Russian)
- Gudushauri O.N., Hovhannisyann O.V. Extrafocal compression osteosynthesis of diaphyseal fractures in private and false joints leg bones. – Moscow: Meditsina, 1968. – 103 p. (in Russian)
- Gyulnazarova S.V., Shtin V.P. Treatment of false joints. Theory and practice of the method of distraction. – Ekaterinburg, 1992. – 143 p. (in Russian)
- Jedinak A.N. Advertising spokes-rod device design author // Orthopedia a Traumatologiya. – 1991. – №10. – P.4. (in Russian)
- Ivanov V.A. Spindle apparatus for osteosynthesis in the treatment of patients with multiple and associated injuries // Actual problems of multiple and associated injuries. – St. Petersburg, 1992. – P.92-93. (in Russian)
- Ivanov V.A. Transosseous osteosynthesis rod apparatus in the complex treatment of patients with multiple injuries // Pathogenesis and treatment of isolated and combined injuries. – Leningrad, 1989. – P.68-69. (in Russian)
- Ilizarov G.A. Transosseous compression osteosynthesis author: Thesis PhD (Medicine). – Kurgan, 1968. – 483 p. (in Russian)
- Kalnberz V.K., Studers P.Y., Dobelis M.J. Comparative study of the stiffness K-wires, rods and screws Steinmann Schantz under identical experimental conditions and in the clinic // Orthopedia i Traumatologiya. – 1988. – №12. – P.16-19. (in Russian)
- Kardanov A.A., Lysen M.I., Furdyuk V.V. Features art osteosynthesis rod device Furdyuk's in fractures of the femur // Abstracts of scientific-practical conference. – Vol. 1. – Kurgan, 2000. – P.120-121. (in Russian)
- Korz A.A., Osypiv B.A., Ivanov O.K. System extrafocal osteosynthesis rod apparatus // Orthopedics, travmatologiya and prosthetics. – 1988. – №7. – P.1-7. (in Russian)
- Korz A.A., Ryndenko V.G. Features osteosynthesis sterzh-nevymi compression-distraction apparatus // Orthopedics, travmatologiya i protezirovanie. – 1990. – №7. – P.1-5. (in Russian)
- Korz A.A., Simenach B.I. Stem cell phones for extrafocal osteosynthesis – opportunities and prospects // Polytrauma. – Kharkiv, 1986. – P.120-122. (in Russian)
- Krasnov S.A., Dubrov V.E., Kolesnikov V.N. Use extrafocal osteosynthesis in patients with open fractures of the tibia // Vestnik Traumatologii i Orthopedii imeni N.N. Priorova. – Moscow, 1997. – №2. – P.30-33. (in Russian)
- Pertsovsky A.S. Lengthening of the lower limbs by segmental osteotomy // Vestnik Khirurgii. – 1938. – Vol. 55. №4. – P.465-470. (in Russian)
- Panasiuc M.D. Apparatus for reduction and fixation of long bones. // Lviv honey. Institute. Teaching surgical clinic. Collection of works. – Lvov, 1947. – P.218-224. (in Russian)
- Rosen L.A. // Vestnik Khirurgii i pogranichnikh oblastej. – 1926. – Vol. 6. №16. – P.83-86. (in Russian)
- Ryndenko V.G., Bets G.V., Goridova L.D. The use of stem compression-distraction apparatus (SCID) for fractures and associated injuries // Orthopedia, travmatologiya i protezirovanie. – 1990. – №10. – P.29-32. (in Russian)
- Ryndenko V.G., Makovoz E.M., Bets G.V., Mikhailov S.R. Extrafocal fixing bone fragments rod apparatus from the standpoint of biomechanics and clinic // Polytrauma. – Kharkiv, 1986. – P.122-124. (in Russian)
- Siwash K.M. Screw fixation device for sawdust bone resection of the knee affected by tuberculosis // Khirurgiya. – 1952. – №2. – P.91. (in Russian)
- Solomin L.N. Basics chreskostnogo osteosynthesis G.A. Ilizarov: Monograph – St. Petersburg: MORSAR AB, 2005. – 544 p. (in Russian)
- Solomin L.N. Managed combined osteosynthesis of long bones: development, validation, clinical use: Thesis DSc (Medicine). – Irkutsk, 1996. – 32 p. (in Russian)
- Solomin L.N., Vilensky V.A., Utekhin A.I. Ortho-SUV device: transosseous unit, which is based on computer navigation // Genij Orthopedii. – 2011. – №2. – P.161-169. (in Russian)
- Tkacheva A.V., Beidik O.V., Levchenko K.K., et al. Biomechanical testing stiffness of external fixation in the treatment of bone fractures using osteosynthesis device chreskostnogo // Biomeditsinskie Tehnologii i radioelektronika. – 2006. – №8-9. – P.100-104. (in Russian)
- Trochkin Y.V. Surgical treatment of patients with diaphyseal fractures of the tibia Strezhneva external fixation devices – Saratov: Saratov State Medical University Press, 2005. – 30 p. (in Russian)

