

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

2

февраль

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 2

февраль

2015

ТОМ 133

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.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.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 профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин.

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 3200 руб. (с учетом НДС), одного номера — 400 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 25401000000 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)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)
В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)
С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)

В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)
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, www.mir.ismu.baikal.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

Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Каньгин В.В., Кичигин А.И. Молекулярная биология глиом высокой степени злокачественности	5
Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 4). Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки	10
Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Мазур Ю.В. Влияние факторов риска на формирование бронхиальной астмы у детей	16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Карасев В.Е., Долгих В.Т., Резников А.С., Леонов О.В. Гормонотерапия, как профилактика рецидивов фиброаденом после вакуумной аспирации	22
Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В. Выбор метода оперативного лечения гастродуоденальных язв при дуоденальном этапе	28
Савлук А.В., Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т., Злыгостев И.Н., Минин И.В., Минин О.В. Методика оценки электрического сигнала поджелудочной железы в эксперименте	31
Загайнов А.С., Мункуев А.В., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Голодников М.А., Горбанёва О.А. Роль химиоэмболизации воротной вены в лечении нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень	35
Кыттикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Новгородцев А.Д. Озонотерапия – как метод окислительной регуляции процессов липопероксидации у больных хронической обструктивной болезнью легких	38
Лаврушина О.С., Горбунов В. В., Лукьянов С.А., Макковеева Е.И. Значение жирнокислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха в прогнозировании обострений хронической обструктивной болезни легких коморбидной с ишемической болезнью сердца	41
Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Показатели артериальной ригидности у пациентов с гипертонической болезнью	44
Трофименко И.Н., Алейникова С.М., Пономарева О.А., Миронова И.В. Клинико-функциональные особенности больных хронической обструктивной болезнью легких с бронхиальной гиперреактивностью	48
Иванова О.А., Куклин С.Г. Толерантность к физической нагрузке, структура сердечного ритма и артериальное давление у пожилых женщин перед началом периода реабилитации в группах здоровья	52
Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Дац А.В., Меньшиков М.Л., Бабанская Е.Б., Говорина Е.Н., Иванова Т.Н. Прогнозирование артериальной гипертонии у подростков	55
Родионова Л.В., Сороковиков В.А., Цыренжапов А.В., Потапов В.Э., Кинаш И.Н. Картина периферической крови у пациентов при блокадном лечении болевого синдрома, обусловленного стенозирующим процессом позвоночного канала на поясничном уровне	57
Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Можейко Е.Ю., Каскаева Д.С. Коррекция когнитивных расстройств с использованием компьютерных стимулирующих программ у больных после операции коронарного шунтирования	63
Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Возможности диагностики кардиальной нейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией	67
Борисенко А.Ю., Джигоев Ю.П., Парамонов А.И., Букин Ю.С., Степаненко Л.А., Колбасеева О.В., Злобин И.В. Использование биоинформационных программных методов для поиска crIspr/cas систем в геномах штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>	71

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Вострокнутов И.В., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Трибунский С.И., Рау Ф.Ф. Особенности оказания медицинской помощи пациентам при травме брюшной полости, осложнённой перитонитом на территории с низкой плотностью населения	75
Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н. Вопросы эффективности и безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения ишемической болезни сердца	78
Буйнова С.Н., Шинкарева В.М., Павлова Т.Б. Создание регистра первичных иммунодефицитов у детей Иркутской области	83
Козырев П.Н. К вопросу о подготовки заявок в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд в медицинских организациях (по данным социологического исследования)	86
Власова И.А. Скрининг физического здоровья детей	90

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Киселёв Д.О., Джигоев Ю.П., Парамонов А.И., Букин Ю.С., Козлова И.В., Ткачев С.Е., Борисенко А.Ю., Сунцова О.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Ляпунов А.В., Злобин В.И. Филогенетическая структура и характеристики эволюционных возрастов штаммов сибирского и дальневосточного генотипов вируса клещевого энцефалита в природных экосистемах Евразии	93
Джигоев Ю.П., Зелинская Н.Е., Парамонов А.И., Степаненко Л.А., Малов С.И., Колбасеева О.В., Шмидт Н.В., Злобин В.И. Биоинформационная детекция сайтов рекомбинации в геномных структурах штаммов генотипа 2 вируса гепатита С	98
Кучеренко А.К., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Анагосто-рентгенологические характеристики зубов и структур пародонта у лиц, проживающих в условиях хронической фтористой интоксикации	102

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Цыренжапов А.В., Мурашкина И.А., Минович В.М., Гольдберг О.А., Васильев И.Б. Фармакологическое исследование мази с экстрактом сухим рододендрона золотистого	107
Ажунова Т.А., Лубсандоржиева П.-Н.Б. Фармакотерапевтическая эффективность растительного средства при нарушениях гемостаза, вызванных циклофосфамидом	109
Лемза С.В., Хамаева Н.А., Торопова А.А., Петров Е.В. «Тиреотон» как фитокорректор дисфункций митохондрий мозга при экспериментальном гипотиреозе	112
Зыкова И.Д., Наймушина Л.В., Гасанов Р.З. Сравнительный анализ компонентного состава эфирного масла цветков лабазника вязолистного Сибирского региона и Республики Дагестан	115
Мартынов А.М., Чупарина Е.В. Исследование фенольных соединений и элементного состава коры <i>Populus tremula</i> L.	118

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Кижло Л.Б., Чупрова Г.А., Нахаметян Н.А. Клиническое наблюдение особенностей течения кишечного иерсиниоза	120
Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Бачурина С.М., Черепанова М.А. Значение перекисного окисления липидов в развитии варикозной болезни вен малого таза у женщин	122
Скворцов М.Б., Нечаев Е.В., Борический В.И. Трансорганное закрытие трахеопищеводного свища и последующее лечение его последствий	125
Баженова Ю.В., Дрантусова Н.С., Краснов П.А., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике кистозных аденоматоидных мальформаций лёгких у новорожденных	132
Бараховская Т.В., Щербакова А.В., Помазкина Н.А., Бруслина М.Е. Гипертрофическая кардиомиопатия	135

ЛЕКЦИИ

Ангарская Е.Г., Деханов А.С., Комогорцев И.Е., Хелая Д.О., Калашиников И.В. Подготовка штангистов к соревнованиям по пауэрлифтингу с учетом анатомии и биомеханики суставов верхней конечности	138
--	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

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

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Вадим Анатольевич Бывальцев^{1,2,3,4,5}, Иван Андреевич Степанов¹, Евгений Георгиевич Белых⁴,
Владимир Владимирович Каныгин^{5,6}, Александр Иванович Кичигин⁵

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, зав. – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; ²Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ⁴Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; ⁵Институт ядерной физики СО РАН, и.о. директора – акад. РАН А.Н. Скринский; ⁶Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

Резюме. Злокачественные глиомы являются наиболее распространенной группой опухолей среди взрослого населения. Многие исследования, посвященные данной проблеме, достигли значимых успехов в изучении биологии и патогенеза глиом, а также в разработке новых агентов для таргетной молекулярной терапии. В обзоре представлены современные данные о патогенезе глиом высокой степени злокачественности с позиций молекулярной биологии и возможностях таргетной терапии глиом.

Ключевые слова: глиомы головного мозга, глиомогенез, факторы роста, регуляция клеточного цикла, апоптоз, ангиогенез, клеточная инвазия.

THE MOLECULAR BIOLOGY OF HIGH GRADE GLIOMAS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4,5}, I.A. Stepanov¹, E.G. Belykh⁴, V.V. Kanygin^{5,6}, A.I. Kichigin⁵

(¹Irkutsk State Medical University, ²Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, ⁴Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, ⁵Budker Institute of Nuclear Physics, ⁶Novosibirsk State Medical University, Russia)

Summary. Malignant gliomas are the most common group of tumors in the adult population. Many studies on this issue have achieved significant success in the study of the biology and pathogenesis of gliomas, as well as the development of new agents for targeted molecular therapy. This review summarizes current data on the pathogenesis of high-grade gliomas from the standpoint of molecular biology and the possibilities of targeted therapy of gliomas.

Key words: brain gliomas, gliomogenesis, growth factors, cell cycle regulation, apoptosis, angiogenesis, cell invasion.

Глиомы головного мозга – это широко распространенная и разнообразная по гистологическому типу группа опухолей нейроэктодермального происхождения. Наиболее злокачественной формой глиом является глиобластома, медиана выживаемости при которой, несмотря на комплексные методы лечения, составляет не более 12 месяцев [23]. Неконтролируемая клеточная пролиферация, дисрегуляция апоптоза, выраженная опухолевая инвазия и процессы ангиогенеза являются ведущими биологическими процессами, придающими данной опухоли наиболее агрессивное течение и устойчивость к различным методам лечения [16]. С появлением новых методов исследования в молекулярной биологии становятся более понятными многие клеточные процессы, которые лежат в основе онкогенеза глиальных опухолей головного мозга.

Представленный обзор литературы посвящен важнейшим вопросам молекулярной биологии глиальных опухолей головного мозга, а в частности: молекулярной генетике глиальных опухолей, регуляции клеточного цикла, клеточным сигнальным путям, процессам ангиогенеза, проблеме метастазирования и инвазии опухолевых клеток. Таким образом, подробное изучение данных вопросов позволит в недалеком будущем разработать новые и эффективные методы диагностики и лечения глиальных опухолей головного мозга.

Молекулярно-генетические аномалии глиобластом

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования опухолей головного мозга в последние два десятилетия были акцентированы на глиомы высокой степени злокачественности, а в частности на глиобластомы. Определены два типа глиобластом: первичная и вторичная. Первичная глиобластома или глиобластома

de novo является вполне сформировавшейся обширной опухолью с короткой клинической историей (в большинстве случаев менее 3 месяцев) и отсутствием каких-либо доказательств существования предшествующих изменений. Первичной глиобластомой страдают, как правило, люди пожилого и старческого возраста. Данный субтип глиобластом характеризуется потерей гетерозиготности (LOH) хромосомы 10q (70%), амплификацией рецептора эпидермального фактора роста делецией p16 и мутациями TP53 и PTEN с частотой 24-34% [24]. Вторичная глиобластома последовательно развивается из глиом более низких степеней (диффузная и анапластической астроцитомы) у более молодых пациентов (около 45 лет) и характеризуется высоким уровнем мутаций TP53 (65%) и LOH 10q (63%) [16].

Различные генетические изменения в первичных и вторичных глиобластомах отражаются в различных экспрессионных профилях. Ярко выраженная гиперэкспрессия VEGF, Fas (APO-1/CD-95), IGFB и MMP-9 встречается значительно чаще в первичных глиобластомах, чем во вторичных [4]. В частности, гиперэкспрессия MMP-9 зафиксирована в 69% первичных и только в 14% вторичных глиобластом. Гиперэкспрессия EGFR и mdm2 также более типична для первичных глиобластом. С другой стороны, уровень экспрессии ASCL1 существенно повышен в 86% диффузных астроцитом и 88% вторичных глиобластом, в то время как в подавляющем большинстве первичных глиобластом (67%) этот уровень совпадает или даже снижен по сравнению с уровнем нормальных клеток мозга [2]. Уникальным для первичных глиобластом является ассоциированный с центросомой белок CEP350 и энлаза 1, а для вторичных – белки ERCC6, DUOX2, HNPPA3, ADAMTS-19 и некоторые другие. Белок EGF-A чаще встречается в

первичных, ростовой фактор АВ – во вторичных глиобластомах. Все эти данные свидетельствуют о том, что первичная и вторичная глиобластома существенно различаются с генетической точки зрения онкологические заболевания [17,20].

Нарушения регуляции клеточного цикла

Генетический анализ первичных глиом головного мозга показал наличие общих мутаций в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла [25]. Так, наличие мутаций в гене белка ретинобластомы (pRb) обнаруживаются в 20% случаев глиом высокой степени злокачественности (grade III-IV WHO) [27]. На первый взгляд может показаться, что это небольшая цифра, однако опухоли, не имеющие мутаций в гене pRb, могут содержать те же нуклеотидные последовательности в генах других молекул, которые опосредованно участвуют в регуляции экспрессии белка Rb (например, ингибитор клеточного цикла p16^{INK4A} или CDK4) [7]. Принято считать, что для образования опухоли головного мозга необходимо сочетание нескольких генетических дефектов, в том числе мутации в гене белка Rb. А потому современные методы лечения в нейроонкологии зачастую направлены на регуляцию синтеза белка Rb [1].

В клетках глиальных опухолей не обнаружено мутаций в транскрипции фактора E2F1, в то же время показано, что гиперэкспрессия E2F1 способна индуцировать гибель глиомы [22,23]. Этот механизм объясняет литическое действие аденовирусов, которые доставляют фактор E2F1 в клетки глиомы *in vitro* и, кроме того, делают опухоль чувствительной к химиотерапевтическому воздействию [15]. При этом аденовирусы избирательно атакуют клетки, в которых нарушен синтез протеина Rb [21].

Исследования показали, что 60-80% глиом высокой степени злокачественности имеют гомозиготные делеции, мутации или промотор с гиперметилированием локуса INK4A/ARF. Кроме того, около 25% анапластических олигодендроглиом (grade III WHO) также имеют гиперметилированный локус INK4A/ARF. Полагают, что потеря этого важного G1/S тормоза клеточного цикла непосредственно способствует переходу глиом от grade II к более высоким степеням злокачественности [5,11]. Многие модели глиальных опухолей на лабораторных животных подтверждают данную теорию: у INK4A/ARF-ноль животных не происходило образования опухоли головного мозга, в то время как у животных с повреждением локуса INK4A/ARF и predisполагающим фоном к экспрессии онкогенного варианта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или K-Ras, с помощью митогенных факторов формировались глиомы [9,14,29]. Несмотря на структурные и функциональные сходства с p16^{INK4A}, мутации в p15^{INK4B} не обнаружены в первичных опухолях головного мозга. Однако, показано *in vitro*, что повышенная экспрессия p15^{INK4B} эффективно ингибирует рост клеток глиом [23].

Клеточные сигнальные пути в глиальных опухолях

В глиомах обнаруживается большое количество митогенных факторов и их специфических мембранных рецепторов. Так, в аутокринной или паракринной сти-

муляции опухолевых клеток, в той или иной степени участвуют несколько белковых агентов: эпидермальный фактор роста (EGF) и его специфический рецептор (EGFR), тромбоцитарные факторы роста A и B с их рецепторами (PDGF-A,B и PDGFR-α,β), а также трансформирующий и инсулиноподобный факторы роста (TGF и IGF) [18]. Многие из вышеперечисленных факторов избыточно синтезируются в клетках глиом вследствие гиперэкспрессии ответственных генов, а их специфические мембранные рецепторы способны изменять свою конформацию и искажать сигналы, поступающие на внутриклеточные структуры [3,23]. Например, известно несколько сигнальных путей с группой родственных тирозинкиназа-содержащих рецепторов, которые регулируют внутриклеточные процессы: PI3K/АКТ-ПКВ (фосфоинозитид-3 киназа/АКТ протеинкиназа В) путь, RAS/MAPK (митогенактивирующая протенкиназа) путь,

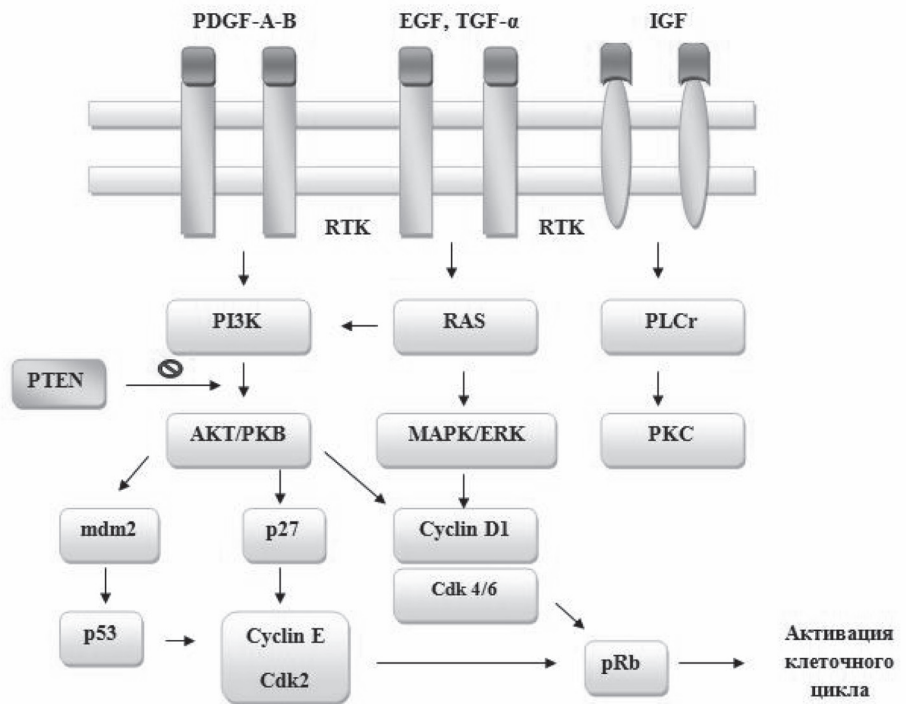


Рис. 1. Внутриклеточные сигнальные пути в глиобластомах.

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) активируются клеточными факторами роста: эпидермальным (EGF), трансформирующим (TGF) и инсулиноподобным (IGF). Активированные тирозинкиназы работают через PI3K-, Ras- и PLCγ-внутриклеточные сигнальные пути. В свою очередь белок PTEN ингибирует PI3K/АКТ-клеточный каскад и тем самым оказывает мощное туморсупрессорное действие. RAS и PI3K-пути через взаимодействие с белками Cyclin D1, mdm2 и p27 участвуют в регуляции процессов пролиферации дифференцировки, антиапоптоза, а так же клеточной миграции.