39. Trubnikov V.F., Popov I.F., Istomin G.P., Kovalev S.I. Treatment of injuries of the musculoskeletal system in victims of motor vehicle accidents with multiple and combined trauma // Orthopedia, travmatologiya i protezirovaniye. – 1988. – №8. – P.35-38.
40. Tullaev N.V., Vorontsov T.N., Solomin L.N., Skomoroshko P.V. History of the development and current state of treatment of limb injuries by transosseous osteosynthesis // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2011. – №2. – P.179-190. (in Russian)
41. Haliman E.A., Vinogradov V.G. Ways of improving the external fixation devices based on computer modeling // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – №4. – P.76-78. (in Russian)
42. Shevchenko S.D., Khmyz S.A., Popsuyshapka A.K., et al. Elongation and correction of deformities of the femur in children and adolescents, MMA and spokes-rod apparatus of external fixation // Ortopedia I Travmatologia. – 1990. – №9. – P.28-33. (in Russian)
43. Shevtsov V.I., German V.A., Sklar L.V., et al. Biomechanics. – Barrow: Periodicals, 1995. – 165 p. (in Russian)
44. Anderson R.J. // Internal College Surg. – 1942. – Vol. 5. – P.458.
45. Behrens B. Current concepts of external fixation of fractures. – Berlin, 1982. – P.15-19.
46. Burny F. Traitement par osteotaxis des fractures diaphysaires du tibia // Acta Orthop. Belg. – 1972. – Vol. 38. – P.280-300.
47. Burny F.L. Mechanical monitoring of fracture healing using external fixation // SICOT: Final Program&Abstract Book. – Sydney, 1999. – 300 p.
48. Charnlev J.J. Bone A.J. // Surg. – 1948. – Vol. 30-B. – P.478.
49. Greifensteiner H. // Chirurg. – 1948. – Bd. 19. – S.27.
50. Hellinger I., Scholtman R. // Beitr. Orthop. Traumatol. – 1980. – Bd. 27. – S.679-693.
51. Hoffmann R. // Acta chir. Scand. – 1942. – Vol. 86. – P.235.
52. Hoffmann R. // Helvetica chir. Acta. – 1953. – Vol. 20. – P.487.
53. Hoffmann R. // Acta Chir. Scand. – 1954. – Vol. 107. №1. – P.72.
54. Hoffmann R. // Acta Chir. Belg. – 1957. – Vol. 56. – P.585.
55. Hoffmann R. // Lyon Chir. – 1955. – Vol. 50. – P.309.
56. Hosny G., Fadel M. Ilizarov external fixator for open fractures of the tibial shaft // International Orthopaedics – INT ORTHOP. – 2003. – Vol. 27. №5. – P.303-306.
57. Jorgensen T.L. // Acta Orthop. Scand. – 1972. – Vol. 43. – P.188-218.
58. Key J. // Surgery. – 1937. – Vol. 1. – P.730.
59. Lambotte A. Un cas heureux d'intervention pour retraction progressive de l'aponeurose // J. Chir. – 1912. – Vol. 11. – P.207-210.
60. Pope M., Ewans M. Design considerations in external fixation // Concepts in external fixation. – New York, 1982. – P.109-135.
61. Reindle M. // Med. klin. – 1950. – Bd. 45. – S.49.
62. Stader O. // North Am. Veter. – 1937. – Vol. 18. №1. – P.37.
63. Stader O. // North Am. Veter. – 1937. – Vol. 18. №1. – P.52.
64. Vidal J., et al. // Beitr. Orthop. Traumatol. – 1980. – Bd. 27. – S.667-679.

Информация об авторах:

Зедгендзе Иван Владимирович – травматолог-ортопед, к.м.н., e-mail zedgenidze.ivan@mail.ru;
Тишков Николай Валерьевич – заведующий НКО, к.м.н., доцент.

Information About the Authors:

Zedgenidze Ivan – orthopedic trauma, MD, PhD, e-mail zedgenidze.ivan@mail.ru;
Tishkov Nikolai V. – Head of Department, MD, PhD, Associate Professor.

ПЕДАГОГИКА

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф., ИСАЕВ Ю.С. – 2015
УДК: 377.1:035

НЕКОТОРЫЕ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНИВАНИЯ КАЧЕСТВА УСВОЕНИЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

Николай Федорович Неделько, Юрий Сергеевич Исаев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Солодун)

Резюме. В статье приводятся результаты психолого-педагогического исследования качества исходного уровня знаний студентов. Акцентируется внимание на усилении роли междисциплинарных связей в совершенствовании и управлении учебного процесса, имеющего непосредственное отношение к компетентностному подходу в совершенствовании профессиональной подготовки студентов.

Ключевые слова: оценивание, качество усвоения знаний, исходный уровень, междисциплинарные связи, компетентностный подход.

SOME PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL ASPECTS OF EVALUATION OF QUALITY OF LEARNING OF STUDENTS' KNOWLEDGE AT THE DEPARTMENT OF FORENSIC MEDICINE

N.F. Nedelko, Yu.S. Isaev
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article presents the results of psycho-pedagogical study of the quality of mastering the initial level of knowledge of students. It focuses on strengthening the role of interdisciplinary connections in the improvement and management of the educational process, directly related to the competence-based approach to improve the training of students.

Key words: assessment, quality of learning, the initial level, interdisciplinary communication, competence-based approach.

*Знать нужное – важнее, чем знать многое.
Ж.-Ж.Руссо
Чтобы воспитать человека во всех отношениях, надо
знать его во всех отношениях.
К.Д.Ушинский*

Качество обучения, безусловно, является одним из основных факторов обеспечения качества образования и характеризует знания, умения, навыки, компетентность, становление личности обучающихся на определенных этапах образовательного процесса в медицинском вузе [11].

Как свидетельствуют современные психолого-педагогические исследования, качество подготовки и профессиональной деятельности врача можно существенно улучшить только посредством использования инновационных педагогических технологий в процессе обучения. Именно эти технологии позволяют значительно усовершенствовать и даже изменить методологическую систему обучения, повысить качество, доступность и открытость образования.

В дидактике высшей медицинской школы выполнено большое число работ, направленных на выявление функции и методики проверки качества знаний обучающихся, а также на повышение качества профессиональной подготовки врача [1,3,4,5,6,13-17,19-22]. При этом, значимость обоснованного использования тестовой методики выявления и проверки качества знаний и умений студентов, а также объективной техники оценивания их показаны и в наших работах [7,8,10,12,18].

Согласно теории обучения, управление качеством процесса обучения обеспечивается через управление познавательной деятельностью обучающихся. В связи с этим объективной оценкой качества формируемых знаний и умений является качество формируемой умственной деятельности студентов. О последней можно судить по изменяющимся независимым характеристикам действий, с помощью которых формируются знания и умения у обучающихся.

Термин «усвоение» характеризует одну из сторон дидактического процесса – результат познавательной деятельности обучающихся по овладению ими некоторой определенной информацией. С другой стороны, усвоение может выступать и в качестве самого содержания дидактического процесса, как определенная познавательная деятельность обучающихся, направленная на овладение некоторой информацией.

Таким образом, понятие «усвоение» (процесс и его результат) имеет двойственный характер, на котором сопрягаются психологи и педагоги при анализе управления процессом обучения.

Действительно, пытаясь оценить факт усвоения знаний, мы должны создать соответствующие условия для проявления студентом той деятельности, которая усвоена им в процессе обучения. Качество же каждого структурного элемента этой деятельности целиком детерминировано характером организации самого процесса усвоения информации.

Следует также уточнить понятие «качество знаний». Под качеством знаний по конкретному учебному предмету, в том числе и по судебной медицине, мы понимаем надежность системы управления знаниями. Качество знаний студента зависит от того, как профессионально разработана, функционирует и управляется система учебного процесса (рабочие программы, учебно-методические комплексы дисциплин) на кафедре [23]. Заметим, что верно и обратное, т.е. управление и функционирование системы учебного процесса находится в зависимости, в частности, и от качества знаний каждого обучающегося по каждому учебному предмету.