а также PLC-γ/ПКВ (фосфолипаза C-γ/протеинкиназа C). Эти сигнальные пути отвечают за такие важнейшие биологические процессы, как клеточная пролиферация, антиапоптоз, миграция и метаболизм клеток (рис. 1). Таким образом, многие факторы, участвующие в передаче внутриклеточных активирующих и супрессорных сигналов, могут быть причиной глиомогенеза [3,12,17]. Например, белок PTEN обладает туморсупрессивным действием за счет ингибирования PI3K/АКТ сигнального каскада. Потеря белка PTEN приводит к мощной активации PI3K/АКТ-пути, что проявляется неконтролируемой клеточной пролиферацией и «бессмертием». АКТ сигнальный путь также взаимодействует с белками циклин D1 и mdm2 и тем самым оказывает активизирующее действие на клеточный цикл [6].

Клеточная инвазия при глиомах головного мозга

Инфильтративный рост глиом является общепризнанной гистопатологической особенностью опухолей данной группы. Для того чтобы прорасти прилежащие

структуры головного мозга, клетки глиом должны активно мигрировать из первичного очага и разрушать окружающий внеклеточный матрикс [16]. Миграция опухолевых клеток это сложный процесс, включающий множество молекулярных механизмов в виде изменения адгезивности клеток и экстрацеллюлярного матрикса, секрецией достаточного количества протеаз и модификации актинового цитоскелета. Внутриклеточные механизмы миграции опухолевых клеток зависят от четкого баланса между экзогенными и эндогенными сигналами, которые приводят к динамической регуляции взаимодействия актиновых микрофиламентов, микротрубочек и промежуточных филаментов. Как правило, движение клетки осуществляется за счет периодической перестройки актинового цитоскелета в виде растягивания его передней части и последующего подтягивания остальных частей [27].

Биологические особенности миграции и инвазии опухолевых клеток включают в себя способность к адгезии к внеклеточному веществу, периодическую перестройку цитоскелета клетки, а также создание пространства в межклеточном матриксе и последующей миграции. Таким образом, для инвазии глиомы в прилежащую ткань головного мозга необходимо взаимодействие опухолевых клеток с внеклеточным матриксом, которое заключается в лизисе матричных барьеров с помощью различных ферментов [14]. Бесспорно, межклеточное вещество играет огромную роль в прогрессировании опухолей головного мозга. Различные его составляющие, такие как коллаген, фибронектин, ламинин, витронектин, тенасцин выстилают периваскулярные пространства головного мозга, что позволяет опухоли свободно распространяться вдоль этих пространств. Так, различные исследования показывают влияние внеклеточного вещества на миграцию клеток глиом. Фибронектин, коллаген, витронектин и тенасцин *in vitro* способны стимулировать миграцию опухолевых клеток [12]. Недавние исследования доказали, что нормальные клетки головного мозга в условиях инвазии глиом синтезируют большое количество ламинина, который в свою очередь, служит мощным стимулятором миграции опухолевых клеток. Добавление моноклональных антител к интегринам белкам *in vitro*, заметно снижает ламининстимулированную клеточную миграцию [24].

Матричный белок тенасцин обнаруживается в высоких концентрациях вокруг гиперпластических сосудов глиальных опухолей. Гены, ответственные за синтез кислого протеина, богатого цистеином (SPARC), также играют важную роль в опухолевой инвазии. Хотя данный механизм до конца не изучен, известно, что трансфекция гена, ответственного за синтез SPARC, приводит к увеличению инвазивности глиом [19].

Интегрины выполняют важнейшую роль в процессе клеточной адгезии. Как правило, они представляют собой трансмембранные гликопротеины и на сегодняшний день их насчитывается около 20. Интегрины могут взаимодействовать как с белками внеклеточного матрикса, так и с рецепторами клеточной мембраны и передавать различные сигналы внутрь клетки. Стоит

отметить, что агрессивный инфильтративный рост глиом связан именно с постоянным взаимодействием интегринов и белков внеклеточного вещества. Это подтверждается тем, что введение нейтрализующих антител к интегрину *in vitro* резко снижает миграционную способность опухолевых клеток [15].

Матричные металлопротеиназы (ММР) – это еще один мощный механизм опухолевой прогрессии. Они представляют собой подгруппу протеолитических

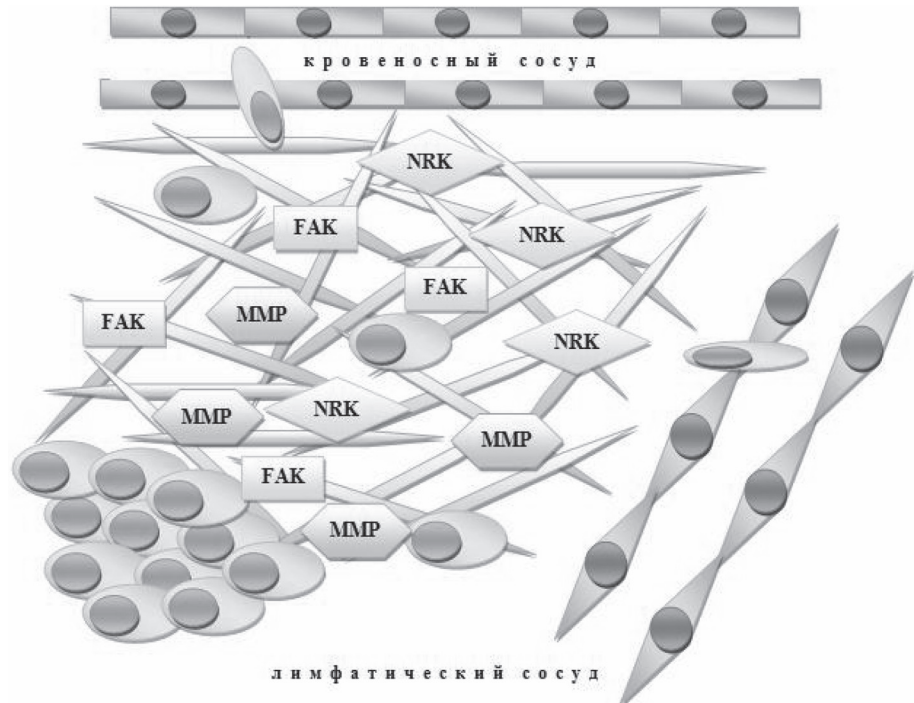


Рис. 2. Механизмы опухолевой инвазии.

Опухолевая инвазия и миграция происходит за счет усиленного синтеза ряда ферментов, которые участвуют в деградации межклеточного матрикса и проникновении в сосудистое русло: ММР-матричная металлопротеиназа (расщепляет IV и V тип коллаген, фибронектин, но не ламинин), NRK-нерцепторная тирозинкиназа (обеспечивает адгезивное взаимодействие клеток) и FAK-киназа фокальных контактов (обеспечивает моделирование цитоскелета, формирование клеточных протрузий и тем самым активирует клеточное движение).

ферментов, которые участвуют в деградации белков межклеточного вещества и тем самым создают пространство для неограниченного роста опухоли (рис. 2). Исследования показали, что опухолевые клетки содержат значительно большее количество ММР, чем здоровые клетки мозга. Показано, что введение в эксперименте ингибиторов ММР, приводит к незначительному снижению роста опухоли [23].

В последнее время особое значение уделяется двум ферментам, которые способствуют клеточной миграции. Речь идет о киназе фокальных контактов (FAK) и богатой пролином нерцепторной тирозинкиназе. Обнаружено, что уменьшение миграционной способности клеток глиом связано с низким уровнем фосфорилирования FAK, а уровень экспрессии этого фермента коррелирует со степенью инвазивности опухолей. Ингибирование этого фермента, ожидаемо снижает прогрессирование опухолевого процесса. Кроме того, уровень экспрессии FAK значимо коррелирует с процентом рецидивов глиом [4,17,21].

Ангиогенез

Общепризнанным является факт, что рост опухоли невозможен без процессов ангиогенеза. Новые сосуды формируются из уже существующих. Стоит сразу разграничить понятия ангиогенез и васкулогенез. Васкулогенез происходит во время эмбрионального развития и представляет собой формирование сосудистого русла из мезенхимы, в то время как ангиогенез – это процесс отпочковывания капилляров от уже сформировавшихся сосудов.

рованных сосудов. Для прорастания новых капилляров, опухолевые клетки синтезируют различные химические агенты, которые паракринно активируют эндотелиоциты [27]. Эндотелиальные клетки – это основной строительный материал для сосудов (рис. 3). В настоящее время количество ангиогенных факторов точно не извест-

коркового белого вещества мозга. В субветрикулярной зоне была обнаружена популяция астроцитов, которые могут функционировать как стволовые клетки. Стоит отметить, что эти клетки регулируются практически такими же сигнальными путями, что и большинство опухолей головного мозга. Таким образом, эти клетки способны отображать те биологические процессы, которые присущи глиомам мозга: высокая миграционная способность клеток, ангиогенез, инвазия белого вещества и т.д. [8,29].

Современные возможности в терапии глиальных опухолей

Безусловно, современные терапевтические возможности нейроонкологии связаны именно с воздействием на специфические молекулярные нарушения, присущие опухолям мозга. Система рецепторных тирозинкиназ и других сигнальных путей, являются весьма перспективными мишенями в терапии глиом. Так, проведены клинические испытания с ингибиторами регуляции клеточного цикла. Это так называемые белки «nutlins», они предотвращают взаимодействие mdm2 и p53, в результате чего p53 освобождается от «негативного» влияния и оказывает свое выраженное туморосупрессивное действие. Идея использования «nutlins» в терапии глиобластом является наиболее перспективной, так



Рис. 3. Регуляция процессов ангиогенеза в опухоли.

но. Наиболее изученными являются следующие факторы: фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный (PDGF) и трансформирующий факторы роста (TGF), пролиферин, ангиогенин, ингибиторы MMP, интерлейкин-8, а также ФНО-α [14,30].

Циклооксигеназа-2 и NO-синтаза способны изменять количество синтезируемого VEGF и, следовательно, регулировать процессы ангиогенеза. Показано, что увеличение количества ЦОГ-2 и NO-синтазы в опухолевых клетках, приводит к увеличению продукции VEGF и переходу глиом из низкой в высокую степень злокачественности [27]. Кроме того, синтез VEGF может быть индуцирован активацией таких сигнальных клеточных путей, как EGFR, Ras, и PI-3 киназа. Доказано, что сверхэкспрессия ангиопоэтина также приводит к увеличению степени злокачественности глиомы [18].

Активность процессов ангиогенеза можно измерить количественно, при помощи расчета плотности микрососудов в опухолевой ткани. При этом показатель плотности микрососудов в глиомах является важнейшим прогностическим фактором. Кроме того, показатель микрососудистой плотности значимо коррелирует с концентрацией FGF в опухоли головного мозга [19].

Безусловно, воздействие на процессы ангиогенеза, путем его ингибирования – это еще одна возможность ограничить опухолевую прогрессию. В настоящее время известно несколько ингибиторов ангиогенеза: интерферон-α, талидомид, тромбоспондин, интерлейкин-12, ангиогенез-ингибирующий фактор, ангиостатин и эндостатин. Причем многие из них проходят завершающие этапы клинических испытаний в терапии глиом головного мозга [2, 16,19,27].

Роль стволовых клеток в глиомогенезе

Доказано существование стволовых нервных и глиальных клеток-предшественников в различных областях головного мозга [10]. Стволовые клетки выделены из субветрикулярных зон, подкладки боковых желудочков, зубчатой извилины, гиппокампа, а также из под-

как именно данный тип опухолей содержит огромное количество белка mdm2 [1,5,13,27,30].

В терапии опухолей головного мозга придается большое значение рецепторам EGF. К примеру, блокаторы EGFR (эрлотиниб или gefитиниб) способны значимо уменьшить опухолевый процесс в головном мозге [10]. В то же время, значимое снижение опухолевой инвазии было достигнуто подавлением экспрессии генов катепсина В и MMP-9 путем РНК-интерференции [19]. Комплексное введение «прямых» (эндостатин) и «непрямых» ингибиторов ангиогенеза (SU5416, VEGFR2) в эксперименте позволяет получить выраженный противоопухолевый эффект [15,23].

Таким образом, в последнее десятилетие достигнуты большие успехи в области молекулярной диагностики глиальных опухолей головного мозга. Каждый пациент с глиобластомой в будущем сможет пройти подробное молекулярно-генетическое исследование, в том числе и биопсийного материала, которое позволит выявить специфические генетические нарушения и дефекты сигнальных путей, послужившие причиной глиомогенеза. Индивидуализированная терапия фармакологическими препаратами будет проводиться именно с учетом этих дефектов.

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 № 14-32-00006).

Работа поступила в редакцию: 18.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Assanah M.C., Bruce J.N., Suzuki S.O., et al. PDGF stimulates the massive expansion of glial progenitors in the neonatal forebrain // *Glia*. – 2011. – Vol. 57. – P.1835-1847.
2. Al-Saleem T., Wessner L.L., Scheithauer B.W., et al. Malignant Tumors of the Kidney, Brain, and Soft Tissues in Children and Young Adults with the Tuberous Sclerosis Complex // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83. – P.2208-2216.
3. Bajenaru M.L., Hernandez M.R., Perry A., et al. Optic Nerve Glioma in Mice Requires Astrocyte Nf1 Gene Inactivation and Nf1 Brain Heterozygosity // *Cancer Res*. – 2003. – Vol. 63. – P.8573-8577.
4. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary Brain Tumors in Adults // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P.323-331.
5. Begemann M., Fuller G.N., Holland E.C. Genetic Modeling of Glioma Formation in Mice // *Brain Pathol*. – 2002. – Vol. 12. – P.117-132.
6. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat Rev Cancer*. – 2010. – Vol. 3. – P.401-410.
7. Bock N.A., Zadeh G., Davidson L.M., et al. High-resolution Longitudinal Screening with Magnetic Resonance Imaging in a Murine Brain Cancer Model // *Neoplasia*. – 2012. – Vol. 5. – P.546-554.
8. Carmeliet P., Jain R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases // *Nat Rev Drug Discov*. – 2011. – Vol. 10. – P.417-427.
9. Dai C., Holland E.C. Glioma Models. *Biochim. Biophys // Acta*. – 2001. – Vol. 1551. – P.19-27.
10. Chen R., Nishimura M.C., Bumbaca S.M., et al. A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma // *Cancer Cell*. – 2010. – Vol. 17. – P.362-375.
11. Eng C., Parsons R. Cowden Syndrome // In *The Genetic Basis of Cancer* / Eds. Vogelstein B., Kinzler K.W. – McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, London, 1998. – P.519-526.
12. Giese A., Westphal M. Glioma invasion in the central nervous system // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 39. – P.235-252.
13. Guha A., Mukherjee J. Advances in the Biology of Astrocytomas // *Curr. Opin. Neurol*. – 2009. – Vol. 17. – P.655-662.
14. Gutmann D.H., Collins F.S. Neurofibromatosis Type 1 // In *The Genetic Basis of Cancer* / Eds. Vogelstein B., Kinzler K. W. – McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, London, 2008. – P.423-442.
15. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., et al. The Molecular Basis of Turcot's Syndrome // *New Engl. J. Med*. – 1995. – Vol. 332. – P.839-847.
16. Hesselager G., Holland E.C. Using Mice to Decipher the Molecular Genetics of Brain Tumors // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53. – P.685-694.
17. Holland E.C. Mouse Models of Human Cancer as Tools in Drug Development // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 6. – P.197-198.
18. Holland E.C. Gliomagenesis: Genetic Alterations and Mouse Models // *Nat. Rev. Genet*. – 2009. – Vol. 2. – P.120-129.
19. Hu X., Holland E.C. Applications of Mouse Glioma Models in Preclinical Trials // *Mutat Res*. – 2012. – Vol. 576. – P.54-65.
20. Ichimura K., Bolin M.B., Goike H.M., et al. Deregulation of the p14ARF/Mdm2/p53 Pathway is a Prerequisite for Human Astrocytic Gliomas with G1-S Transition Control Gene Abnormalities // *Cancer Res*. – 2000. – Vol. 60. – P.417-424.
21. Iwamoto F.M., Abrey L.E., Beal K., et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P.1200-1206.
22. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A., et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis // *Neuro Oncol*. – 2007. – Vol. 7. – P.134-153.
23. Kleihues P., Davis R.L., Ohgaki H., et al. Diffuse Astrocytoma. In *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System* // World Health Organization Classification of Tumors / Eds. P. Kleihues, W.K. Cavenee. – IARC, Lyon, 2008. – P.22-26.
24. Kleihues P., Ohgaki H. Primary and Secondary Glioblastomas: From Concept to Clinical Diagnosis // *Neuro-Oncol*. – 1999. – Vol. 1. – P.44-51.
25. Laigle-Donadey F., Benouaich-Amiel A., Hoang-Xuan K., Sanson M. Molecular Biology of Oligodendroglial Tumors // *Neurochirurgie*. – 2005. – Vol. 51. – P.260-268.
26. Listernick R., Charrow J., Gutmann D.H. Intracranial Gliomas in Neurofibromatosis Type 1 // *Am. J. Med. Genet*. – 1999. – Vol. 89. – P.38-44.
27. Maher E.A., Furnari F.B., Bachoo R.M., et al. Malignant Glioma: Genetics and Biology of a Grave Matter // *Genes Dev*. – 2011. – Vol. 15. – P.1311-1333.
28. Nakamura M., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter Hypermethylation of the RB1 Gene in Glioblastomas // *Lab. Invest*. – 2001. – Vol. 81. – P.77-82.
29. Reis R.M., Konu-Lebleblicioglu D., Lopes J.M., et al. Genetic Profile of Gliosarcomas // *Am. J. Pathol*. – 2000. – Vol. 156. – P.425-432.
30. Weissenberger J., Loeffler S., Kappeler A., et al. IL-6 is Required for Glioma Development in a Mouse Model // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 23. – P.3308-3316.

Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, ведущий научный сотрудник ИНЦХТ, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, д.м.н., 664082 г. Иркутск, ул. Боткина 10. Тел. 8 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; Степанов Иван Андреевич – студент 5 курса лечебного факультета ИГМУ. E-mail: edmoilers@mail.ru; Бelykh Евгений Георгиевич – аспирант, младший научный сотрудник ИНЦХТ, e-mail: e.belykh@yandex.ru; Каныгин Владимир Владимирович – доцент кафедры нейрохирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, нейрохирург, онколог, к.м.н., Красный проспект, 52, 30091, г. Новосибирск, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», E-mail: kanigin@mail.ru; Кичигин Александр Иванович – стажёр-исследователь лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, нейрохирург НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», e-mail: sam@211.ru

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, leading researcher of BNCT BINP; Stepanov Ivan – 5th year student of the medical faculty, e-mail: edmoilers@mail.ru; Belykh Evgeniy – a graduate student, junior researcher of the ISCST, e-mail: e.belykh@yandex.ru; Kanygin Vladimir – Ph.D., Associate Professor, Department of Neurosurgery NSMU, st. Krasny Prospekt 52, 30091, Novosibirsk, neurosurgery, oncology, MSH «Road Clinical Hospital Art. Novosibirsk-Chief of «Russian Railways», leading researcher of BNCT BINP, E-mail: kanigin@mail.ru; Kichigin Alexander – Trainee Research Laboratory of BNCT BINP, neurosurgeon MSH «Road Clinical Hospital Art. Novosibirsk-Chief of «Russian Railways», e-mail: sam@211.ru

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (СООБЩЕНИЕ 4). НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,
Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}

(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. Описаны общие сведения о структуре вариантов выявляемых нейроэндокринных новообразований тонкой кишки и их особенностях. Представлены сведения об основных клинических проявлениях, возможностях дооперационной и интраоперационной диагностики, вариантах выбора лечебной и хирургической тактики при различных нейроэндокринных новообразованиях этой локализации и критериях прогноза заболевания. Указаны перспективные направления комплексной коррекции описываемой патологии и гистологической и гистохимической верификации их различных форм.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, карциноид, гастринома, тонкая кишка.

GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS (REPORT 4) NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE SMALL INTESTINE

S.B. Pinsky¹, V.A. Beloborodov¹, J.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}

(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Describes the general information about the structure of the options identified neuroendocrine tumors of the small intestine and their features. Provides information about the main clinical manifestations, and possibilities of preoperative intraoperative diagnosis, treatment choices and surgical treatment of neuroendocrine tumors with different localization of the criteria and prognosis. Shown promising areas of complex correction described pathology and histological and histochemical verification of their various forms.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, gastrinoma, small intestine.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) встречаются во всех отделах тонкой кишки: в двенадцатиперстной (ДПК), тощей (ТК) и подвздошной (ПК). НЭО тонкой кишки составляют 42-44% от всех НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и 20-22% от всех НЭО [26,35,36,40].

В литературе существуют весьма разноречивые данные о частоте НЭО в различных отделах тонкой кишки, что в значительной степени обусловлено как трудностями диагностики, так и применением на разных этапах исследований различных классификаций и терминологических определений.

По данным J. Ramage и соавт. (2005), среди НЭО различных локализаций опухоли ДПК составили 3%, ТК – 2% и ПК – 15%. Согласно базы данных исследовательской программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) национального онкологического института США, среди 20436 наблюдений классических карциноидов всех локализаций, выявленных за период с 1973 по 2004 гг., опухоли ДПК составили 4,4%, ТК – 2,2%, ПК – 17,1% [38]. В США в 2004 г. заболеваемость НЭО тонкой кишки составила 0,92 на 100 000 населения, ДПК – 0,21, ТК – 0,04, ПК – 0,41, точная локализация не установлена – 0,26 [26]. За 30 лет (1973-2002 гг.) частота НЭО тонкой кишки возросла с 0,2 до 0,9 на 100 000 населения, а ежегодный прирост составил 3,5%. НЭО в ПК наблюдались в 6-8 раз чаще, чем в ДПК и ТК [26,36,38,47].

Увеличение выявляемости НЭО тонкой кишки обусловлено улучшением диагностики и повышенной настороженностью клиницистов и патологов. При этом, не отмечено влияние факторов риска окружающей среды, поскольку эти опухоли могут быть как спорадическими, так и в составе наследственных синдромов – МЭН, Хиппель-Линдау, нейрофиброматоза.

В отечественной литературе отсутствуют достоверные сведения о частоте НЭО в структуре всех новообразований тонкой кишки и в различных её отделах, что обусловлено недостаточным знакомством врачей с этой онкологической проблемой, сложностями клинической диагностики, существующими трудностями в

использовании современных методов биохимической и морфологической верификации, профилем лечебного учреждения.

По данным В.А. Горбуновой и соавт. (2007), на ДПК приходится 2,6%, ТК – 1,3% и ПК – 23% от числа всех локализаций карциноидов. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина среди 158 больных с НЭО ЖКТ, наблюдавшихся с 1955 по 2003 гг., опухоли тонкой кишки выявлены у 22,8%, из них в ДПК – у 16,7%, в ТК – у 33,3%, в ПК – у 38,9%, в брыжейке тонкой кишки – у 11,1% [9]. При ретроспективном анализе морфологических заключений операционного материала 148 больных, оперированных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (1994-2011 гг.) по поводу НЭО различных отделов пищеварительной системы, опухоли ДПК составили 5,4%, ТК и ПК – 13,5% [4]. По данным Л.Е. Гуревич и соавт. (2007), среди 293 исследованных НЭО ЖКТ в 260 случаях опухоли локализовались в поджелудочной железе и только в 11 случаях в тонкой кишке (из них в 2 – в ДПК и в 2 – в фатеровом соске) [3].

В Иркутском областном онкологическом диспансере с 2005 по 2014 гг. находились на обследовании и лечении 168 больных с НЭО пищеварительной системы. У 23 (13,7%) из них опухоли локализовались в тонкой кишке: у 9 (39,1%) – в ДПК, у 4 (17,4%) – в ТК, у 8 (34,8%) – в ПК, у 2 (8,7%) – в фатеровом соске.

В классификации ВОЗ (2000) для всей группы новообразований из клеток диффузной нейроэндокринной системы ранее общепризнанный термин «карциноид» был заменен определением «нейроэндокринные опухоли» (НЭО). В предложенной классификации, с учетом критериев оценки злокачественного потенциала для всех локализаций НЭО в ЖКТ, в отдельные группы были выделены: 1) высокодифференцированные НЭО (доброкачественные или с неопределенным потенциалом злокачественности); 2) высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) с низкой степенью злокачественности; 3) низкодифференцированные (мелкоклеточные) НЭК с высокой степенью злокачественности; 4) смешанные экзокринно-эндокринные карциномы; 5) опухолеподобные образования. Термин

«карциноиды» как синоним употребляется для высокодифференцированных НЭО [7,50]. Эта классификация и до настоящего времени служит практическим руководством для патологов при стандартизации диагнозов [5].

В последней классификации ВОЗ (2010) опухолей пищеварительной системы (WHO Classification of Tumours of the Digestive System) для обозначения всей группы новообразований нейроэндокринной природы предложен термин «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН). В классификацию вошли предложенные Европейского общества по изучению НЭО (ENETS, 2006) система определения степени злокачественности (Grade, G) на основе оценки митотического индекса и пролиферативной активности опухолевых клеток (индекса Ki-67) и Американского объединенного комитета по онкологии (AJCC) система TNM-стадирования. Все высококодифференцированные новообразования обозначают термином «нейроэндокринная опухоль» (НЭО), которые могут быть низкой (G1) или промежуточной (G2) степени злокачественности. Все низкокодифференцированные новообразования называют «нейроэндокринный рак» (НЭК), имеют высокую степень злокачественности (G3). Термин «карциноид» применяется как синоним всех высококодифференцированных НЭО G1 [17].

Классификация НЭН тонкой кишки по ВОЗ
(С. Capella и соавт., 2010)

1. Нейроэндокринная опухоль – НЭО	
Нейроэндокринная опухоль G1 (карциноид) – НЭО G1	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G2 – НЭО G2	8249/3
2. Нейроэндокринная карцинома – НЭК G3	8246/3
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8013/3
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома	8041/3
3. Смешанная аденонейроэндокринная карцинома – САНЭК	8244/3
4. ЕС-клеточная серотонин-продуцирующая НЭО	8241/3
5. Ганглиоцитарная параганглиома	8683/0
6. Гастронома	8153/3
7. L-клеточная, глюкагон-подобный пептид и полипептид (PP/PYY) продуцирующая НЭО	8251/1
8. Соматостатин-продуцирующая НЭО	8156/3

Для обозначения НЭН тонкой кишки ряд авторов (особенно патологи) и до настоящего времени используют термин «карциноид», к которому относят высококодифференцированные НЭО G1и G2 и высококодифференцированные НЭК [5,40].

С учетом эмбриогенеза, генетического фона, гистопатологических особенностей, клинических проявлений и исходов лечения по локализации принято выделять две группы НЭН тонкой кишки: 1) двенадцатиперстной кишки с проксимальным отделом тощей кишки, 2) дистального отдела тощей кишки с подвздошной кишкой и дивертикула Меккеля.

К НЭН ДПК и проксимального отдела ТК относятся: 1) высококодифференцированные НЭО G1 (карциноиды), обычно нефункционирующие, локализованные в пределах слизисто-подслизистого слоя, без инвазии сосудов и не превышающие 1 см в диаметре (гастрин- и серотонин продуцирующие, ганглиоцитарные параганглиомы); 2) высококодифференцированные НЭО G2, локализованные в пределах слизисто-подслизистого слоя, с инвазией сосудов и размерами более 1 см (гастрин-, соматостатин- и серотонин продуцирующие); 3) высококодифференцированные НЭК с глубокой инвазией подслизистого слоя или наличием метастазов (гастрин-, соматостатин-, серотонин продуцирующие, злокачественные ганглиоцитарные параганглиомы); 4) низкокодифференцированные мелкоклеточные НЭК и опухоли высокой степени злокачественности.

НЭН ДПК и проксимального отдела ТК в основном составляют гастрин-клеточные (54-65%), соматостатин-клеточные (15-27%), ганглиоцитарные параганглиомы (6-9%) и 1,8% PP/PYY продуцирующие опухоли [20,26].

НЭН дистального отдела ТК и ПК в основном представлены карциноидами, ЕС-клеточными (серотонин

продуцирующими) и реже L-клеточными (продуцирующие глюкагон-подобные пептиды и PP/ PYY) опухолями. НЭК и низкокодифференцированные опухоли в этой области не выявлены.

НЭН ДПК и проксимального отдела тощей кишки

НЭН ДПК составляют 5,7%, а ТК – 1% от всех НЭО пищеварительной системы. Карциноиды ДПК составляют 4% от всех карциноидов ЖКТ и 11% среди тонкокишечных карциноидов [36]. По данным программы SEER, частота карциноидов ДПК за период 1973-2002 гг. возросла с 3,6% до 16% среди тонкокишечных карциноидов и составляет 0,07 на 100 000 населения [38].

НЭН ДПК и проксимального отдела ТК чаще встречаются у женщин, средний возраст при установлении диагноза составляет 64 года [27,38]. Размер первичной опухоли от 0,1 до 4 см, в среднем 1,2-1,8 см, большинство (73%) менее 2 см в диаметре, серого цвета, в виде полиповидного образования в подслизистом слое с фокальным язвенным поражением слизистой. Возможно образование внутрисстеночных узлоподобных инфильтратов более 5 см в диаметре. В 7-13% случаев НЭН могут быть множественными [18,49]. Примерно в 15-20% они могут сочетаться с другими опухолями, обычно аденокарциномами, преимущественно расположенными в толстой кишке [21].

Наибольшую группу составляют гастрин-клеточные опухоли – гастриномы (54-65%), которые могут быть функционирующими и нефункционирующими, спорадическими или возникающими в сочетании с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера).

В последнее время резко изменились представления о частоте локализации спорадических гастрином. Если ранее считалось, что у 80% больных они локализируются в поджелудочной железе и только у 12-20% в ДПК, то в последние годы показано, что у 60-80% гастриномы обнаруживаются в стенке ДПК [8,29,33,44]. Общепризнанной причиной ложной диагностики панкреатических гастрином является близкое расположение опухоли или ее метастазов к поджелудочной железе.

Гастрономы обычно имеют небольшие размеры (0,8 см), примерно в 25% встречаются в составе с синдрома МЭН-1 и в отличие от спорадических развиваются в более молодом возрасте, обычно бывают множественными и небольших размеров [14,24].

Около 50% спорадических гастрином являются функционирующими, вызывающими синдром Золлингера-Эллисона (СЗЭ). Гастрономы, ассоциированные с СЗЭ, обычно в размерах менее 1 см, ограничены в слизисто-подслизистом слое, локализируются в верхнем отделе ДПК. Средний возраст больных с СЗЭ моложе, чем при нефункционирующих опухолях – соответственно 39 и 66 лет [20]. Гастрономы с СЗЭ выявляются у 20-61% пациентов с синдромом МЭН-1 [25,30].

Соматостатин-продуцирующие опухоли встречаются одинаково часто у мужчин и женщин, чаще в возрасте 40-50 лет, локализируются в периапулярной области, их размеры в среднем составляют 1,8 см. Соматостатинома является злокачественной опухолью, инвазирует мышечную пластинку слизистой ДПК, сфинктер Одди и головку поджелудочной железы. Не отмечено развитие синдрома соматостатиномы (диабет, диарея, гипо- и ахлоргидрия, анемия), который наблюдается при локализации опухоли в поджелудочной железе.

Ганглиоцитарные параганглиомы относятся к числу редких опухолей. В зарубежной литературе приводится около 100 таких наблюдений. В отечественной литературе первое описание этого заболевания принадлежит И.В. Бульчевой с соавт. (2006). Эти опухоли обычно больше 2 см в диаметре, иногда с множественной локализацией, нередко проявляются в виде инфильтратов, часто метастазируют в лимфатические узлы.

Высокодифференцированные серотонин-продуци-

Таблица 1

рующие НЭО встречаются редко, в 4% сопровождаются карциноидным синдромом в основном при наличии метастазов в печени.

НЭК являются низкодифференцированными, высокой степени злокачественности, могут быть представлены мелко- и крупноклеточными карциномами. Чаще встречается у мужчин, средний возраст составляет 70 лет, локализуются в области Фатерова соска, обычно гормонально не активны. Их размеры составляют 2-4 см, представлены в виде изъязвлений или некрозом бугристого образования, характеризуются глубокой пристеночной инвазией, ангио- и нейроинвазией. метастазируют в лимфоузлы и печень.

Примерно 7% дуоденальных карциноидов сочетаются с нейрофиброматозом I типа (болезнь Реклингаузена) с преимущественной локализацией в периапулярной области [18,27].

Большинство НЭН ДПК и проксимального отдела ТК кишки являются асимптоматическими и выявляются случайно при эндоскопии или при морфологическом исследовании после гастрэктомии или панкреатодуоденэктомии по поводу злокачественных опухолей. При медленно прогрессирующем росте опухоли возникают нечеткие проявления абдоминального дискомфорта с явлениями интермитирующей кишечной непроходимости. Вследствие малых размеров, стертой и неспецифической клинической картины, НЭО редко выявляются на ранних стадиях, а правильная диагностика задерживается примерно на 4-6 лет [25,26].

СЗЭ с гипергастринемией, гиперпродукцией соляной кислоты и рефрактерной язвенной болезнью считается единственным синдромом нейроэндокринной гиперфункционирующей опухоли в ДПК и верхнем отделе ТК. Наиболее частыми клиническими проявлениями гастрином являются абдоминальный болевой синдром, диарея, которая в 10-35% случаев может быть единственным симптомом заболевания, изжога, тошнота, рвота. Большинство больных с СЗЭ являются *Helicobacter-pylori*-негативными. Для пептических язв и ДПК при СЗЭ характерны резистентность к противоязвенной терапии, рецидивирующее течение и высокая частота развития осложнений (кровотечения, перфорации, пенетрации). Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастриномах и ассоциированных с синдромом МЭН-1 не имеет специфических отличий [8].

Соматостатин-продуцирующие опухоли, ганглиогитарные параганглиомы и низкодифференцированные НЭК, которые локализуются в области дуоденального соска, часто сочетаются с желтухой, при изъязвлении возможны кровотечения.

Опухоли с инвазией за пределы подслизистого слоя, с локальными или отдаленными метастазами потенциально являются высокой степени злокачественности и относятся к «агрессивным опухолям». К ним относятся примерно 10% от всех гастрин-клеточных опухолей ДПК и проксимального отдела ТК, 58% спорадических гастрин-клеточных опухолей с СЗЭ и 45% гастрин-клеточных опухолей при синдроме МЭН-1, ассоциированного с СЗЭ. Гастриномы, ассоциированные с СЗЭ, имеют менее благоприятный прогноз, чем нефункционирующие, поскольку они чаще метастазируют и глубоко инфильтрируют ткани [20]. Около 67% всех соматостатин-клеточных опухолей являются «агрессивными», а большинство ганглиогитарных параганглиом доброкачественными.