Теоретические разработки принципов конструирования и применения тестов учебной деятельности как эффективной педагогической технологии опираются на широко известные исследования педагогов и психологов, связанные с организацией учебно-познавательной деятельности (П. Гальперин, Н.Талызина, В. Давыдов, В. Беспалько, Л. Наумов, М. Дианкина, В. Аванесов, Е. Михайлычев и др.).

Нами на протяжении многих лет использовались и используются тесты учебной деятельности, результаты исследования которых представлены в работах многих высококвалифицированных авторов [7,8,9,10].

Считается, что тестовая диагностика – объективный, экономичный, демократичный и психологически корректный способ определения учебных достижений. При этом дидактические тесты предназначены для оценки уровня овладения учебным материалом [2].

В связи с вышеизложенным мы поставили перед собой цель – исследовать качество исходного уровня знаний студентов, приобретенных ими на предшествующих кафедрах, а также выяснение, какие существуют «пробелы» знаний у студентов при изучении ими предшествующих учебных дисциплин. При этом проводился анализ допущенных ими ошибок и правильных ответов при решении тестовых заданий.

Материалы и методы

Для решения поставленных целей мы использовали психолого-педагогическую методику – тесты учебной деятельности как современную эффективную инновационную технологию.

В настоящем психолого-педагогическом исследовании участвовали студенты лечебного, очная форма обучения – 187 чел., очно-заочная форма обучения – 150 чел., педиатрического – 154 чел., стоматологического – 151 чел. и медико-профилактического факультетов – 151 чел. Всего в эксперименте участвовали 793 студента.

Каждому студенту предоставляли 10 выборочных тестов, в которых содержалось от 1 до 8 правильных ответов. Всего в 10 тестах отмечалось 25-30 правильных ответов. Тестирование проводилось в начале первого занятия цикла. Время тестирования каждого студента составило в среднем 14,5 мин.

Качество усвоения выявлялось на основании успешности решения студентами тестовых заданий в изучаемых сферах деятельности на предшествующих учебных дисциплинах (медицинская биология, нормальная и патологическая анатомия, нормальная и патологическая физиология и др.). Для суждения о качестве подготовки обучающихся по результатам решения тестовых задач использовали коэффициент усвоения – К.

На любом уровне познавательной деятельности требуется осуществление безошибочной деятельности студента, а в последствии врача. Параметром, который характеризует степень безошибочности деятельности, является коэффициент усвоения – К. Международные стандарты степени безошибочного выполнения деятельности студента, будущего врача, предполагают $K=0,7$. В учебно-познавательной деятельности это допускается и оценивается как «удовлетворительно». $K=0,8$ соответствует оценке «хорошо», $K = 0,9-1,0$ – «отлично». В процентном соотношении оценка «удовлетворительно» соответствует 70-79% решению правильных ответов, «хорошо» – 80-89%, «отлично» – 90% и более.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментального исследования студентов всех факультетов представлены в таблице 1. Анализ полученных в ходе исследования данных свидетельствует о достаточно низком уровне качества знаний, особенно, на медико-профилактическом (80,47%) и лечебном факультете (77,27%). Об удовлетворительном усвоении качества знаний свидетельствуют следующие низкие показатели, особенно, на медико-профилактическом факультете (14,06%), лечебном (18,20%), стоматологическом (18,56%) и педиатрическом факультете (21,78%), по сравнению с лечебным факультетом (23,52%). Хорошие показатели усвоения качества знаний отмечены у студентов лечебного факультета (8,57%), которые значительно превышают показатели успешности обучения студентов на стоматологическом (6,62%), на медико-профилактическом (5,47%), на лечебном факультете, очно-заочной форме обучения (4,53%) и, особенно, на педиатрическом факультете (2,91%). Отмечены весьма низкие показатели отличных успехов у студентов лечебного факультета (2,67%), стоматологического (1,98%) и педиатрического факультета (1,94%).

Сравнительная характеристика результатов качественной оценки исходного уровня знаний студентов (в %)

| Факультеты | Параметры коэффициента удвоения – К | | | |
|--|-------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | К < 0,7 | К 0,7 – 0,79 | К 0,8 – 0,89 | К 0,9 – 1,0 |
| Лечебный факультет, очная форма | 65,24 | 23,52 | 8,57 | 2,67 |
| Лечебный факультет, очно-заочная форма | 77,27 | 18,20 | 4,53 | - |
| Педиатрический факультет | 73,37 | 21,78 | 2,91 | 1,94 |
| Стоматологический факультет | 72,84 | 18,56 | 6,62 | 1,98 |
| Медико-профилактический факультет | 80,47 | 14,06 | 5,47 | - |

При выяснении, какие у студентов существуют «пробелы» в знаниях на предшествующих кафедрах, был произведен сравнительный анализ правильных и неправильных ответов при решении ими тестовых заданий. Результаты исследования показали, что обучающиеся на леч.факе не знают названия основных сосудов артериального круга большого мозга (виллизиев круг) (К=0,55). Студенты всех факультетов не знают названия основных полостей тела человека (К=0,47-0,65). Обучающиеся леч.веч.фака и стом.фака не знают последовательность развития макроскопических морфологических изменений в атеросклеротической бляшке (К=0,6). Студенты всех факультетов не знают морфологические признаки ишемической болезни сердца (К=0,5-0,6) и цереброваскулярной болезни (К=0,2-0,5). Обучающиеся на стоматологическом факультете не знают, что является основным содержимым желудочков головного мозга (К=0,6), не знают макроскопические морфологические признаки цирроза печени (К=0,58) и жировой дистрофии печени (К=0,54).

Студенты изучают на кафедре судебной медицины цикл, который длится 9-10 дней. Четыре занятия посвящены судебно-медицинскому исследованию трупа: одно – показательное вскрытие и три – самостоятельных исследований трупа. На вскрытии при обнаружении той или иной патологии необходимы знания патологической анатомии (макродиагностика). И когда мы у студентов спрашиваем, сколько у них было вскрытий на патологической анатомии, они отвечают: «Ни одного», или: «Одно», или: «Два». И это за целый год!? Получается, что студенты целый год изучают, глядя в

Таблица 1 микроскоп, только патоморфологические изменения в органах и тканях. А как же макродиагностика? Выходит, этот раздел на кафедре полностью выпадает.

Нам представляется, на патологической анатомии целесообразно параллельно изучать сначала макроскопические, а затем микроскопические изменения в органах и тканях.

Из всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Результаты оценивания качества успешности обучения студентов свидетельствуют о низкой общей качественной характеристике, недостаточном и приблизительном усвоении, несформированности знаний, полученных ими на предшествующих кафедрах. На этапе от 0 до 0,7 для 80,47-65,24% обучающихся процесс обучения завершился и они стали «недоучками».

2. Процесс совершенствования и управления качеством обучения в медицинском вузе, на наш взгляд должен, в первую очередь, предусматривать обязательность тесных междисциплинарных связей, чтобы не было разорванности в получаемых знаниях, чтобы они были системными и востребованными. Об этом свидетельствуют государственные образовательные стандарты последнего поколения, в основе которых лежит переход от формализованных дисциплинарных практик в учебном процессе к междисциплинарному компетентностному подходу, базирующемуся на совершенствовании профессиональной подготовки студентов.

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: 08.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 511 с.
2. Вербицкий А.А., Креславская Е.Е. Тестирование в образовании: проблемы и перспективы // Педагогика. – 2012. – №8. – С.3-13.
3. Дианкина М.С. Качество обучения в медицинском вузе (психолого-педагогический аспект): учебное пособие. – Чебоксары, 2008. – 274 с.
4. Каган В.И., Сычеников И.А. Психолого-педагогические основы учебно-методической работы в медицинском вузе. – М., 1975. – 16 с.
5. Каган В.И., Сычеников И.А. Основы оптимизации процесса обучения в высшей школе (единая методическая система института: теория и практика). – М.: Высшая школа, 1987. – 143 с.
6. Наумов Л.Б. Оптимизация обучения в медицинском институте. – Новосибирск, 1978. – 419 с.
7. Неделько Н.Ф., Проскурин В.Н. Управлять познавательной деятельностью студентов // Вестник высшей школы. – 1988. – №11. – С.43-44.
8. Неделько Н.Ф., Шилин А.В. Использование методических пособий управляющего типа для организации самостоятельной работы студентов // Судебно-медицинская экспертиза. – 1990. – №3. – С.45-48.
9. Неделько Н.Ф., Проскурин В.Н., Исаев Ю.С. Некоторые психолого-педагогические аспекты организации и управления аудиторной и внеаудиторной самостоятельной работой студентов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2000. – №9. – С.34-36.
10. Неделько Н.Ф., Пашипян Г.А. Тестовая методика как средство эффективности процесса обучения // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской службы Российской Федерации. – М. – Астрахань, 2000. – С.65-66.
11. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С. Модульно-компетентностный подход при обучении студентов на кафедре судебной медицины // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. – 2015. – Вып. 4. – С.112-115.
12. Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Проскурин В.Н. О некоторых аспектах психолого-педагогической организации и управления самостоятельной работой студентов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2002. – №3. – С.94-98.
13. Некоторые вопросы учебно-воспитательной работы в медицинском вузе: Сборник научных трудов / Под ред. А.И. Федина. – М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. – М., 1989. – 159 с.
14. Оптимизация учебного процесса в медицинском вузе / Под ред. Е.А. Кузьмина, В.Е. Анисимова, Л.А. Бережной. – М., 1980. – 106 с.
- Оптимизация учебного процесса в медицинском вузе / Под ред. А.И.Федина. – М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1988. – 58 с.
16. Оптимизация учебного процесса в медицинском вузе / Под ред. Ю.К. Елецкого. – М., 1978. – 103 с.
17. Основные направления совершенствования учебно-воспитательного процесса в медицинском вузе / Под ред. А.И. Сыченикова. – М., 1981. – 70 с.
18. Пашипян Г.А., Неделько Н.Ф., Проскурин В.Н. О структуре и эффективности использования методических пособий управляющего типа // Судебно-медицинская экспертиза. – 1998. – №3 – С.41-43.
19. Психолого-педагогические принципы применения оптимальных методов обучения студентов в медицинском вузе / Под ред. А.И.Федина. – М., 1986. – 96 с.
20. Совершенствование процесса обучения в высшей медицинской школе / Под ред. Ю.К. Елецкого, В.П. Беспалько. – М., 1974. – 48 с.

21. Совершенствование учебного процесса на кафедрах 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова – М., 1975. – 46 с.
22. Совершенствование учебного процесса на кафедрах 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. – М., 1977. – 70 с.

23. Шевчук Т.М. Формирование благоприятного микроклимата в студенческой группе // Альманах сестринского дела. – 2010. – Т. 3. №2-4. – С.43-46.

REFERENCES

1. *Belogurova V.A.* The scientific organization of educational process: education allowance. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – 511 p. (in Russian)
2. *Verbitsky A.A., Kreslavsky E.E.* Testing in Education: Problems and Perspectives // *Pedagogika*. – 2012. – №8. – P.3-13. (in Russian)
3. *Diankina M.S.* The quality of education in medical school (psychological pedagogical aspect): a tutorial. – Cheboksary, 2008. – 274 p. (in Russian)
4. *Kagan V.I., Sychenikov I.A.* Psycho-pedagogical bases teaching work in the medical school. – Moscow, 1975. – 16 p. (in Russian)
5. *Kagan V.I., Sychenikov I.A.* Fundamentals of Process Optimization learning in higher education (single methodical system Institute: Theory and Practice). – Moscow: Higher School, 1987. – 143 p. (in Russian)
6. *Naumov L.B.* Optimization of training in medical school. – Novosibirsk, 1978. – 419 p. (in Russian)
7. *Nedelko N.F., Proskurin V.N.* Manage informative activity of students of high school // *Vestnik Vyshej Shkoly*. – 1988. – №11. – P.43-44. (in Russian)
8. *Nedelko N.F., Shilin A.V.* Using teaching aids control type for the organization of independent work of students // *Sudebno-Meditsinskaja Expertiza*. – 1990. – №3. – P.45-48. (in Russian)
9. *Nedelko N.F., Proskurin V.N., Isayev Y.S.* Some psychological and pedagogical aspects of the organization and management of classroom and students' independent work // *Sudebno-Meditsinskaja Expertiza*. – 2000. – №9. – P.34-36. (in Russian)
10. *Nedelko N.F., Pashinyan G.A.* Test methods as a means of efficiency of the learning process // *Prospects of development and improvement of the forensic service of the Russian Federation*. – Moscow – Astrakhan, 2000. – P.65-66. (in Russian)
11. *Nedelko N.F., Isaev Y.S.* Modular competence approach in teaching students at the Department of Forensic Medicine // *Sistema menedzhmenta kachestva: opit i perspektivy*. – 2015. – Is. 4. – P.112-115. (in Russian)
12. *Nedelko N.F., Isaev Y.S., Proskurin V.N.* Some aspects of psychological and educational organization and management of independent work of students // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2002. – №3. – P.94-98. (in Russian)
13. Some questions of educational work in the medical college: Collection of scientific works / Ed. AI Fedin. – Moscow: 2nd MOLGMI them. NI Pirogov. – М., 1989. – 159 p. (in Russian)
14. Optimization of educational process in medical school / Ed. E.A. Kuzmin, V.E. Anisimov, L.A. Berezhnaya. – Moscow, 1980. – 106 p. (in Russian)
15. Optimization of educational process in medical school / Ed. A.I. Fedin. – Moscow: 2nd MOLGMI them. N.I. Pirogov, 1988. – 58 p. (in Russian)
16. Optimization of educational process in medical school / Ed. J.K. Eletski. – Moscow, 1978. – 103 p. (in Russian)
17. The main directions of improving the educational process at the medical university / Ed. A.I. Sychenikov. – Moscow, 1981. – 70 p. (in Russian)
18. *Pashinyan G.A., Nedeljko N.F., Proskurin V.N.* The structure and efficiency of teaching aids control type // *Sudebno-Meditsinskaja Expertiza*. – 1998. – №3. – P.41-43. (in Russian)
19. Psychological and pedagogical principles on the use of best practices of training students in the medical school / Ed. A.I. Fedin. – Moscow, 1986. – 96 p. (in Russian)
20. Improving the learning process in higher medical school / Ed. J.K. Eletski, V.P. Bespal'ko. – Moscow, 1974. – 48 p. (in Russian)
21. Improving the educational process in the departments of the 2nd MOLGMI them. N.I. Pirogov. – Moscow, 1975. – 46 p. (in Russian)
22. Improving the educational process in the departments of the 2nd MOLGMI them. N.I. Pirogov. – Moscow, 1977. – 70 p. (in Russian)
23. *Shevchuk T.M.* Formation of a favorable microclimate in the student group // *Al'manah sestrinskogo dela*. – 2010. – Vol. 3. №2-4. – P.43-46. (in Russian)