У 67% пациентов на момент постановки диагноза карциноид ДПК локализуется только в стенке кишки, региональные метастазы выявляются у 9%, отдаленные – у 10% (38). Метастазы в региональные лимфатические узлы при дуоденальной гастриноме с синдромом Золлингер-Эллисона отмечаются в 25%. Прогноз при злокачественных гастриномах ДПК намного благоприятнее, чем при панкреатических, что связано с их меньшими размерами и более редкими метастазами в печень. По данным программы SEER (1977-2004 гг.) в США при

карциноидах ДПК общая 5-летняя выживаемость составляет 65,5%, при локальных опухолях – 72,7%, при региональных метастазах – 65,8%, при отдаленных метастазах – 31,5% [26,38].

НЭН дистального отдела тощей и подвздошной кишки

Ежегодная выявляемость НЭН этой локализации составляет 0,28-0,8 на 100 000 населения [36,47]. Большинство тонкокишечных НЭН наблюдается в ПК, частота которых возросла с 52% до 63,6% (1973-2002 гг.), в то время как частота аденокарциномы снизилась с 18,6% до 12,2% [38]. По данным А. Burke и соавт. (1997), у 70% опухоли локализовались в ПК, у 11% – в ТК и у 3% – в дивертикуле Меккеля.

НЭО этой локализации одинаково часто встречаются у мужчин и женщин в возрасте 55-75 лет. В 25-30% случаев опухоли множественные. Существует мнение, что это могут быть метастазы первичной опухоли в различных отделах тонкой кишки [31,53]. Размеры первичной опухоли от 0,3 до 5,5 см (в ТК в среднем 1,5 см, в ПК – 2,5 см). В 13% их размер менее 1 см, в 47% – менее 2 см и в 47% – более 2 см в диаметре [19]. Они выявляются в слизисто-подслизистом слое, часто глубоко инфильтрируют мышечный слой и брюшину.

НЭО дистального отдела ТК и ПК редко ассоциируются с синдромом МЭН-1, в 15-25% синхронно или метастазно сочетаются с другими злокачественными опухолями (чаще аденокарциномами), преимущественно расположенных в толстой кишке [21]. Типичный карциноидный синдром, обусловленный продукцией серотонина, отмечается у 20-30% больных и в основном проявляется при наличии метастазов в печени.

Клинические проявления обычно выявляются в поздней стадии заболевания и характеризуются спастическими болями в области живота, обусловленные периодически возникающей непроходимостью кишечника. Сужение просвета кишки происходит не только за счет увеличения в размерах опухоли, но и развитием интраабдоминального фиброза тканей и эластоза сосудов брыжейки под влиянием действия серотонина с образованием внутрибрюшных инфильтратов и спаек. В 42-66% вторичная тонкокишечная непроходимость сочетается с фиброзом этой области [38]. Мезентериальный фиброз и эластоз могут быть причиной «абдоминальной ангины», в связи с чем проба с нитроглицерином может быть полезна в дифференциальной диагностике с механической непроходимостью [23].

ЕС-клеточная серотонин-продуцирующая НЭО дивертикула Меккеля встречается редко. В литературе описано 174 наблюдения [20]. Преимущественно встречаются у мужчин (в 3/4 случаев) в возрасте от 14 месяцев до 82 лет. Опухоли, выявленные случайно при отсутствии клинических проявлений и метастазов, имели небольшие размеры. Клинические проявления те же, что и при карциноидах ТК и ПК, но отличаются меньшей агрессивностью, не обладают выраженной нейроэндокринной активностью, однако, может сопутствовать карциноидный синдром. У 50% больных при появлении болей в животе, диареи, тошноты, рвоты уже были отмечены метастазы.

На момент постановки диагноза карциноидная опухоль локализуется только в стенке ТК или ПК у 22-32% пациентов, метастазы в региональных лимфатических узлах выявляются у 38-44%, метастазы в печени – у 26-30% [38,54]. В 89% опухоли этой локализации были признаны злокачественными [14,19]. По данным программы SEER (1973-2004 гг.), общая 5-летняя выживаемость при карциноидах ТК составила 58,2%, при локальных опухолях – 72,6%, при региональных метастазах – 61,6%, при отдаленных метастазах – 43%, при карциноидах ПК – 66,1%, 76,7%, 74,5% и 48,6% соответственно [26,38].

Дооперационная диагностика НЭН тонкой кишки остается трудной. В качестве традиционных методов топической диагностики используют рентгенологические, фиброгастродуоденоскопию с прицельной биоп-

сией, УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфию с аналогами соматостатиновых рецепторов, селективную ангиографию, о чувствительности и специфичности которых существуют противоречивые мнения. И.В. Маев и соавт. (2014), на основании данных ряда ведущих зарубежных исследователей, представили сводные данные о чувствительности различных методов визуализационной диагностики первичной локализации гастрином: УЗИ органов брюшной полости – 22% (6-70%), КТ – 42% (33-100%), МРТ – 27% (21-100%), селективная абдоминальная ангиография – 70% (35-100%), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов – 70% (58-77%), эндоскопическое УЗИ – 70% (40-100%), интраоперационное УЗИ – 91% (80-100%) [8].

КТ, МРТ, сцинтиграфия с радиоизотопами к рецепторам соматостатина в сочетании с однофотонной эмиссионной КТ имеют высокую диагностическую ценность для выявления отдаленных метастазов (в 70%, 80% и 93% соответственно), а также рецидива заболевания [46,52]. Примерно в 20% НЭН тонкой кишки остаются нераспознанными стандартными методами топической диагностики, что может служить показанием к проведению лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ [8,41].

Важное значение в диагностике принадлежит определению наиболее значимых циркулирующих общих и специфических маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи (хромогранина А, нейронспецифической энolahзы, серотонина, гистамина, 5-ОИУК, vasoактивного интестинального полипептида и др.). Наиболее значимым маркером функционирующих и нефункционирующих опухолей считается хромогранин А, определение которого считается обязательным при обследовании больных с НЭО. Для диагностики гастрином основным методом является определение уровня гастрина в сыворотке крови, базальной и стимулированной желудочной секреции, использование провокационных тестов с секретинном. Все больные с СЗЭ нуждаются в углубленном обследовании для исключения или подтверждения синдрома МЭН-1.

Морфологическая диагностика НЭН тонкой кишки невозможна без иммуногистохимического исследования с определением экспрессии основных маркеров нейроэндокринной дифференцировки и прежде всего хромогранина А, синаптофизина, нейронспецифической энolahзы, определения митотической активности и индекса пролиферации (Ki-67).

Выбор тактики лечения НЭО тонкой кишки определяется, прежде всего, распространенностью опухолевого процесса. На момент постановки диагноза локализованная форма заболевания выявляется у 25-30%, местнораспространенная – у 30-45%, диссеминированный опухолевый процесс – у 25-30% больных [9,26,28,37].

Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом добиться выздоровления. При локализованной форме заболевания операция обеспечивает 5-летнюю выживаемость в 80-100% при резектабельности опухоли [9]. Однако, радикальная операция возможно только в 20% [38]. При нерезектабельных и/или метастатических опухолях считается целесообразным паллиативные операции с целью удаления основной массы опухоли, что создает условия для дальнейшей медикаментозной терапии [7].

При нефункционирующей высокодифференцированной НЭО размерами менее 1 см, локализованной в подслизистом слое и отсутствии метастазов считается

возможным выполнение миниинвазивного эндоскопического вмешательства – субмукозальной эндодиссекции опухоли [6,13,18,26].

При СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 большинство авторов рекомендуют на первом этапе выполнить операцию по поводу гиперпаратиреоза и потом производить удаление дуоденальной гастриномы [15,25,53].

Комплексная консервативная терапия направлена на подавление секреторной и метастатической активности, усиление антипролиферативного эффекта. Особое значение придается синтетическим аналогам соматостатина – октреотиду и его пролонгированным формам (сандастатин ЛАР, ланреотид аутожел, соматулин аутожел) в сочетании с интерфероном. При функционирующей НЭО терапия аналогами соматостатина рекомендуется как лечение первой линии. Антисекреторная терапия включает высокие дозы ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол). Такая терапия способствует подавлению секреции биологически активных соединений опухолью, снижению уровня гастрина при гастриномах, обладает антипролиферативным эффектом, позволяет контролировать развитие опухолевого процесса, увеличивает выживаемость больных с метастазами и улучшает качество жизни [3,43,48,51].

Возможности химиотерапии в лечении НЭО ограничены. Химиотерапия остается методом выбора при быстрорастущих низкодифференцированных метастатических опухолях. Используют стрептозотонин, доксорубин, цисплатин, 5-фторурацил в различных комбинациях [22,43].

В комплексном лечении больных с НЭН тонкой кишки показана эффективность молекулярной таргетной терапии с использованием ингибиторов неангиогенеза новообразований и протеинкиназы – бевацизумаб, сунитиниб, ритуксимаб, эверолимус в сочетании с химиотерапевтическими препаратами [10,11,34,43].

Наличие изолированных метастазов в печени считается показанием для их хирургического удаления или локальной регионарной терапии (эмболизация, радиоэмболизация печеночной артерии, криохирургия), что в сочетании с медикаментозной терапией позволяет уменьшить размеры опухоли, снизить уровень экскреции гормонов, добиться клинического улучшения [16,32,39,42].

В заключение следует подчеркнуть, что проблема диагностики и лечения НЭН тонкой кишки остается трудной. В течение 30 лет (1973-2004 гг.) в США 5-летняя выживаемость при НЭО тонкой кишки существенно не изменилась и составляет 64%, при локальных опухолях – 74,4%, при региональных метастазах – 72,9%, при отдаленных метастазах – 45,4% [26,38].

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: 20.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булычева И.В., Кузьмин И.В., Ноблз Э., Забазный Н.П. Ганглиоцитарная параганглиома двенадцатиперстной кишки // Архив патологии. – 2006. – №2. – С.46-48.
2. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной

железы. – М.: Литера, 2007. – 104 с.

3. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Егоров А.В., Бритвин Т.А. Диагностика и новые подходы к лечению злокачественных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.70-71.

4. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki-67) // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – №5. – С.28-37.
5. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких // Патологическая анатомия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.858-874.
6. Королев В.Н., Важенин А.В., Зуйков К.С. и др. Первый опыт субмукозальной эндодиссекции карциноида луковицы двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – №6. – С.76.
7. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Синдром Золлингер-Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – №4. – С.57-69.
9. Поликарпова С.Б., Комов Д.В., Ожерельев А.С. Особенности клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Вестник Московского онкологического общества. – 2011. – №6-8. – С.3-5.
10. Поликарпова С.Б., Любимова Н.В., Ожерельев А.С. и др. Роль факторов ангиогенеза у больных нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – №12. – С.50-53.
11. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. – 2014. – №8. – С.5-14.
12. Хомяков В.М. Применение ланреотида (Соматулина Аутожел) у больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – №5. – С.71-78.
13. Яйцев С.В., Зуйков К.С., Королев В.Н., Суровцев И.Ю. Эндоскопическое лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Сучасни медицински технологии. – Запорожье, 2013. – №3. – С.242-244.
14. Arnold R., Rinke A., Klose K., et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors; a randomized trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P.761-771.
15. Anlauf M., Perren A., Meyer C., et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 128. – P.1187-1198.
16. Bilchik A. Current and emerging strategies for the treatment of unresectable hepatic neuroendocrine metastase // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.426-433.
17. Bosman F., Carniero F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc. – 2010.
18. Burke A., Sobin L., Federspiel B., et al. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases // Arch. Pathol. Lab Med. – 1990. – Vol. 114. – P.700-704.
19. Burke A., Thoas R., Elsayed A., Sobin L. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P.1086-1093.
20. Capella G., Arnold R., Klimstra D. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine // In: Bosman F., Carniero F., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc, 2010. – P.102-107.
21. Cioffi U., De Simone M., Ferrero S., et al. Synchronous adenocarcinoma and carcinoid tumor of the terminal ileum in a Grohns disease patients // Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P.157-162.
22. Delaunoit T., Ducreux M., Boige V., et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P.515-520.
23. De Uries H., Wijffels R., Willemsse P., et al. Abdominal angina in patients with a midgut carcinoid, a sign of severe pathology // World. J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P.1139-1142.
24. Garbrecht N., Anlauf M., Schmitt A., et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity // Endocr. Relat. Cancer. – 2008. – Vol. 15. – P.229-241.
25. Gibril F., Schumann M., Pace A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // Medicine (Baltimore). – 2004. – Vol. 83 №1. – P.43-83.
26. Gustafsson B., Kidd M., Modlin I. Small intestinal neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.100-111.
27. Hartel M., Wente M., Sido B., et al. Carcinoid of the ampulla of Vater // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P.676-681.
28. Hauso O., Gustafsson B., Kidd M., et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America // Cancer. – 2008. – Vol. 113. №10. – P.2655-2664.
29. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. №39. – P.5495-5503.
30. Jensen R., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal) and pancreatic // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 84. – P.173-182.
31. Katona T., Jones T., Wang M., et al. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis // Cancer. – 2006. – Vol. 66. – P.4936-4942.
32. Klinsey T., Fong Y. Surgical treatment for hepatic metastases from neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.418-425.
33. Kloppel G., Rindi G., Anlauf M., et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Virchows Arch. – 2007. – Suppl. 1. – P.9-27.
34. Kulke M., Leus H., Meropol N., et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.3403-3410.
35. Maggard M., O'Connell J., Ko C. Updated population-based review of carcinoid tumors // Am. Surg. – 2004. – Vol. 240. – P.117-122.
36. Modlin I., Lye K., Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P.934-959.
37. Modlin I., Kidd M., Latich I., et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P.1717-1751.
38. Modlin I., Champaneria M., Chan A., Kidd M. A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P.1464-1473.
39. Masumuru S., Chen H., Rajpal S., et al. Metastatic neuroendocrine tumors: resection improves survival // Arch. Surg. – 2006. – Vol. 141. – P.1000-1004.
40. Nilsson O. Pathology of intestinal carcinoids // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.268-274.
41. Norton J., Fraker D., Alexander H., et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244. – P.410-419.
42. Osborne D., Zervos E., Strosberg J., et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13. – P.572-581.
43. Panzuto F., Capurso G., Fave G. Medical treatment of gastro-entero-pancreatic endocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.364-369.
44. Pritchard D. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. №5. – P.1380-1383.
45. Ramage J., Davies A., Ardill J., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P.1-16.
46. Sahani D., Bonaffini P., Fernandez-Del C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // Radiology. – 2013. – Vol. 266. №1. – P.38-61.
47. Schottenfeld D., Beede-Dimmer J., Vigneau F. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19. – P.58-69.
48. Shojamanesh H., Gibril F., Louie A., et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // Cancer. – 2002.

– Vol. 15. – P.331-343.

49. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P.1587-1595.

50. Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al. *Histological Typing Endocrine Tumours* – New York: Springer, 2000.

51. Sun W., Lipsitz S., Catalano P., et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or docarbasine in the treatment of advanced carcinoid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.4897-4904.

52. Tan E., Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 2. №1. – P.28-43.

53. Waldmann J., Fendrich V., Habbe N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // *World. J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P.1208-1218.

54. Yantiss R., Odze R., Farraye F., Rosenberg A. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P.811-817.

REFERENCES

1. Bulycheva I.V., Kuzmin I.V., Noblz E., Zabazny N.P. Gangliotsitarnaya of a duodenum pas-raganlioma // *Archiv patologii*. – 2006. – №2. – P.46-48. (in Russian)

2. Gorbunova V.A., Eagle N.F., Egorov G.N., Kuzminov A.E. Vysokodifferen-tsirovannye neuroendocrine tumors (carcinoid) and neuroendocrine tumors of a pancreas. – Moscow: Letter, 2007. – 104 p. (in Russian)

3. Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Egorov A.V., Britvin T.A. Diagnostics and new approaches to treatment of malignant neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Modern aspects of surgical endocrinology*. – Saransk, 2007. – P.70-71. (in Russian)

4. Delektorskaya V.V., Kushlinsky N.E. Neuroendocrine tumors digestive sistemy: morfologicheskoy range and cellular proliferation (Ki-67 index) // *Bulleten Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. – 2013. – №5. – P.28-37. (in Russian)

5. Kazantseva I.A., Gurevich L.E. Neuroendocrine tumors of a digestive tract and lungs. Pathological anatomy. National management. – Moscow: GEOTAR-media, 2011. – P.858-874. (in Russian)

6. Korolev V.N., Vazhenin A.V., Zuikov K.S., et al. The first experience of a submukozalny endodissektion of a kartsinoid of a bulb of a duodenum // *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. – 2011. – №6. – P.76. (in Russian)

7. Keplin M., Kvols of L. Neuroendocrine tumors. The management for doctors. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011. – 224 p. (in Russian)

8. Mayev I.V., Andreyev D.N., Curly-headed Yu.A., Dicheva D.T. Sindr Zollinger-ra-Ellisona: modern aspects of diagnostics and treatment // *Rossijskij Zurnal Gastroenterol., Gepatol. I Koloproktol.* – 2014. – №4. – P.57-69. (in Russian)

9. Polikarpova S.B., Komov D.V., Ozherelyev A.S. Features of a clinical course of neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Vestnik Moskovskogo Onkologicheskogo Obschestva*. – 2011. – №6-8. – P.3-5. (in Russian)

10. Polikarpova S.B., Lyubimov N.V., Ozherelyev A.S., et al. A role of factors of An-giogeneza at patients with neuroendocrine tumors of bodies of a belly cavity // *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj I farmatsevticheskoy khimii*. – 2011. – №12. – P.50-53. (in Russian)

11. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Possibilities of targentny therapy of neuroendocrine tumors // *Klinicheskaya meditsina*. – 2014. – №8. – P.5-14. (in Russian)

12. Homjakov V.M. Application of a lanreotid (Somatulina Autozhel) for patients with neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Onkologiya. Zurnal imeni P.A. Herzena*. – 2014. – №5. – P.71-78/ (in Russian)

13. Yaytsev S.V., Zuikov K.S., Korolev V.N., Surovtsev I.Yu. Endoscopic treatment of neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Suchasni medichni tekhnologii*. – 2013. – №3. – P.242-244. (in Russian)

14. Arnold R., Rinke A., Klose K., et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors; a randomized trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P.761-771.