Информация об авторах:

Неделько Николай Федорович – доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул.Красного Восстания, 1;
Исаев Юрий Сергеевич – профессор, д.м.н.

Information About the Authors:

Nedelko Nikolai F. – Associate Professor, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1;
Isaev Yuri – Professor, MD, PhD, DSc.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© АЛЕКСЕЕВ И.В. – 2015.

УДК: 343.222

О ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРЕКВАЛИФИКАЦИИ ДЕЙСТВИЙ ОБВИНЯЕМЫХ ПО СТАТЬЯМ УГОЛОВНОГО КОДЕКСА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ВРЕДА, ПРИЧИНЕННОГО ЗДОРОВЬЮ ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА

Игорь Владимирович Алексеев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины с основами правообразования, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Солодун)

Резюме. Приведен случай нанесения одному человеку множественных колото-резаных ранений, которые были оценены судебно-медицинским экспертом как причинившие вред здоровью разной тяжести. При этом согласно правовым документам Верховного Суда РФ перекалвалифицировать действия обвиняемых с позиции облегчения наказания по статьям Уголовного Кодекса РФ не представилось возможным.

Ключевые слова: острые орудия, колюще-режущие предметы, судебно-медицинская экспертиза, тяжесть вреда, причиненного здоровью человека.

ABOUT THE POSSIBILITY OF RETRAINING OF THE ACCUSED ACTIONS DEPENDING ON SEVERITY OF INJURY TO HEALTH OF ONE PERSON

I. V. Alekseev

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The accident of numerous thrust-cutting wounding to one person has shown. The forensic pathologist has estimated that these wounding have injured to health of different severity. According to legal documents of the Supreme Court of the Russian Federation it was not possible to retrain the accused actions from the position of commutation according to provisions of the Criminal Code of Russian Federation.

Key words: sharp tools, thrust-cutting objects, forensic medical examination, severity of injury to human health.

Судебно-медицинская экспертиза вреда здоровью имеет огромное значение при расследовании преступлений против жизни и здоровья. В соответствии с п. 4 ч. 1 ст. 73 УПК РФ характер и размер вреда, причиненного преступлением, являются обстоятельствами, в обязательном порядке подлежащими доказыванию при производстве по уголовному делу. Единственным способом доказывания характера и степени вреда здоровью, причиненного преступлением, является судебно-медицинская экспертиза (п. 2 ст. 196 УПК РФ). Кроме того, без установления наличия и степени тяжести вреда здоровью невозможна юридическая квалификация содеянного, а, следовательно, и определение меры наказания, предусмотренной законом. [1, с.5].

При судебно-медицинской экспертизе погибших от воздействия механических факторов, основной задачей судебно-медицинского эксперта является научно обоснованное решение вопросов, возникающих у правоохранительных органов при расследовании преступлений против жизни и здоровья граждан.

Одним из главных вопросов является определение причины смерти. Однако нередко летальный исход при механической травме наступает от множественных повреждений, оказывающих совокупное влияние на процессы танатогенеза. При этом однотипные по видовому признаку повреждения (например, ножевые ранения) могут быть причины одному и тому же человеку разными нападавшими. Нередко в подобных случаях представители следствия и суда настаивают на разграничении повреждений по тяжести вреда, причиненного здоровью конкретного потерпевшего, что при взаимоусугубляющем эффекте множественных ранений у врача судебно-медицинского эксперта порой вызывает определенные затруднения.

В результате причинения вреда здоровью человека острыми предметами, одним из обстоятельств, интересующих следствие, является установление возможности нанесения повреждений конкретным экземпляром острого орудия. При этом наиболее часто отделения медицинской криминалистики выполняют экспертные задания, касающиеся исследования повреждений одежды и тела, причиненных колюще-режущими орудиями, среди которых преобладают клинковые орудия – различного вида ножи: бытовые, предназначен-

ные для выполнения специальных работ и колюще-режущее оружие. Основной целью судебно-медицинской экспертизы повреждений от таких предметов является решение двух задач: определение механизма и условий образования повреждений; идентификация орудия травмы [2, с.94].

В контексте сказанного, нам бы хотелось привести случай из экспертной практики.

Согласно обстоятельствам дела, в ноябре 2012 г., в враге, расположенном по берегу реки, был обнаружен труп мужчины с множественными колото-резаными повреждениями. В результате проведения оперативно-розыскных мероприятий следствие установило двух подозреваемых, которым в дальнейшем было предъявлено обвинение в совершении преступления, предусмотренного п. «ж» ч. 2 ст. 105 УК РФ (убийство, совершенное группой лиц).

В процессе расследования обвиняемые сознались в причинении потерпевшему множественных ранений, которые они наносили разными ножами в различные области тела. После наступления смерти, с целью сокрытия преступления, труп вывезли на берег реки. При осмотре места происшествия, которое происходило в деревянном доме дачного поселка, орудия преступления были обнаружены и приобщены к уголовному делу. Ими оказались нож бытовой, обозначенный в ходе выемки как «кухонный», и нож, обозначенный как «охотничий».

В ходе производства предварительного следствия при проверке показаний подозреваемых на месте было установлено, что один из преступников наносил удары потерпевшему «охотничьим» ножом в область передней поверхности груди слева, а другой «кухонным» ножом в область задней поверхности груди справа. При этом второй нападавший пояснил, что действовал по принуждению первого с целью «добить» жертву, поэтому удары в спину наносил уже лежавшему потерпевшему с незначительной силой «без замаха».

При исследовании трупа экспертом областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ОБСМЭ) были установлены следующие повреждения.

Множественные (36) колото-резаные раны с кровоизлияниями по ходу раневых каналов (рис. 1), среди которых:

А. 26 проникающих колото-резаных ранений передней поверхности груди слева (А), 22 из них – с повреждением лево-

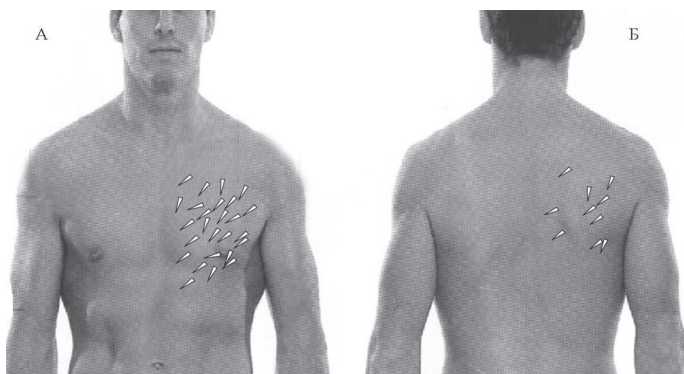


Рис. 1. Схема расположения колото-резаных ран на теле потерпевшего. А – проникающие раны; Б – не проникающие раны.

го легкого и четыре с повреждением сердца. В исследовательской части экспертом были отмечены однотипные групповые признаки ран (веретенообразная форма, острые и «П»-образные концы, относительно одинаковая длина – от 2 см до 2,5 см). Преимущественное направление раневых каналов спереди назад, слева направо, несколько сверху вниз. Данные колото-резаные ранения грудной клетки, как в совокупности, так и каждое в отдельности были оценены экспертом как причинившие тяжкий вред здоровью, опасный для жизни.

Б. 10 непроникающих колото-резаных ран задней поверхности груди справа. Групповые признаки ран также имели однотипные характеристики (веретенообразная форма, острые и «П»-образные концы, относительно одинаковая длина – от 1 см до 1,5 см). Преимущественное направление раневых каналов сзади наперед, справа налево, несколько сверху вниз. Учитывая глубину раневых каналов (не более 3 см), данные колото-резаные раны у живых лиц, при неосложненных процессах заживления и благоприятном исходе, эксперт оценил как причинившие легкий вред здоровью по признаку длительности его расстройства сроком менее трех недель (21 дня).

Резюмируя свое заключение, эксперт пришел к выводу, что смерть потерпевшего наступила от 26 проникающих колото-резаных ранений передней поверхности груди слева с повреждением легкого и сердца и развитием обильной кровопотери (1200 мл крови в левой плевральной полости и 100 мл – в сердечной сорочке). Однако по нашему мнению 10 ранений, нанесенных в спину, несмотря на их непроникающий характер, способствовали развитию обильной кровопотери, усугубляя, отягощая и дополняя процессы пато- и танатогенетических механизмов, приведших к наступлению смерти.

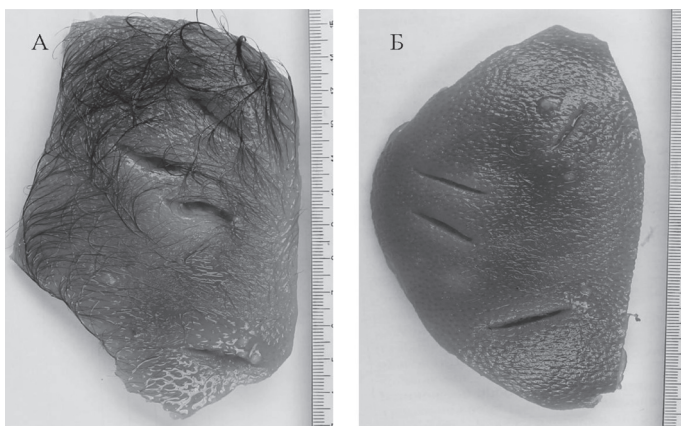


Рис. 2. Общий вид представленных на экспертизу кожных лоскутов. А – с передней поверхности груди слева; Б – с задней поверхности груди справа.

Для дополнительного исследования экспертом от трупa были изъяты два кожных лоскута с частью поврежденных из области передней поверхности груди слева и задней поверхности груди справа. С целью проведения сравнительной экспертизы кожные лоскуты и ножи были направлены следователем в отделение медицинской криминалистики (ОМК) ОБСМЭ.

На разрешение эксперта ОМК были поставлены следующие вопросы: 1) Каков характер повреждений, имеющих на представленных кожных лоскутах? 2) Могли ли образоваться данные повреждения от воздействия ножей, представленных на экспертизу?

В распоряжение эксперта были предоставлены два кожных лоскута с передней поверхности груди слева и задней поверхности груди справа (рис. 2), а также два ножа (рис. 3 и 4).

В ходе проведенных исследований эксперты отделения медицинской криминалистики бюро судебно-медицинской экспертизы пришли к следующим выводам:



Рис. 3. «Охотничий» нож. А – общий вид; Б – вид со стороны обуха.

а) не исключается возможность образования колото-резаных повреждений на кожном лоскуте с передней поверхности груди слева от воздействия клинка «охотничьего» ножа;

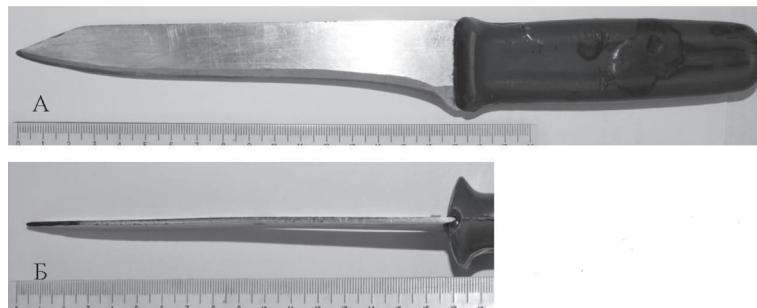


Рис. 4. Нож «кухонный». А – общий вид; Б – вид со стороны обуха.