15. Anlauf M., Perren A., Meyer C., et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 128. – P.1187-1198.

16. Bilchik A. Current and emerging strategies for the treatment of unresectable hepatic neuroendocrine metastase // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.426-433.

17. Bosman F., Carniero F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc. – 2010.

18. Burke A., Sobin L., Federspiel B., et al. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic stud of 99 cases // *Arch. Pathol. Lab Med.* – 1990. – Vol. 114. – P.700-704.

19. Burke A., Thoas R., Elsayed A., Sobin L. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P.1086-1093.

20. Capella G., Arnold R., Klimstra D. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine // In: Bosman F., Carniero F., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc, 2010. – P.102-107.

21. Cioffi U., De Simone M., Ferrero S., et al. Synchronous adenocarcinoma and carcinoid tumor of the terminal ileum in a Grohns disease patients // *Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P.157-162.

22. Delaunoit T., Ducreux M., Boige V., et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? // *Eur.J.Cancer*. – 2004. – Vol. 40. – P.515-520.

23. Gibril F., Wiffels R., Willemsse P., et al. Abdominal angina in patients with a midgut carcinoid, a sign of severe pathology // *World. J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. – P.1139-1142.

24. Garbrecht N., Anlauf M., Schmitt A., et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndroms, and functional activity // *Endocr. Relat Cancer*. – 2008. – Vol. 15. – P.229-241.

25. Gibril F., Schumann M., Pace A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine(Baltimore)*. – 2004. – Vol. 83 №1. – P.43-83.

26. Gustafsson B., Kidd M., Modlin I. Small intestinal neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.100-111.

27. Hartel M., Wente M., Sido B., et al. Carcinoid of the ampulla of Vater // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P.676-681.

28. Hauso O., Gustafsson B., Kidd M., et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. №10. – P.2655-2664.

29. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. №39. – P.5495-5503.

30. Jensen R., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal) and pancreatics // *Neuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 84. – P.173-182.

31. Katona T., Jones T., Wang M., et al. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis // *Cancer*. – 2006. – Vol. 66. – P.4936-4942.

32. Klinsey T., Fong Y. Surgical treatment for hepatic metastases from neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.418-425.

33. Kloppel G., Rindi G., Anlauf M., et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Virchows Arch.* – 2007. – Suppl. 1. – P.9-27.

34. Kulke M., Leus H., Meropol N., et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P.3403-3410.

35. Maggard M., O'Connell J., Ko C. Updated population-based review of carcinoid tumors // *Am. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P.117-122.

36. Modlin I., Lye K., Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – P.934-959.

37. Modlin I., Kidd M., Latich I., et al. Current status of

gastrointestinal carcinoids // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P.1717-1751.

38. *Modlin I., Champaneria M., Chan A., Kidd M.* A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P.1464-1473.

39. *Masumuru S., Chen H., Rajpal S., et al.* Metastatic neuroendocrine tumors: resection improves survival // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P.1000-1004.

40. *Nilson O.* Pathology of intestinal carcinoids // In: *Modlin I., Oberg K.* A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.268-274.

41. *Norton J., Fraker D., Alexander H., et al.* Surgery increases survival in patients with gastrinoma // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P.410-419.

42. *Osborne D., Zervos E., Strosberg J., et al.* Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P.572-581.

43. *Panzuto F., Capurso G., Fave G.* Medical treatment of gastro-entero-pancreatic endocrine tumors // In: *Modlin I., Oberg K.* A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.364-369.

44. *Pritchard D.* Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. №5. – P.1380-1383.

45. *Ramage J., Davies A., Ardill J., et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P.1-16.

46. *Sahani D., Bonaffini P., Fernandez-Del C., et al.*

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // *Radiology*. – 2013. – Vol. 266. №1. – P.38-61.

47. *Schottenfeld D., Beede-Dimmer J., Vigneau F.* The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19. – P.58-69.

48. *Shojamanesh H., Gibril F., Louie A., et al.* Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // *Cancer*. – 2002. – Vol. 15. – P.331-343.

49. *Soga J.* Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P.1587-1595.

50. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al.* *Histological Typing Endocrine Tumours* – New York: Springer, 2000.

51. *Sun W., Lipsitz S., Catalano P., et al.* Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or docarbasine in the treatment of advanced carcinoid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.4897-4904.

52. *Tan E., Tan C.* Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 2. №1. – P.28-43.

53. *Waldmann J., Fendrich V., Habbe N., et al.* Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // *World. J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P.1208-1218.

54. *Yantiss R., Odze R., Farraye F., Rosenberg A.* Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P.811-817.

Информация об авторах:

Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ; 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.

Information About the Authors:

Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course; Beloborodov Vladimir Anatolyavich – MD, PhD, DSc, 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, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria Vladimirovna – MD, PhD, DSc, professor, department of oncology and radiation therapy.

© ИЛЬЕНКОВА Н.А., ЧЕРЕПАНОВА И.В., МАЗУР Ю.В. – 2015

УДК 616-056.3

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Наталья Анатольевна Ильенкова, Ирина Викторовна Черепанова, Юлия Евгеньевна Мазур
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра детских болезней с курсом последипломного образования, зав. – д.м.н., проф. Н.А Ильенкова)

Резюме. В структуре аллергических болезней одно из первых мест принадлежит бронхиальной астме, в связи с чем она в настоящее время стала серьезной медико-социальной проблемой, заслуживающей дальнейшего изучения в плане углубленного исследования механизмов развития, а также предрасполагающих и причинно-значимых факторов. Представлен обзор литературы по оценке влияния факторов риска на формирование бронхиальной астмы (БА) у детей. Анализ показал, что при определенных условиях факторы риска могут иметь решающее значение в прогнозе течения БА, наиболее значимыми в формировании БА у детей являются: домашние аллергены (домашняя пыль, аллерген животных, плесневые грибы), внешние аллергены (пыльца, пассивное и активное курение, социально-экономический статус, респираторные инфекции).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, факторы риска.

INFLUENCE OF RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

N.A. Ilyenkova, I.V. Cherepanova, U.E. Mazur
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

Summary. In the structure of allergic diseases one of the first places belongs to bronchial asthma, in connection with which it currently has become a serious medical and social problem and demands further study in terms of in-depth studies of the mechanisms of development, as well as predisposing and causative-significant factors. The review describes the literature on assessment of risk factors impact on bronchial asthma development in children by Russian and foreign authors over recent years. The performed literature analysis indicates that under certain conditions risk factors may have crucial importance in

forecasting of bronchial asthma progression. The most influential factors of bronchial asthma development in children are: domestic allergic agents (domestic dust, animal allergic agent, mold fungi), external allergic agents (pollen, active and passive smoking, socioeconomic status, respiratory infections).

Key words: asthma, children, risk factors.

В настоящее время известно, что факторы риска (ФР) играют важную роль в формировании бронхиальной астмы (БА), влияют на течение болезни и прогноз заболевания [25,27].

В значительном числе случаев БА является проявлением атопического фенотипа. Выявление, и при возможности устранение ФР может оказать определяющее влияние на развитие и дальнейшее течение БА [10].

Современные требования медицинской науки ориентируют врача на активный поиск ФР в развитии бронхолегочной патологии, что может существенно повлиять на течение болезни, прогноз и соответственно возможностью своевременного лечения [32,37].

К изучению влияния ФР на развитие заболеваний дыхательной системы привлечено внимание многих ученых мира. Эпидемиологических исследований с применением современных методов по данной проблеме в России не проводилось [12,13]. По данным ВОЗ, 50-90% времени люди проводят дома, особенно дети младшего возраста и пожилые люди [13,33]. Основными источниками загрязнения воздуха в жилых помещениях, помимо наружного воздуха и новых строительных материалов, являются курение табака, использование газовых плит для приготовления пищи и обогрева комнат, а также газовых колонок для подогрева воды [13]. Новые строительные технологии, использование современных отделочных материалов, систем вентиляции, подогрева и увлажнения воздуха заметно изменили качество воздуха внутри жилых помещений. По материалам зарубежных авторов, известно, что содержание аэрополлютантов в квартирах в 3-4 раза выше, чем в атмосферном воздухе [13,17,18]. В перечне причинных факторов БА значатся и промышленные химические соединения. В исследованиях, проведенных совместно с профессиональными патологами, была выявлена сенсибилизация к промышленным аллергенам (никель, хром, формальдегид и др.), которые вносят свой вклад в формирование БА. Определяющим, однако, является наличие атопии [22]. Источниками антропогенного загрязнения атмосферы являются транспорт, теплоэнергетика, предприятия ядерно-топливного цикла, промышленные и сельскохозяйственные предприятия. Несмотря на многообразие веществ, выбрасываемых в атмосферу этими источниками, можно указать наиболее распространенные выбросы: зола, пыль, оксиды серы, азота, сероводород, углеводороды, аммиак, оксиды углерода и т.д. За год в атмосферу Земли выбрасывается 200 млн т оксида углерода, более 20 млрд т диоксида углерода, 150 млн т диоксида серы, 53 млн т оксидов азота, свыше 250 млн т пыли, 120 млн т золы, более 50 млн т углеводородов [24].

Показано, что если астма или аллергия уже развились, то воздействие различных аэрополлютантов усиливает проявления заболевания и увеличивает число обращений за медицинской помощью [8]. Этот факт подтверждает двухлетнее исследование, проведенное в Корее (2013), в общей сложности обследовано 1743 ребенка, средний возраст 6,8 лет. По результатам, которого выявлено, что у детей, перенесших в анамнезе бронхиолит, при длительном воздействии загрязненного воздуха, встречались значительно чаще проявления астмы с гиперреактивностью и снижением функции легких [39].

К другим внешним воздействиям, приводящим к респираторной патологии, относят аллергены клещей домашней пыли, влияние которых на детей первого года жизни определяет развитие БА и/или гиперреактивности дыхательных путей в последующем [7,19,33]. Так, важным ФР возникновения БА является «скопление ковров и матрасов в квартире», где проживает ребенок.

Указанные причины могут быть местом экспозиции домашней пыли и клещевых аллергенов, вызывать аллергическую сенсибилизацию, особенно у детей, имеющих генетическую предрасположенность к развитию атопических заболеваний [6,7]. В проведенном исследовании Н.А. Ильенковой и соавт. (2013), признак «скопление ковров и матрасов в квартире» выявлялся у 24,5% больных с БА, при этом ОШ = 1,73 (ДИ = 1,1-2,73) [16].

Известно, что сенсибилизация к клещам домашней пыли является независимым ФР развития БА у детей, а частота и интенсивность проявлений имеет прямую корреляцию с длительностью контакта [15]. Высокий уровень присутствия аллергена КДП ($\geq 10 \mu\text{g/g}$) в окружении ребенка в первые месяцы жизни ассоциируется с большим (в 3 раза) риском развития астмы в возрасте 7 лет и с пятикратным увеличением риска возникновения затрудненного дыхания. При исследовании сенсибилизаций у детей в 6 мес., на первом и втором годах жизни и последующем наблюдении в возрасте 12 лет было показано, что по сравнению с другими аэроаллергенами сенсибилизация к КДП прогрессирует в гораздо более раннем возрасте и является существенным фактором для развития астмы в 12 лет [14]. Аллергенные клещи принадлежат к двум отрядам: *Acariformes* и *Parasitiformes*. Основную массу домашней пыли (до 90%) составляют представители семейства *Pyroglyphidae*, род *Dermatophagoies*. Клещи домашней пыли из семейства *Pyroglyphidae* – членистоногие небольших размеров (0,1-0,3 мм), светло-желтого цвета, почти невидимы невооруженным глазом. Эти клещи не являются паразитами человека. Оптимальные условия для существования клещей: температура около 25°C и влажность 75-80%. Пищей для них служат слущивающиеся чешуйки эпидермиса человека (перхоть) и микрофлора, развивающаяся на них. Основным местом обитания клещей, служит постель и постельные принадлежности (матрац, подушки, покрывала, одеяла и т.д.) Кроме того, они заселяют мягкую мебель, мягкие игрушки, ковры, паласы – всё пушистое и ворсистое, где можно найти убежище и где скапливается их пища. Клещи домашней пыли продуцируют и выделяют в окружающую среду аллергены (Der1-Der21). По природе клещевые аллергены являются пищеварительными ферментами клещей и содержатся в телах, а главным образом, в экскрементах клещей. За сутки клещ продуцирует до 10-20 фекальных шариков, которые быстро накапливаются и долго (около 4 лет) сохраняются в пыли. Известно, что в фекальных шариках клещей концентрация Der1 в 32 раза превышает содержание Der 2, который в основном был выделен из тел клещей [5].

P. Permaul, E. Hoffman, C. Fu (2012) провели сравнительный анализ 117 образцов пыли, собранных из школ, и 118 – из дома. В образцах пыли, собранных в школах, отмечались более высокие уровни аллергенов мышей, кошек и собак по сравнению с домашней пылью, 545% выше для мыши, $p=0,001$; 198% выше для кошки, $p=0,0033$; 144% выше для собак, $p=0,0008$. Тем не менее, при сравнении уровней аллергенов собаки и кошки для школ и домов, были намного ниже, чем те, что в семьях с домашними животными, так *Canisfamiliaris* составлял 10,08, против 0,03 мкг/г, а *Felisdomesticus* 10,19 против 0,06 мкг/г соответственно. Авторами отмечена корреляция между аллергенами в воздухе и осевшей пылью ОШ=0,48, $p<0,0001$. Анализ содержания аллергена клеща в образцах домашней и школьной пыли был невысоким. Так, *Dermatophagoies farinae*, встречался в домашней пыли 0,08, против 0,04 мкг/г, а *Dermatophagoies pteronyssinus* в школьной пыли 0,02 против 0,01 мкг/г. Для аллергена таракана различий не выявлено, по-

скольку их невозможно было обнаружить ни в школе, ни дома [45]. Экспозиция бытовых аллергенов является триггером у 85% больных БА [22].

Немаловажным фактором в развитии аллергических заболеваний у детей является наличие животных в доме. Среди детей (6-7 лет), экспозиция аллергена кошки в первый год жизни, была связана с клиническими симптомами астмы, хрипами, риноконъюнктивитом и экземой, особенно в менее богатых странах. Для детей с полным набором симптомов БА, ОШ составил 1,17 (95% ДИ 1,08-1,29), а для отдельных симптомов БА – ОШ – 1,13 (95% ДИ 1,05-1,23), риноконъюнктивита ОШ 1,38 (95% ДИ 1,26-1,52). Более меньшее значение ОШ был выявлен при воздействии только аллергена собак [34]. Домашние теплокровные животные являются источником аллергенов, которые присутствуют в их слюне, моче, шерсти и слущенном эпителии. Наиболее часто встречается сенсibilизация к аллергенам кошек, собак и грызунов [8,11].

Роль бытовых аллергенов могут играть плесневые и дрожжевые грибы, растущие в темных, влажных и плохо проветриваемых помещениях. Сенсibilизация к грибам, чаще всего вызывается неблагоприятными условиями проживания детей (сырость, плесень в жилых помещениях, близость загрязненных грибами отходов производства [28]. Наиболее распространенными грибами в помещениях являются *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Candida* [22]. Имеются данные о том, что сенсibilизированный организм детей, подвергающихся постоянному воздействию *Penicillium*, испытывает повышенный риск возникновения свистящих хрипов ОШ 2,12 (95% ДИ 1,12-4,04), кашля ОШ 2,01 (95% ДИ 1,05-3,85) и развития тяжелой БА ОШ 1,99 (95% ДИ 1,06-3,72) по сравнению с несенсibilизированными или высоко сенсibilизированными детьми, но не подвергающихся постоянному воздействию *Penicillium* [38]. У детей раннего возраста, которые на 1-м году жизни получали кисломолочные смеси, часто встречалась повышенная чувствительность к аллергенам грибов, что может быть обусловлено сенсibilизирующим действием содержащихся в них грибов. У детей с сенсibilизацией к грибам, помимо непереносимости кислых молочных продуктов, нередко отмечаются реакции и на другие продукты, содержащие грибы, а также витамины группы В, антибиотики пенициллинового ряда [28].

Весьма неблагоприятно в прогностическом отношении курение матери (активное и/или пассивное) во время беременности [32]. Этот факт подтвержден швейцарскими учеными, которые установили, что курение матери в третьем триместре беременности значительно повышает риск возникновения рецидивирующих хрипов и БА у детей в возрасте до 2 лет ОШ 3,5 (95% ДИ 1,2-10,7) [41]. Табачный дым содержит около 4500 веществ, среди которых более 30 (полициклические углеводороды, окись углерода, окись азота, аммиак, акролеин) оказывают прямое токсическое и раздражающее действие на слизистую оболочку респираторного тракта, увеличивают риск развития и утяжеление течения БА. Под действием табачного дыма происходят повреждение мукоцилиарного транспорта, нарушения в системе протеазы-антипротеазы благодаря активации нейтрофильной эластазы и активации L1-Pi, усиление дегрануляции тучных клеток с последующим высвобождением медиаторов воспаления [12].