б) не исключается возможность образования колото-резаных повреждений на кожном лоскуте с задней поверхности груди справа от воздействия клинка ножа «кухонного»;

в) возможность образования колото-резанных повреждений на кожном лоскуте с передней поверхности груди слева от воздействия клинка «кухонного» ножа исключена.

Иными словами, 26 колото-резаных повреждений на передней поверхности груди потерпевшего слева могли быть причинены «охотничьим» ножом, а 10 повреждений на задней поверхности груди справа – ножом «кухонным». При этом была исключена возможность нанесения ранений с повреждением легкого и сердца «кухонным» ножом. При этом ножевые ранения передней поверхности груди слева были оценены судебно-медицинским экспертом как причинившие *тяжкий* вред здоровью по признаку опасности для жизни, а раны на спине, применительно к живым лицам как *легкий* по признаку кратковременного расстройства здоровья продолжительностью до трех недель от момента причинения травмы (до 21 дня включительно).

Однако в данном случае экспертное заключение по-

могло следствию лишь дифференцировать действия обвиняемых. К сожалению, с позиции стороны защиты возможность настаивать на переквалификации их действий – с п. «ж» ч. 2 ст. 105 УК РФ на ч. 1 ст. 105 УК РФ (умышленное причинение смерти другому человеку) в отношении лица, нанесшего смертельные повреждения, и на ст. 115 УК РФ (умышленное причинение легкого вреда здоровью) в отношении наносившего удары в спину жертвы, осталась эфемерной.

Согласно Постановлению Пленума Верховного Суда РФ от 27 января 1999 г. № 1 (в редакции от 3 декабря 2009 г.) «О судебной практике по делам об убийстве (ст. 105 УК РФ)», при квалификации убийства по п. «ж» ч. 2 ст. 105 УК РФ необходимо учитывать содержащееся в ст. 35 УК РФ определение понятия преступления, совершенного группой лиц, группой лиц по предварительному сговору и организованной группой лиц. Убийство признается совершенным группой лиц, когда два или более лица, действуя совместно с умыслом, направленным на совершение убийства, непосредственно участвовали в процессе лишения жизни потер-

певшего, применяя к нему насилие. При этом необязательно, чтобы повреждения, повлекшие смерть, были причинены каждым из них. Убийство следует признавать совершенным группой лиц и в том случае, когда в процессе совершения одним лицом действий, направленных на умышленное причинение смерти, к нему с той же целью присоединилось другое лицо (лица).

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 разработывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клевно В.А., Богомолова И.Н., Заславский Г.И. и др. Судебно-медицинская экспертиза вреда здоровью: руководство / Под ред. В.А. Клевно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 300 с.
2. Медико-криминалистическая идентификация: Настольная книга судебно-медицинского эксперта / Под ред. В.В. Томилиной. – М.: НОРМА – ИНФРА-М, 2000. – 472 с.

REFERENCES

1. Klevno V.A., Bogomolov I.N., Zaslavsky G.I., et al. Forensic examination of injury: manual / Ed. VA Klevno. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 300 p. (in Russian)
2. Medical and forensic identification: Handbook of forensic expert / Ed. V.V. Tomilina. – Moscow: NORMA – INFRA-M, 2000. – 472 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Алексеев Игорь Владимирович – доцент кафедры судебной медицины с основами правоведения, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 3, тел. (3952) 243348, e-mail: iv.alexmed@mail.ru

Information About the Authors:

Alekseev Igor – Associate Professor, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 3, tel. (3952) 243348, e-mail: iv.alexmed@mail.ru

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© АНКУДИНОВ А.С. – 2015

УДК: 373.6/9:34

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА» (15-17 АПРЕЛЯ 2015 Г., МОСКВА)

Андрей Сергеевич Анкудинов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

Резюме. Представлена информация о проходившем 15-17 апреля в Москве III-м Международном Образовательном форуме «Российские дни сердца». Проведён аналитический обзор выступлений ведущих российских и европейских кардиологов.

Ключевые слова: Международный образовательный форум, Российское кардиологическое общество, Российские дни сердца.

THE THIRD INTERNATIONAL EDUCATIONAL FORUM «RUSSIAN DAYS OF THE HEART» (2015, APRIL, 15-17, MOSCOW)

A.S. Ankudinov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Provides information held April 15-17 in Moscow IIIth International Educational forum “Russian days of the heart”. Conducted analytical review of speeches of leading Russian and European cardiologists.

Key words: international educational forum, the Russian society of cardiology, Russian days of the heart.

В г. Москве с 15 по 17 апреля прошел третий Международный образовательный форум «Российские дни сердца». Данное мероприятие уже стало одним из крупнейших кардиологических европейских событий, которое традиционно проводится в первом полугодии совместно с Российским (РКО) и Европейским обществом кардиологов (ESC) в преддверии Национального конгресса. В этом году количество специалистов, посетившее мероприятие из разных уголков мира (Россия, Бельгия, Франция, Швейцария, Германия, Нидерланды, Индия), составило 822 человека. Так же все заседания форума транслировались в непрерывном *on-line* режиме. Посетители портала имели возможность не только прослушать лекции ведущих европейских специалистов, но и задать вопросы в режиме реального времени.

Форум удалось посетить и мне вместе с ординатором 2-го года по специальности «Кардиология» кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России Д.А. Чугиной, а также аспирантами А.Р. Муниром и С. Суманом. Приятно отметить, что данная поездка была осуществлена ей в рамках трезвел-гранта, предоставленного РКО.

Как всегда форум освещал наиболее актуальные вопросы современной диагностики и подходов к лечению ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Интересно отметить сообщение проф. P. Lerginse (Франция), посвященное постоянной механической поддержке кровообращения у пациентов с декомпенсированными формами ХСН. Данные устройства позволяют вести пациентам практически оптимальный уровень активности на бытовом уровне, что значительно повышает их качество жизни. Проф. А. Конради (Россия) сообщила о вопросах фундаментальной кардиологии, связанных с этиологией и патогенезом, основанном на генно-инженерном подходе. Таким образом, будущее в лечении сердечно-сосудистой патологии видится не только во влиянии на нейрогуморальные реакции. Автор указал на широко проводимые исследования и интерес специалистов в данной области. Проф. M. Komajda (Франция) показал возможности современного комбинированного препарата для лечения ХСН LCZ 696, представляющий собой комбинацию блокатора ангиотензиновых рецепторов и фермента, блокирующего распад натрийуретического пептида. По мнению докладчика, не смотря на то, что исследования пока еще ведутся, данное открытие можно по праву считать «прорывом»

в области терапии ХСН.