Пассивное курение играет огромную роль в развитии БА у детей и рассматривается как один из ведущих ФР. Курение родителей, является предпосылкой для начала курения ребенка, а в свою очередь увеличение курящих членов семьи повышает степень потребления табака у детей. Известно, что некурящий ребенок подвергается пассивному влиянию компонентов табачного дыма на органы дыхания, что влечет за собой развитие заболеваний респираторной системы [20]. Воздействие пассивного курения увеличивает частоту возникновения хрипов и астмы у детей, по крайней мере, на 20%.

Предотвращение курения родителей является критически важным для профилактики астмы [35].

Табачный дым вызывает оксидативный стресс и стимулирует воспаление как в верхних, так и в нижних дыхательных путях [18,19,33]. У детей – пассивных курильщиков в 20% случаев выявляется сенсibilизация к экстракту табака, входящего в состав сигарет, которые курят их родители. Так же известно, что воздействие табачного дыма увеличивает риск развития аллергической сенсibilизации. Данная информация достоверна, так как была получена из последних исследований когорт новорожденных, в которых детально изучалось влияние табачного дыма на заболевание [19]. Установлено, что пассивное курение существенно снижает уровень секреторного IgA в слюне детей, больных БА, что, очевидно, может усугублять течение заболевания [12].

При оценке анамнестических ФР, особое значение следует придавать грудному вскармливанию, которое способно обеспечить защитный эффект в отношении развития аллергических заболеваний в первые годы жизни ребенка. Имеются данные по связи между продолжительностью грудного вскармливания (ГВ) и введением прикормов на развитие БА и других аллергических заболеваний в возрасте до 5 лет. S.Almqvist и соавт. (2012) провели исследование 3781 детей, из них 6,2% имели астму, 37,0% – атопический дерматит, а 14,0% – аллергический ринит. Медиана продолжительности грудного вскармливания у этих детей составила 1,4 (95% ДИ 0,2-3,5) месяцев, общая продолжительность грудного вскармливания 7 (95% ДИ 4-11) месяцев, а суммарное время ГВ составило $\leq 9,5$ месяцев. У детей с развитием БА было связано раннее введение в рацион питания коровьего молока (средний возраст составил 1,8 месяцев), а также зерновых, включая кукурузу, рис, просо, гречиху – на 4-месяце жизни. Выявлено, что введение пшеницы, ржи, овса, ячменя и зерновых в возрасте 5,0-5,5 месяцев было обратно пропорционально атопическим заболеваниям [31]. Пищевая аллергия в младенческом возрасте может способствовать развитию БА. У грудных детей она имеет большое значение в развитии кожных и гастроинтестинальных симптомов. С возрастом спектр аллергенов способен существенно изменяться с формированием перекрестных реакций с ингаляционными аллергенами [13,26]. Доказана протективная роль грудного вскармливания в развитии пищевой аллергии и уменьшении вероятности частоты БА, а также раннего начала и тяжелого течения заболевания в последующем. Исключение коровьего молока и яиц позволяет уменьшить частоту атопического дерматита, но не предотвращает развитие БА [22].

Искусственное вскармливание лишает ребенка поступления с материнским молоком защитного Ig A и предопределяет его замену высокоаллергенным коровьим молоком. Раннее искусственное вскармливание с рождения способствует формированию пищевой сенсibilизации и развитию аллергических заболеваний [42]. Известно, что показатели уровня IgE антител к пищевым продуктам не изменяются на протяжении всего детства, в то же время уровень IgE антител к аэроаллергенам резко возрастает в подростковом возрасте. У детей уже к 1 году жизни увеличивается сенсibilизация к аэроаллергенам (ОШ=1,21, $p<0,01$), при этом в большей степени – для пылевых клещей (ОШ=1,56, $p<0,001$) [30].

Острые вирусные инфекции у детей являются одним из триггеров хронической бронхолегочной патологии. Примерно 20% детей имеют хрипы в младенчестве и 70% из них связаны с воздействием вирусов. Наиболее распространенными вирусами, выявленными в дыхательных путях, являются риносинцитиальный вирус и риновирус. Хрипы, возникающие при риновирусной инфекции, зачастую имеют сочетание с атопическими ФР, такими как экзема, аллергическая сенсibilизация и астмы у родителей. Научные исследования показывают высокий уровень возникновения БА у детей там, где в

младенчестве имела место тяжелая вирусная инфекция нижних дыхательных путей. Wu и соавт. в своём исследовании показали, что дети, рожденные за 120 дней до пика сезона риносинциальной инфекции, имели больший риск возникновения БА в возрасте от 4 до 5,5 лет [29].

К другим внешним воздействиям, приводящим к аллергическим заболеваниям респираторного тракта у детей, относят респираторные инфекции, которые поражают эпителий дыхательных путей, способствуют гиперсекреции IgE, гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. Перенесенные в раннем возрасте тяжелые респираторные инфекции увеличивают риск развития БА в старшем возрасте [8,11,19]. Известна так же связь между перенесенными детьми респираторными заболеваниями, вызванными бактериальными агентами, – бронхиты, пневмонии и манифестацией БА [19]. Проведенные исследования у детей и взрослых предполагают, что не только вирусные инфекции, но и инфекции, вызванные *Mycoplasma* и *Chlamydia*, могут приводить к развитию и усугублять течение заболевания. Известно, что при инфицированности возбудителями хламидийной инфекции в организме присутствует источник пирогенов, которые вызывают реакции гиперчувствительности немедленного типа [9]. Выявлено, что микоплазменной инфекции сопутствует доминирование продукции цитокинов Th2-иммунного ответа, а также высокий уровень как общего IgE, так и специфических к микоплазменным антигенам IgE-антител [9].

Острые респираторные вирусные инфекции и нефропатия у беременной, ведущие к повышению проницаемости для аллергенов фетоплацентарного барьера, усиливают внутриутробную сенсибилизацию плода, особенно в условиях хронической его гипоксии. Передача аллергии по материнской линии объясняется тем, что цитокины Th2 типа проходят плацентарный барьер и влияют на плод, стимулируя Th0-лимфоциты плода дифференцироваться в Th2. Матери с atopическими заболеваниями уже имеют в циркуляции повышенный уровень цитокинов Th2 типа и этим инициируют дисбаланс Th2 и Th1-типа клеток у своих детей во внутриутробном периоде [12].

Дети из семей больных заболеваниями органов дыхания составляют группу высокого риска развития патологии респираторного тракта ввиду наследственной отягощенности и влияния ряда внешнесредовых факторов на уровне семьи. Известно, что среди факторов, способствующих развитию пневмопатий у новорожденных, особое внимание уделяется семейной предрасположенности [44]. Аллергические реакции и болезни встречаются среди родственников пробандов в 73,5% случаев; у 90% детей, страдающих БА, имеет место atopическая форма этого заболевания. Обнаруживаемая у пробандов с atopией и их родственников склонность к гиперпродукции общего IgE не исключает генетическую детерминированность IgE-ответа. Предполагается, что IgE-ответ связан с маркерами на хромосомах 11 γ 13 и 5 γ 31-33. В них расположен кластер генов интерлейкинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12B) и других молекул, важных для развития БА и atopии. В этом же регионе расположен ген B2-адренергического рецептора (ADRB2), белковый продукт которого контролирует лабильность бронхов. Приблизительно 50% изменений базального уровня общего IgE может быть объяснено влиянием генетических факторов. Известно как минимум три группы генов, ответственных за контроль аллергической сенсибилизации и общего уровня IgE (гены atopии), лабильность бронхов (гены бронхиальной гиперреактивности) и развитие воспаления. Контроль сенсибилизации осуществляется в основном генами, сцепленными с аллелями HLAII. При этом выработка специфических антител IgE напрямую не связана с уровнем общего IgE [22].

Семейный анамнез аллергических заболеваний до сих пор остается лучшим маркером риска развития ал-

лергических заболеваний у ребенка [8,11,18,19,23,33]. Данные проведенных исследований указывают, что оценка вклада наследственных факторов в формирование БА у детей составляет около 70% [1,28,30,37]. В настоящее время показано, что в патогенезе БА участвуют многочисленные гены, не менее 100-150 [22], причем в различных этнических группах эти гены могут быть разнообразными. Поиск генов, связанных с развитием БА, сосредоточился на четырех крупных областях; образование медиаторов воспаления, например цитокинов, хемокинов и факторов роста; определение соотношения между Th1- и Th2-опосредованными типами иммунного ответа (согласно гигиенической гипотезе развития БА [8,12,23]). Исследования семей позволили выявить многочисленные зоны хромосом, связанные с предрасположенностью к развитию БА. Например, тенденция к выработке повышенного количества общего сывороточного IgE наследуется, сцеплено с бронхиальной гиперреактивностью, а гены, определяющие развитие бронхиальной гиперреактивности, расположены в хромосоме 5q вблизи главного локуса, участвующего в регуляции уровня сывороточного IgE [3].

L.J. Mortensen и соавт. (2013) указывают на то, что варианты в протокадгерина-1 (*PCDH1*) гена, имеют важное значение для межклеточной адгезии и связаны с астмой, бронхиальной гиперчувствительностью и atopическим дерматитом у школьников, было проанализировано 8 ОНП в *PCDH1* у 411 детей, рожденных от матерей, страдающих астмой. Выявлено, что астма и atopический дерматит были диагностированы перспективно к семи годам и изменения в *PCDH1* увеличивает риск развития ранней БА и atopического дерматита в раннем детстве [43].

Помимо генов, определяющих предрасположенность к БА, существуют гены, связанные с ответом на лечение противоастматическими препаратами. Так, показано, что варибельность гена, кодирующего β -адренорецепторы, отражают различия индивидуального ответа на β 2-агонисты [12]. Другие исследуемые гены регулируют ответ на ГКС и антилейкотриеновые препараты [22]. Эти генетические маркеры, вероятно, будут представлять большую важность не только как ФР в патогенезе БА, но и как факторы, определяющие ответ на терапию [8,12].

Изучается вклад перинатальных факторов в развитие БА у детей: недоношенность, перинатальное повреждение ЦНС, низкая масса, большой размер головы у новорожденных, особенности течения беременности и родов, асфиксия новорожденных, проведение реанимационных мероприятий ребенку [4,8,19]. Аллергические проявления матери во время беременности усиливают передачу цитокинов Th2 типа через плацентарный барьер, тем самым стимулируют Th0 дифференцироваться в Th2 [2,19].

Высказывалось предположение, что дети, рожденные кесаревым сечением, не вступают в контакт с вагинальной микрофлорой и, следовательно, более склонны к развитию Th2 профиля, предрасполагающие к БА и другим аллергическим заболеваниям. Без стимуляции инфекционного заболевания иммунная система переключается с борющиеся с инфекцией (Th1) профиля к аллергии / астма-производителей (Th2) профиль [31].

Отмечена связь между ожирением и увеличением риска развития БА у детей, которая может быть обусловлена генетической предрасположенностью. Жировая ткань продуцирует ряд провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- β , эотаксин и т.д.), многие из которых участвуют в патогенезе БА [22].

Помимо оценки ожирения, актуальным является изучение влияния избыточной массы тела на функцию легких. Установлено, что степень ожирения ассоциирована с изменениями ФВД, ожирение ассоциировано со снижением ОФВ1, ФЖЕЛ, ЖЕЛ [22].

Имеются данные о взаимосвязи между распределением жировой ткани в области шеи (т.е. окружность

шей) и степени тяжести БА. В исследовании приняли участие 127 детей (82 мальчика – 64,6%), средний возраст 8,3 лет. Выявлено, что окружность шеи при тяжелой БА была значительно больше по сравнению с группой контроля детей с легкой БА – 29,0 (95% ДИ 27,0-32,0) см, против 28,0 (95% ДИ 26,0-30,0) см, $p=0,019$. Результаты многомерного логистического регрессионного анализа показали, что окружность шеи более 90 перцентилы были связаны с тяжелой БА у детей ОШ 2,63 (95% ДИ 1,10-6,28), $p=0,029$ [46].

D. Olsson, A.J. Lowe (2012) показали, что высокий уровень воздействия пыли на поздних сроках беременности связан с частой госпитализацией для лечения БА в течение первого года жизни, так было обследовано 110 381 детей, 940 были госпитализированы для лечения астмы в возрасте до 12 месяцев. Воздействие высокой концентрации пыли в течение последних 12 недель беременности было связано с повышенным риском госпитализаций при обострении БА в последующем ОШ 1,35 (95% ДИ 1,07-1,71). Воздействие высокой концентрации пыли в течение первых трех месяцев жизни был связан с уменьшением риска ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59-0,98[40].

Имеются сведения о чрезмерных эмоциональных нагрузках, которые являлись пусковым фактором БА. Смех, плач, агрессия или страх через механизмы гипервентиляции и гипокпапии могут вызывать сужение бронхиального дерева, характерные для БА [22].

Таким образом, анализ проведенного обзора литературы показал, что такие ФР, как бытовые аллергены, включающие домашнего клеща, животных, плесневых грибов, а также аэроаллергены, курение родителей, пылевые аллергены, вирусная инфекция, ожирение и эмоциональные факторы играют важную роль в формировании БА, с различной степенью участия. Однако многие опубликованные исследования не содержат количественной оценки риска формирования респираторной патологии, оценки их с позиции управляемости [39]. Научные исследования с оценкой ФР при формировании БА позволят существенно повысить конкретность и эффективность профилактических мероприятий с дальнейшим предотвращением прогрессирования патологического процесса атопической БА у детей.

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: 01.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 667 с.
2. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для пациентов / Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. – М.: Союз педиатров России, 2008. – 248 с.
3. Антонова Г.А., Пирогов М.В. Планирование медицинской помощи, ориентированное на пациента // Экономика здравоохранения. – 2008. – №12. – С.18-26.
4. Бекезина Н.Ю., Косенкова Т.В., Маринич В.В. Психологическая реабилитация детей, страдающих бронхиальной астмой в условиях специализированного центра // Медицина и качество жизни. – 2008. – №4. – С.10-11.
5. Бержец В.М., Хлгатян С.В., Корнеева Е.А. и др. Диагностика и лечение аллергических заболеваний у пациентов с клещевой сенсибилизацией // Здоровье и образование тысячелетия. – 2014. – Т. 16. №3. – С.56-57.
6. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа. – М.: Медицина, 2004. – 48 с.
7. Бронхиальная астма: клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 224 с.
8. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. – 3-е изд., исправ. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2008. – 108 с.
9. Булгакова В.А. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции при бронхиальной астме у детей // Российский педиатрический журнал. – 2008. – №6. – С.13-16.
10. Визель А.А. Бронхиальная астма: современные тенденции в лечении // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4. №3. – С.14-17.
11. Генпе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2012. – №3. – С.76-82.
12. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.). – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
13. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 4-е изд., доп. – Киев: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
14. Дробик О.С., Насунова А.Ю. Клещи домашней пыли – невидимые факторы видимых проблем // Медицинский совет. – 2013. – №7. – С.59-60.
15. Емельянов А.В., Сметчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы (обзор литературы) // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №4. – С.9-17.
16. Ильенкова Н.А. Значение факторов риска в формировании бронхиальной астмы у детей. – Красноярск: Луна-Река, 2013. – 24 с.
17. Ильенкова Н.А., Ярусова О.А., Таранушенко Т.Е. Красноярский легочно-аллергологический центр: состояние и перспективы пульмонологической помощи детям // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2004. – Вып. 4. – С.234-238.
18. Ильенкова Н.А., Таранушенко Т.Е., Мизерницкий Л.Ю. и др. Влияние факторов риска на развитие бронхиальной астмы у детей // XII Симпозиум Российско-Японского медицинского обмена: Тезисы симпозиума. – Красноярск: Красноярская медицинская академия, 2005. – С.281.
19. Ильенкова Н.А. Оптимизация диагностики и лечения болезней органов дыхания у детей (на примере Красноярского края): Дис. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2007. – 250 с.
20. Мазур Е.Ю., Ильенкова Н.А., Чукунов В.В. и др. Анализ факторов, мотивирующих к началу потребления табака среди детей и подростков в городе Красноярск // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – №5. – С.56-59.
21. Масюк В.С. Влияние воздушной среды жилых и общественных зданий на здоровье населения // Профилактическая и клиническая медицина. – 2006. – №4. – 163 с.
22. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – С.17-39.
23. Ненашева Н. Астма и аллергия // Врач. – 2008. – №11. – С.15-19.
24. Панин В.Ф. Конспект лекций по учебной дисциплине «Теоретические основы защиты окружающей среды». – Томск: ТПУ, 2009. – 13 с.
25. Савицько А.А., Батюшин М.М., Лебедеко А.А. и др. Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей // Фундаментальные исследования. – 2011. – №6. – С.154-157.
26. Сергеева К.М., Белякова А.В. Факторы риска и возрастная эволюция бронхиальной астмы у детей // Российский педиатрический журнал. – 2008. – №1. – С.26-29.
27. Цыбина А.С., Лозовая Г.Ф., Дударенкова М.Р. Определение факторов, влияющих на заболеваемость бронхиальной астмой у детей // Медицинский альманах. – 2009. – №3. – С.145-149.
28. Эльканова А.Х. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у детей с грибковой сенсибилизацией: Дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2013. – С.2-5.
29. Abbott S. Viral exacerbations of acute lung disease in children // Current Allergy & Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 26. №2. – P.59-60.

30. Agrawal R. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43. – P.1160-1170.

31. Almqvist C., Cnattingius S., Lichtenstein P. The Impact of Birth Mode of Delivery on Childhood Asthma and Allergic Diseases—a Sibling Study // *Clin Exp Allergy*. – 2012. – Vol. 42. – P.1369-1376.

32. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P.143-178.

33. Bacharier L.B., Philips B.R., Bloomberg G.R., et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P.604-610.

34. Brunekreef B., Von Mutius E., Wong G. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema // *Epidemiology*. – 2012. Vol. 23. – P.742.

35. Burke H., Leonardi-Bee J. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis // *Pediatrics journal*. – 2012. – Vol. 129. №4. – P.2011-2012.

36. Garcia-Marcos L., Castro-Rodriguez J.A., Suarez-Varela M.M., et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12 year old children // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 16. – P.471-477.

37. Gauderman W.J., Avol E., Lurmann F., et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide // *Epidemiology*. – 2005. – Vol. 16. №6. – P.737-743.

38. Gent J.F., Kezik J.M., Hill M.E., et al. Household molds and

dust allergens: exposure, sensitivity and the incidence of asthma // *Environmental research*. – 2012. – Vol. 118. – P.86-93.

39. Kim B.J., Seo J.H., Jung Y.H. Air Pollution Interacts With Past Episodes of Bronchiolitis in the Development of Asthma // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. №4. – P.517-523.

40. Lowe A.J., Olsson D., Braback L., et al. Pollen exposure in pregnancy and infancy and risk of asthma hospitalization – a register based cohort study // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 8. – P.1-7.

41. Neuman A., Hohmann C., Orsini N., et al. Maternal Smoking in Pregnancy and Asthma in Preschool Children: a Pooled Analysis of 8 Birth Cohorts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. №10. – P.1037-1043.

42. Newson R.B., Shaheen S.O., Chinn S., et al. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis // *Eur. Respir. J.* – 2000– Vol. 16. – P.817-823.

43. Mortensen L.J., Kreiner-Moller E., Hakonarson H., et al. The PCDH1-gene and asthma in early childhood // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43. №3. – P.792-800.

44. Padoan R., Bassoti A., Seia M., et al. Negative sweat test in hypertrypsinaemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations // *Eur. J. of Pediatr.* – 2002. – Vol. 161. – P.212-215.

45. Permaul P., Hoffman E., Fu C. Allergens in Urban Schools and Homes of Children With Asthma // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 23. – P.543-549.

46. Yavuz S.T., Hacimidioglu B., Arslan M. P46 – Neck circumference may be related with severe asthma in children // *Clin. Transl. Allergy*. – 2014. – Vol. 4. №1. – P.101.

REFERENCES

- Allergies in children: from theory to practice / Ed. L.S. Namazova-Baranova. – Moscow: Sojuz Pediatrov Rossii, 2011. – 667 p. (in Russian)
- Allergy and immunology: clinical recommendations for patients / Ed. A.A. Baranov, R.M. Haitov. – Moscow: Sojuz Pediatrov Rossii, 2008. – 248 p. (in Russian)
- Antonova G.A., Pirogov M.V. Planning medical care focused on the patient // *Ekonomika zdravookhraneniya*. – 2008. – №12. – P.18-25. (in Russian)
- Bekezina N.Y., Kosenkova T.V., Marinich V.V. Psychological rehabilitation of children suffering from bronchial asthma in the conditions of a specialized center // *Meditsina i kachestvo zhizni*. – 2008. – №4. – P.10-11. (in Russian)
- Berger V.M., Khlgatyan S.V., Korneeva E.A., et al. Diagnosis and treatment of allergic diseases in patients with tick-borne sensitization // *Zdorove i obrazovanie tyisyacheletiya*. – 2014. – Vol. 16. №3. – 56 p. (in Russian)
- Bronchial asthma in children: diagnosis, treatment and prevention: Scientific and practical program. – Moscow: Meditsina, 2004. – 48 p. (in Russian)
- Bronchial asthma: clinical guidelines / Ed. A.G. Chuchalin. – Moscow: Atmosfera, 2008. – 224 p. (in Russian)
- Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention. National program. – 3-d publication, corrected and edited – Moscow: Sojuz Pediatrov Rossii, 2008. – 108 p. (in Russian)
- Bulgakov V.A. Role of chlamydial and mycoplasmal infection in bronchial asthma in children // *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. – 2008. – №6. – P.13-16. (in Russian)
- Vizel A.A. Bronchial asthma: current trends in treatment // *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. – 2011. – Vol. 4. №3. – P.14-17. (in Russian)
- Geppel N.A. Urgency of an issue children bronchial asthma // *Pediatriya*. – 2012. – №3. – P.76-82. (in Russian)
- Global strategy for treatment and prevention of bronchial asthma (review 2007). – Moscow: Atmosfera, 2008. – 108 p. (in Russian)
- Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. – Kiev: Poligrafplyus, 2010. – 552 p. (in Russian)
- Drobik O.S., Nasonova A.Y. House dust mites are invisible factors apparent problems // *Meditsinskiy sovet*. – 2013. – P.59-60. (in Russian)
- Emelyanova A.C., Schetchikova O.S. Mechanisms of development and the modern concept of treatment of bronchial asthma (literature review) // *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. – 2007. – №4. – P.9-17. (in Russian)
- Ilyenkova N.A. The value of risk factors in the development of children bronchial asthma. – Krasnoyarsk: Luna-Reka, 2013. – 24 p. (in Russian)
- Ilyenkova N.A., Yarusova O.A., Taranushenko T.E. Krasnoyarsk pulmonary-allergy center: status and prospects pulmonary care of children // *Pediatrik pneumology: problems and solutions* / Ed. Y.L. Mizernitskogo, A.D. Tsaregorodtseva. – Moscow, 2004. – Vol. 4. – P.234-238. (in Russian)
- Ilyenkova N.A., Taranushenko T.E., Mizernitskii L.U., et al. Influence of risk factors on the development of asthma in children // XII Symposium of Russian and Japan medical exchange: Abstracts of symposium. – Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical Academy, 2005. – P.281 (in Russian)
- Ilyenkova N.A. Optimization of diagnosis and treatment of children's respiratory diseases (as an example of Krasnoyarsk Territory): dissertations of Doctor of Medical Science. – Krasnoyarsk, 2007. – 250 p. (in Russian)
- Mazur U.E., Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., et al. Analysis of the factors motivating the beginning of tobacco use among children and teenagers in the city of Krasnoyarsk // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. – 2013. – №5. – P.56-59. (in Russian)
- Masuk V.C. Influence of the air environment of residential and public buildings on the health of the population // *Prophylactic and clinical medicine*. – 2006. – №4. – P.163 p. (in Russian)
- National programme "Childrens bronchial asthma. The strategy of treatment and prevention". – 4 issue. – Moscow: Original-maket, 2012. – P.17-39. (in Russian)
- Nenasheva N. Asthma and allergy // *Vrach*. – 2008. – №11. – P.15-19. (in Russian)
- Panin V.F. Lecture notes on academic discipline "Theoretical foundations of protection of environment". – Tomsk: TPU, 2009. – 13 p. (in Russian)
- Savisko A.A., Batuchin M.M., Lebedenko A.A. Predicting the risk of uncontrolled children bronchial asthma // *Fundamentalnyie issledovaniya*. – 2011. – №6. – P.154-157. (in Russian)
- Sergeeva K.M., Belyakova A.V. Risk factors and age-related evolution of children bronchial asthma // *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. – 2008. – №1. – P.26-29. (in Russian)
- Tsibina A.S., Lozovaya G.F., Dudarenkova M.R. Determination of factors influencing on sickness rate of bronchial asthma among children // *Meditsinskiy Almanah*. – 2009. – №3. – P.145-149. (in Russian)
- Elkanova A.H. Clinical features of bronchial asthma in children with fungal sensitization: Thesis PhD. – Stavropol, 2013. – P.2-5. (in Russian)
- Abbott S. Viral exacerbations of acute lung disease in children // *Current Allergy & Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 26. №2. – P.59-60.
- Agrawal R. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis //

Clinical & Experimental Allergy. – 2013. – Vol. 43. – P.1160-1170.

31. *Almqvist C., Cnattingius S., Lichtenstein P.* The Impact of Birth Mode of Delivery on Childhood Asthma and Allergic Diseases—a Sibling Study // Clin Exp Allergy. – 2012. – Vol. 42. – P.1369-1376.

32. *Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P.143-178.

33. *Bacharier L.B., Philips B.R., Bloomberg G.R., et al.* Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – P.604-610.

34. *Brunekreef B., Von Mutius E., Wong G.* Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema // Epidemiology. – 2012. Vol. 23. – P.742.

35. *Burke H., Leonardi-Bee J.* Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis // Pediatrics journal. – 2012. – Vol. 129. №4. – P.2011-2012.

36. *Garcia-Marcos L., Castro-Rodriguez J.A., Suarez-Varela M.M., et al.* A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12 year old children // Pediatr. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 16. – P.471-477.

37. *Gauderman W.J., Avol E., Lurmann F., et al.* Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide // Epidemiology. – 2005. – Vol. 16. №6. – P.737-743.

38. *Gent J.F., Kezik J.M., Hill M.E., et al.* Household molds and dust allergens: exposure, sensitivity and the incidence of asthma //

Environmental research. – 2012. – Vol. 118. – P.86-93.

39. *Kim B.J., Seo J.H., Jung Y.H.* Air Pollution Interacts With Past Episodes of Bronchiolitis in the Development of Asthma // Allergy. – 2013. – Vol. 68. №4. – P.517-523.

40. *Lowe A.J., Olsson D., Braback L., et al.* Pollen exposure in pregnancy and infancy and risk of asthma hospitalization – a register based cohort study // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 8. – P.1-7.

41. *Neuman A., Hohmann C., Orsini N., et al.* Maternal Smoking in Pregnancy and Asthma in Preschool Children: a Pooled Analysis of 8 Birth Cohorts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186. №10. – P.1037-1043.

42. *Newson R.B., Shaheen S.O., Chinn S., et al.* Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis // Eur. Respir. J. – 2000– Vol. 16. – P.817-823.

43. *Mortensen L.J., Kreiner-Moller E., Hakonarson H., et al.* The PCDH1-gene and asthma in early childhood // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 43. №3. – P.792-800.

44. *Padoan R., Bassoti A., Seia M., et al.* Negative sweat test in hypertrypsinaemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations // Eur. J. of Pediatr. – 2002. – Vol. 161. – P.212-215.

45. *Permaul P., Hoffman E., Fu C.* Allergens in Urban Schools and Homes of Children With Asthma // Pediatr Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 23. – P.543-549.

46. *Yavuz S.T., Hacimidioglu B., Arslan M.* P46 – Neck circumference may be related with severe asthma in children // Clin. Transl. Allergy. – 2014. – Vol. 4. №1. – P.101.

Информация об авторах:

Ильenkova Наталья Анатольевна – заведующий кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования, д.м.н., профессор, 660022, г.Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. (391) 2640961, e-mail: ilenkova1@mail.ru;
Черепанова Ирина Викторовна – аспирант кафедры, e-mail: irisha_0506@mail.ru; Мазур Юлия Евгеньевна – аспирант кафедры, e-mail: tabl_etka@mail.ru

Information About the Authors:

Ilyenkova Natalia A. – The Head of the Department of children's diseases with a course of postgraduate education, MD, PhD, DSc, Professor, Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak Str., 1, phone (391) 2640961, e-mail: ilenkova1@mail.ru;
Cherepanova Irina Victorovna – postgraduate student of the Department of children's diseases, e-mail: irisha_0506@mail.ru;
Mazur Julia Evgenevna – postgraduate student of the Department of children's diseases, e-mail: tabl_etka@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КАРАСЕВ В.Е., ДОЛГИХ В.Т., РЕЗНИКОВ А.С., ЛЕОНОВ О.В. – 2015
УДК: 616

ГОРМОНОТЕРАПИЯ КАК ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ФИБРОАДЕНОМ ПОСЛЕ ВАКУУМНОЙ АСПИРАЦИИ

Владимир Евгеньевич Карасев^{1,2}, Владимир Терентьевич Долгих¹,
Александр Семенович Резников², Олег Владимирович Леонов²

(¹Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ²Клинический онкологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Д.М. Вьюшков)

Резюме. Обследовано и пролечено 101 женщина в возрасте от 18 до 35 лет с фиброаденомами молочных желез. В сравнительном аспекте проанализирована эффективность оперативного лечения пациенток методом секторальной резекции молочной железы и методом вакуумного аспирационного удаления новообразований аппаратом En-cog, а также влияние последующей заместительной гормонотерапии на уровень концентрации онкомаркеров, гормональный фон и вероятность повторного развития патологии. Отмечено, что при использовании аппарата En-cog удаётся, помимо тотального удаления доброкачественной опухоли, добиться высокого косметического эффекта и минимизировать ранние и поздние послеоперационные осложнения. Выявлена значимость включения монофазных низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в комплексную схему терапии фиброаденом молочной железы. Установлена исключительная роль дистормональных явлений в исходном развитии, прогрессировании и появлении повторных фиброаденом молочной железы после фиброаденомэктомии.

Ключевые слова: фиброаденомы молочной железы, рецидивы, вакуумная аспирация опухоли; комбинированные оральные контрацептивы.

HORMONOTHERAPY AS PREVENYION OF FIBROADENOMAS RELAPSES AFTER VACUUM ASPIRATION

V.E. Karasjov^{1,2}, V.T. Dolgikh¹, A.S. Reznikov², O.V. Leonov²
(¹Omsk State Medical University; ²Clinical Oncological Centre, Russia)

Summary. 101 women at the age of 18±35 with fibroadenoma of breast were examined and treated. The effectiveness of the two methods of surgical treatment of the patients (sectoral resection of the mammary gland and the method of vacuum aspiration removal of the neoplasms with En-cor apparatus) was analyzed and the results of the above-mentioned methods were compared. The influence of the subsequent replacement hormonotherapy on the level of the concentration of tumor markers, hormonal background and the likelihood of recurrence of pathology were considered as well. It is observed that when the En-cor apparatus is used not only the total removal of the benign tumor is secured, but a high cosmetic effect is achieved and both the early and the late postoperative complications are minimized. Significance of the inclusion of low-dose monophasic combined oral contraceptives in the complex scheme of the fibroadenoma of breast therapy is revealed. The exclusive role of dishormonal phenomena in the incipient development, progression and re-emergence of the fibroadenoma of breast after adenomammectomy is established.

Key words: fibroadenoma of breast, relapses, vacuum aspiration of a tumor, combined oral contraceptives.

Фиброаденома молочной железы – заболевание, которое возникает в среднем у каждой десятой женщины в течение жизни. Во Франции около десяти тысяч фиброаденом молочной железы обнаруживают каждый год. В США ежегодно выполняется ок. 800 тыс. биопсий, которые проводятся у женщин с подозрением на фиброаденому [3,12,13]. Нарушения гормонального фона женщины, в частности, избыточный уровень эстрогенов, пролактина и дефицит прогестерона, играют главную роль в патогенезе фиброаденомы молочной железы. К числу многочисленных факторов, которые первоначально провоцируют возникновение данной патологии, специалисты также относят заболевания яичников, щитовидной железы, надпочечников и гипопаратиреоз; сахарный диабет, заболевания печени, ожирение, а также гинекологические болезни и нарушения менструального цикла [8,9].

Тактика комплексного лечения больных фиброаденомами молочной железы определяется двумя ключевыми факторами. Во-первых, максимально вероятным отсутствием клинически значимого эффекта от консервативной терапии и, во-вторых, относительно редкой частотой озлокачествления опухоли. Следует заметить, что в практической медицине, несмотря на множество исследований об эффективности консервативной монотерапии, большинство пациенток с фиброаденомами молочных желез лечатся хирургическим удалением новообразования [2,4]. Однако чем более массивному оперативному вмешательству подвергнется человек, тем большим стрессом это сопровождается [5,11]. В исследовании с участием исключительно женщин (коим является, проведенное нами, исследование), помимо непосредственного физического фактора, необходимо учитывать и психотравмирующее влияние рубцовой ткани на столь эстетически значимом для женщин органе как молочная железа. Естественно, наличие более обезображивающего рубца после секторальной резекции в сравнении с рубцом после аспирационной фиброаденомэктомии приводило к более значимым психическим изменениям [10].

Цель исследования – оценить эффективность вакуумной аспирации фиброаденом молочной железы и монофазных комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 101 женщина с доброкачественными новообразованиями (фиброаденомами) молочных желез в многопрофильном центре современной медицины «Евромед» г. Омска с 2009 по 2013 гг. Объемные образования, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью, у всех пациенток были выявлены впервые.

Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 35 лет с новообразованиями молочных желез (гипер-

плазия молочных желез, дисплазия II и III степени), подтвержденными цитологически и гистологически, максимальный размер опухоли не более 20 мм; отсутствие на всем протяжении исследования факторов, существенно влиявших на гормональный фон; отсутствие у обследуемых клинических, лабораторных и инструментальных признаков острых заболеваний, обострения или декомпенсации хронических воспалительных заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем на момент обследования и за две недели до его начала, а также добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: женщины в возрасте старше 35 и моложе 18 лет; женщины с некомпенсированной сопутствующей терапевтической, гинекологической и/или хирургической патологией со стороны почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, легких и других органов и систем, патологией системы гемостаза; отказ от участия в исследовании, в том числе нарушение лечебно-охранительного режима в послеоперационном периоде; отсутствие визуализации объемного образования при ультразвуковом исследовании; наличие локальных скоплений микрокальцификатов, видимых при ультразвуковом и/или иных методах исследования; злокачественный характер новообразований молочной железы, возможность ранней малигнизации; наличие гнойного воспаления в молочной железе, беременность, роды и лактация, прекратившаяся менее чем за один год до включения женщины в проводимое исследование.