Из постерной сессии наиболее интригующими, на мой взгляд, стоит отметить работу В.А. Ионина, А.В. Соболева и соавт. (Санкт-Петербург) о влиянии галектина-3 в развитии атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом, а так же работу В.В. Подпалова, С.В. Спиридонова и соавт. о возможности использования NT-proBNP в качестве предиктора результатов лечения пациентов с аортальным стенозом.

Еще одним важным событием «Российских дней сердца» было избрание нового председателя секции «Молодые кардиологи», которым стала д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого А.А. Чернова (Красноярск). По данному поводу было проведено рабочее заседание, на котором обсуждены дальнейшие перспективы развития секции в образовательном аспекте и так же продолжения осуществления грантовой поддержки молодых специалистов и ученых.

Приятно отметить, что в рамках форума были опубликованы наши тезисы на тему: «Оценка почечной функции у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и остеопорозом коленных суставов», которые являются одним из результатов диссертационной работы.

Российские дни сердца – это первое мероприятие РКО, аккредитованное в пилотном проекте Министерства здравоохранения России по непрерывному медицинскому образованию, освещающее не только важные проблемы современного здравоохранения, но и дающее возможности специалистам кардиологического и терапевтического профиля получить новые знания для осуществления их в практической деятельности, а так же поделиться опытом с коллегами.

Конфликт интересов. Автор заявляет 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. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 24.04.2015 г.

Информация об авторе:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru.

Information About the Author:

Ankudinov A.S. – Assistant Professor of Internal Medicine propaedeutics, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru.

ЮБИЛЕИ

АБРАМОВИЧ СТАНИСЛАВ ГРИГОРЬЕВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ABRAMOVICH STANISLAV GRIGORIEVICH (TO THE 60TH ANNIVERSARY OF BIRTHDAY)



В апреле исполнилось 60 лет со дня рождения и 37 лет врачебной научно-педагогической и общественной деятельности доктора медицинских наук, профессора Станислава Григорьевича Абрамовича.

С.Г. Абрамович закончил в 1978 году лечебно-профилактический факультет Иркутского государственного медицинского института. После его окончания работал в практическом здравоохранении в должности врача терапевта Иркутской городской клинической больницы № 1. С 1982 года по настоящее время в течение 33 лет работает в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, где прошёл свой профессиональный путь от клинического ординатора до профессора. С 1982 по 1984 годы проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре терапии, а после её окончания принимал непосредственное участие в открытии в Иркутском государственном институте усовершенствования врачей кафедры физиотерапии и курортологии, где с 1985 года работает вначале ассистентом, затем доцентом, профессором, а с 2005 года – заведующим кафедрой.

В 1989 году в Москве защитил кандидатскую диссертацию «Состояние реактивности микрососудов, микроциркуляции и центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью под влиянием лечения сероводородными хлоридными натриевыми водами». В 2001 году в Томске защитил докторскую диссертацию «Медико-биологическое обоснование применения физических методов лечения у больных гипертонической болезнью пожилого возраста».

Научные интересы С.Г. Абрамовича распространяются на широкий круг проблем современной восстановительной медицины, физиотерапии и курортологии. Он работает над проблемами обоснования применения лечебных физических факторов в кардиологии, в том числе у пациентов пожилого

возраста, методологии определения биологического возраста человека и скорости старения. Разработанные профессором С.Г. Абрамовичем оригинальные подходы к диагностике и лечению внедрены в санаторно-курортных учреждениях Иркутской области и Республики Бурятия. С.Г. Абрамович автор 380 научных работ, среди которых 92 научных статьи в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК России, 7 монографий, 7 изобретений и 43 учебных и методических пособий для врачей. Среди последних монографий – «Основы клинической физиотерапии в оториноларингологии» (2011), «Клиническая физиотерапия в неврологии» (2012), «Фототерапия» (2014). Следует отметить два учебных пособия для врачей, рекомендованных УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России: «Основы физиотерапии в гериатрии» (2008) и «Светолечение» (2013), которыми в своей практической работе пользуются врачи в различных регионах нашей страны. Станислав Григорьевич является членом авторских коллективов Национального руководства «Физиотерапия» (2009) и Руководства по геронтологии и гериатрии (2010).

Профессор С.Г. Абрамович является членом четырёх редакционных коллегий и советов рецензируемых научных журналов по физиотерапии, медицинской реабилитации и восстановительному лечению (Москва, Санкт-Петербург), членом диссертационного Совета при ФГБУН «Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России», членом проблемной комиссии «Медицинская климатология, курортология» научного Совета РАМН и Минздрава России по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. С 1994 года по настоящее время руководит научно-практическим обществом врачей физиотерапевтов Иркутской области, является членом президиума специалистов медицинской реабилитации Иркутской области, членом коллектива экспертов центральной аттестационной комиссии Сибирского Федерального округа МЗ РФ. Под его руководством подготовлены и успешно защищены 4 кандидатские диссертации, в настоящее время руководит исследованиями двух соискателей.

С «Сибирским медицинским журналом» активно сотрудничает с 1999 года. За это время на его страницах было опубликовано 43 научных статей и обзоров литературы по актуальным проблемам кардиологии, гериатрии, физиотерапии и курортологии. Научную и педагогическую деятельность С.Г. Абрамович успешно совмещает с лечебной практикой и общественной работой. Имея большой опыт врача-клинициста, успешно применяет его в лечебно-консультативной деятельности на курорте «Ангара» и в здравницах Иркутской области.

За успехи в научной и педагогической деятельности, многолетний плодотворный труд и профессионализм награждён Почётной грамотой Министерства здравоохранения (2003), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2008). Станислав Григорьевич находится в расцвете творческих сил и полон научных планов, реализация которых непосредственно связана с повышением роли медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии в осуществлении задач оздоровления населения Восточной Сибири.

Поздравляя С.Г. Абрамовича со славным юбилеем, редакционная коллегия журнала «Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» от всей души желает ему плодотворного творческого труда, доброго здоровья и личного счастья.

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

| | |
|--------------|----------------------|
| черно-белая: | 1 стр. — 8000 руб. |
| | 1/2 стр. — 4000 руб. |
| | 1/4 стр. — 2500 руб. |
| цветная: | 1 стр. — 10000 руб. |
| | 1/2 стр. — 5000 руб. |
| | 1/4 стр. — 3000 руб. |

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*
Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.04.2015
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**