Применение метода рандомизации (в данном исследовании использовалась простая рандомизация с использованием таблицы случайных цифр) позволило обеспечить равномерное распределение больных по группам. В основную группу (I) вошло 48 женщин (в возрасте 26,5±3,8 лет) с доброкачественными образованиями молочных желез, операции которым были выполнены методом вакуумного удаления этих новообразований аппаратом En-cor (производство США) под ультразвуковым контролем. Тактика ведения оперативного вмешательства у женщин, включенных в исследование, соответствовала стандартам, принятым в Российской Федерации [3,7]. Учитывая дизайн исследования, в послеоперационном периоде 26 женщинам данной группы назначали монофазные комбинированные оральные контрацептивы с действующим веществом этинилэстрадиол в дозе 20 мкг на протяжении 6 месяцев (подгруппа I₂), начиная с первого дня следующего после операции менструального цикла, а 22 женщинам

Таблица 1

Распределение пациенток на подгруппы в зависимости от приема монофазных комбинированных оральных контрацептивов

Прием КОК	Группа I (n=48)	Группа II (n=37)
Не принимали КОК	Подгруппа I ₁ (n=22)	Подгруппа II ₁ (n=19)
Принимали КОК	Подгруппа I ₂ (n=26)	Подгруппа II ₂ (n=18)

гормонотерапию не проводили (подгруппа I₁) (табл. 1).

В группу сравнения (II) было включено 37 женщин (в возрасте 26,2±3,8 лет) с доброкачественными опухолями молочной железы, операции у которых были выполнены по стандартной методике – секторальной резекции молочной железы [3,7]. Аналогично основной группе, в группе сравнения в раннем послеоперационном периоде, начиная с первого дня нового (следующего после операции) менструального цикла, 18 женщин принимали идентичные монофазные комплексные оральные контрацептивы с действующим веществом этинилэстрадиол в дозе 20 мкг, также на протяжении 6 месяцев, а 19 женщин гормонотерапию не получали. Выбор группы препарата, длительности приема и дозы действующего вещества был обусловлен максимальным протективным эффектом в отношении развития большинства форм доброкачественных новообразований молочных желез [6]. Таким образом, группы I и II в зависимости от наличия или отсутствия приема комбинированных оральных контрацептивов были разделены каждая на две подгруппы.

Длительность наблюдения за пациентками составляла в среднем 2,5 года. В качестве двух контрольных точек были выбраны день обращения и 6-й месяц после проведенной операции по удалению фиброаденомы. С интервалом в 1 год после первичного обращения всем пациенткам без исключения проводился осмотр, пальпация молочной железы, а также ультразвуковое исследование с целью определения наличия/отсутствия рецидива и/или вновь появившихся фиброаденом. В силу временной длительности проведенного исследования максимальный период наблюдения составил 3,2 года, а минимальный – 2,1 года.

Согласно принятым стандартам – рецидивом считается появление новообразования в том же месте или в зоне ранее выполненного оперативного вмешательства. Вновь возникшие фиброаденомы – это новообразования, появившиеся в молочной железе, за исключением области ранее проведенной операции по поводу той же очаговой патологии [3,7]. В связи с тем, что в ходе проведенного наблюдения были выявлены случаи развития новых фиброаденом после оперативного вмешательства, а также для достоверности исследования и однородности сформированных групп нами были вынесено 16 пациенток за пределы групп I-III.

Больше всего – 7 случаев вновь возникших фиброаденом молочной железы наблюдалось у пациенток, которым после секторальной резекции не проводилась гормональная терапия. В когорте пациенток, которым после секторальной резекции молочной железы по поводу фиброаденомы проводилась терапия комбинированными оральными контрацептивами, у 4 было отмечено развитие доброкачественных новообразований. В первой и второй подгруппах основной группы в трех и двух случаях соответственно были выявлены вновь появившиеся фиброаденомы.

Контрольная группа (III группа) была представлена 22 практически здоровыми женщинами в возрасте от 18 до 35 лет без какой-либо патологии молочных желез и декомпенсированного течения имеющегося хронического заболевания. В группе контроля однократно, как правило, в один день, на базе отделений маммологии и лабораторной диагностики многопрофильного центра современной медицины «Евромед» выполняли лабораторные, физикальные и ультразвуковые исследования молочных желез. В исследование включались и сравнивались те же показатели, что и у пациентов основной группы и группы сравнения.

Ультразвуковое исследование до операции и с интервалом в полгода в послеоперационном периоде выполняли всем женщинам на аппаратах Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США), PRO FOCUS BK (Швеция), HITACHI ASCENDENS (HITACHI, Япония) линейными датчиками частотой 5-12 МГц. Ультразвуковое исследование молочных желез в ран-

нем послеоперационном периоде проводили только тем пациенткам, у которых после перенесенной операции наблюдались признаки гематомы. Оценивали наличие ограниченного скопления жидкости в зоне операции, его размеры и динамику. Если гематома была достаточно выраженной, проводили аспирацию геморрагического содержимого.

Для диагностики, оценки эффективности лечения и динамического наблюдения пациенток с доброкачественными новообразованиями молочных желез использовали клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. С целью исключения влияния генетических факторов на возникновение, развитие и исход новообразований молочных желез у всех женщин с помощью полимеразной цепной реакции определяли наличие генов BRCA 1 и BRCA 2 (breast cancer). Согласно полученным результатам, ни у одной женщины, принимавшей участие в исследовании, подобных генов выявлено не было.

Содержание в сыворотке крови гипофизарных (пролактин, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий) и половых гормонов (прогестерон, эстрадиол, 17-гидроксипрогестерон, общий тестостерон, андростендион) проводили с помощью стандартных наборов реактивов иммунохимическим методом (анализатор Cobase 601, Roche Diagnostics, Франция) на 5-12-й день менструального цикла, учитывая циркадные ритмы гормональной секреции. На иммунохимическом анализаторе определяли в крови концентрацию онкомаркеров: углеродный антиген 15-3 (CA 15-3) и раковый эмбриональный антиген (РЭА).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовали метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применялся χ^2 . Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

Клинические и инструментальные исследования выполняли в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Частота вновь возникших фиброаденом молочной железы представлена на рисунке 1. Видно, что наибольшее количество случаев вновь возникших фиброаденом молочной железы наблюдалось у пациенток, которым после секторальной резекции не проводилась гормональная терапия. Реже всего (2 случая) развитие новых фиброаденом наблюдалось у пациенток, которым после удаления фиброаденомы вакуумаспирационным методом была проведена гормонотерапия. Наименьшее различие по частоте развития новых фиброаденом на-

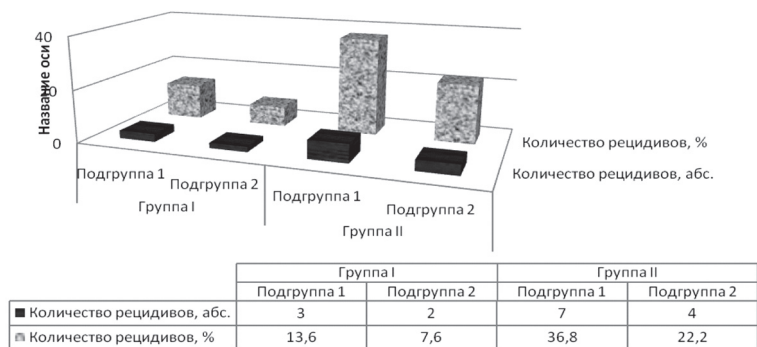


Рис. 1. Частота развития новых фиброаденом молочной железы в исследуемых группах.

блюдалось между первой подгруппой группы I и второй подгруппой группы II. Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что между всеми подгруппами наблюдались значимые различия по приведенным показателям.

Таким образом, анализ частоты развития новых фиброаденом у пролеченных женщин позволяет заключить следующее: проведение фиброаденомэктомии с помощью вакуумной экстракции, а также послеоперационная гормональная терапия благоприятным образом сказываются на частоте развития в отдаленном периоде времени новых фиброаденом молочной железы, уменьшая вероятность их возникновения более чем в 2 раза.

В связи с тем, что исходные данные у всех 16 женщин, характеризующие оперативное вмешательство, уровень онкомаркеров и гормональный фон, не имели значимых отличий от данных в группах I и II, нами были проанализированы и приведены в данном разделе только показатели в по-

углеводного антигенов в подгруппе II₁ был в 1,92 и в 2,81 раза соответственно выше, чем в подгруппе I₁. Сравнение концентрации онкомаркеров между подгруппами I₂ и II₂ не выявило значимых различий, однако была отмечена тенденция увеличения показателей во второй подгруппе в среднем на 15-20%.

Необходимо отметить, что вне зависимости от наличия или отсутствия новых фиброаденом молочной железы минимальный уровень онкомаркеров наблюдался в группах, в которых в послеоперационном периоде назначали гормональную терапию. Этот факт, подтверждает укрепившееся мнение [2] о протективном эффекте неконтрацептивного приема комбинированных оральных контрацептивов в разрезе профилактики и лечения патологии молочных желез.

Изменение фона мужских половых гормонов в крови женщин после проведения фиброаденомэктомии с развитием и без развития новых фиброаденом молочной железы не носило столь однонаправленного характера, как при анализе изменений концентрации онкомаркеров (табл. 3). Так у женщин, которым после вакуумной экстракции новообразования молочных желез гормонотерапию не проводили, развитие новых фиброаденом происходило на фоне более низкой концентрации свободного тестостерона и андростендиона (на 8,11%

Уровень мужских половых гормонов в крови исследуемых женщин через полгода после фиброаденомэктомии (Me, LQ;HQ)

Показатель	Без развития новых фиброаденом				Развитие новых фиброаденом после операции			
	Группа I		Группа II		Группа I		Группа II	
	Подгруппа I ₁ (n=22)	Подгруппа I ₂ (n=26)	Подгруппа II ₁ (n=19)	Подгруппа II ₂ (n=18)	Подгруппа I ₁ (n=3)	Подгруппа I ₂ (n=2)	Подгруппа II ₁ (n=7)	Подгруппа II ₂ (n=4)
Свободный тестостерон, пмоль/л	9,37 (6,42; 11,48)	8,27 (6,28; 9,40)	7,78 (6,33; 8,93)	5,65* (4,56; 6,16)	8,61 (6,18; 8,62)	7,42 (6,13; 8,12)	9,87** (9,12; 11,01)	7,59* (6,41; 7,96)
Андростендион, нмоль/л	9,76 (6,53; 10,55)	8,32 (5,61; 9,71)	8,34 (5,94; 8,86)	8,94 (8,32; 9,34)	9,31 (8,57; 9,74)	7,15 (6,02; 8,25)	8,34 (6,71; 9,75)	8,96* (8,28; 9,53)
Тестостерон общий, нмоль/л	1,20 (0,89; 1,36)	1,31 (1,0; 1,39)	0,75 (0,33; 1,22)	0,94 (0,75; 1,22)	1,21 (1,19; 1,32)	1,35 (1,12; 1,46)	1,27 (1,11; 1,54)	0,85 (0,56; 1,12)

Примечание: * - p<0,05 между показателями соответствующих подгрупп при сравнении групп без и с развитием новых фиброаденом; ** - p<0,05 между показателями соответствующих подгрупп при сравнении групп I и II.

и 4,61% соответственно) и идентичном уровне общего тестостерона при сравнении с аналогичной по терапии подгруппой, в которой повторного развития фиброаденом не наблюдалось. Схожая картина наблюдалась и

Уровень онкомаркеров в крови исследуемых женщин через полгода после фиброаденомэктомии (Me, LQ;HQ)

Показатель	Без развития новых фиброаденом				Развитие новых фиброаденом после операции			
	Группа I		Группа II		Группа I		Группа II	
	Подгруппа I ₁ (n=22)	Подгруппа I ₂ (n=26)	Подгруппа II ₁ (n=19)	Подгруппа II ₂ (n=18)	Подгруппа I ₁ (n=3)	Подгруппа I ₂ (n=2)	Подгруппа II ₁ (n=7)	Подгруппа II ₂ (n=4)
РЭА, нг/мл	1,03 (0,69; 1,20)	0,99 (0,79; 1,21)	1,98* (1,51; 2,45)	1,19 (0,89; 1,52)	1,47* (1,21; 5,11)	1,31* (1,21; 1,42)	2,91* (2,12; 5,68)	2,37* (1,92; 4,63)
СА 15-3, Е/мл	8,48 (6,77; 11)	7,90 (6,5; 11,18)	23,85* (19,44; 34,62)	9,12 (7,94; 9,84)	40,51* (34,93; 45,43)	40,62* (33,15; 46,21)	40,19* (32,25; 44,67)	33,40* (29,24; 37,67)

Примечание: * - p<0,05 между показателями соответствующих подгрупп при сравнении групп без и с развитием новых фиброаденом; ** - p<0,05 между показателями соответствующих подгрупп при сравнении групп I и II.

слеоперационном периоде. При анализе уровня онкомаркеров (табл. 2) было выявлено значимое увеличение концентрации раково-эмбрионального антигена и углеводного антигена 15-3 в крови женщин, у которых наблюдалось развитие новых фиброаденом. При этом, если увеличение уровня раково-эмбрионального антигена в среднем составляло 50%, то концентрация углеводного антигена 15-3 возрастала минимум в 2 раза.

При сравнении показателей групп I и II было выявлено статистически значимое различие между подгруппами, не принимавшими комбинированные оральные контрацептивы. Так уровень раковоэмбрионального и

Таблица 2

при сравнении результатов женщин, которым после вакуумной экстракции фиброаденомы назначалась гормональная терапия. Также как и в подгруппе I₁, в подгруппе I₂ было выявлено развитие новых фиброаденом молочной железы на фоне более низкого уровня (в сравнении с подгруппой без повторного развития фиброаденом) свободного тестостерона и андростендиона (на 10,28% и 14,06% соответственно) и практически идентичном уровне общего тестостерона (разница между показателями составляла 3,05%). Вместе с тем, нельзя не отметить тот факт, что при приеме комбинированных оральных контрацептивов для развития новых фиброаденом молочной железы потребовалось более значительное снижение уровня мужских половых гормонов,

нежели в случае отсутствия гормонотерапии.

Противоположная закономерность наблюдалась у пациенток, фиброаденоэктомию которым проводили секторальным методом. Так у женщин подгруппы II₁ развитие новых фиброаденом молочной железы, в отличие от группы I, наблюдалось на фоне увеличения концентрации свободного ($p < 0,05$) и общего тестостерона (рост составил соответственно 26,86% и 69,33% по отношению к уровню гормонов у женщин без повторного развития фиброаденом) и неизменной концентрации андростендиона.

В подгруппе II₂ развитие новых фиброаденом молочной железы происходило на фоне статистически значимого роста концентрации свободного тестостерона на 34,3%, неизменного уровня андростендиона и снижения на 9,57% концентрации общего тестостерона (при сравнении с когортой женщин аналогичной группы, но без повторного развития фиброаденом молочной железы).

фактором, способствующим появлению новых новообразований молочной железы после фиброаденоэктоми [1]. Не столь значительные изменения протективных для молочной железы гормонов (прежде всего, прогестерона) на фоне выраженной гиперпролактинемии и роста концентрации эстрадиола, уже не приводили к существенным изменениям в соотношении эстрадиол/прогестерон (рис. 2), что, в конечном итоге способствовало развитию новых фиброаденом молочной железы.

Необходимо отметить, что прием комбинированных оральных контрацептивов у женщин с повторным развитием фиброаденом молочной железы способствовал замедлению роста концентрации эстрадиола на 2,46% в группе I и на 32,03% в группе II, снижению концентрации лютеинизирующего гормона на 27,7% и 35,4% соответственно.

Одним из самых важных женских половых гормонов, контролирующих митотическую активность структур молочной железы, является прогестерон [2]. Его содер-

Таблица 4

Уровень женских половых гормонов в крови исследуемых женщин через полгода после фиброаденоэктоми (Me, IQ;HQ)

Показатель	Без развития новых фиброаденом				Развитие новых фиброаденом после операции			
	Группа I		Группа II		Группа I		Группа II	
	Подгруппа I ₁ (n=22)	Подгруппа I ₂ (n=26)	Подгруппа II ₁ (n=19)	Подгруппа II ₂ (n=18)	Подгруппа I ₁ (n=3)	Подгруппа I ₂ (n=2)	Подгруппа II ₁ (n=7)	Подгруппа II ₂ (n=4)
17-ОН прогестерон, нм/л	2,09 (1,77; 2,72)	1,78 (1,44; 2,65)	2,34 (1,71; 2,91)	2,17 (1,90; 2,34)	8,61* (6,18; 8,62)	2,73* (2,69; 3,01)	2,73" (1,98; 2,98)	1,49" (1,23; 2,33)
Прогестерон, нмоль/л	3,07 (2,31; 3,18)	3,79 (3,56; 4,16)	2,34 (1,98; 2,64)	2,64" (2,09; 3,04)	0,59* (0,47; 1,40)	4,32* (4,21; 4,36)	0,43* (0,41; 0,50)	1,30" (0,41; 2,72)
Пролактин, МЕ/л	258,5 (222,4; 283,6)	230,2 (191,9; 292,4)	311,2" (297,4; 311,8)	298,9 (248,9; 320,8)	694,3* (640,3; 724,9)	715,2* (694,2; 723,1)	742,1* (633,4; 792,1)	579,8** (469,9; 647,9)
ФСГ, МЕ/л	7,16 (5,77; 8,34)	7,17 (6,83; 9,07)	8,39 (6,57; 9,38)	8,95 (7,03; 10,12)	6,93 (5,80; 7,22)	7,41 (6,92; 7,68)	9,67" (8,01; 10,25)	10,10" (9,32; 10,33)
ЛГ, МЕ/л	4,71 (3,18; 7,76)	5,37 (4,44; 8,99)	9,85" (8,68; 15,32)	7,96 (6,94; 10,05)	3,61 (3,48; 5,44)	2,61* (2,12; 2,76)	8,24** (6,92; 10,42)	5,32" (3,27; 7,69)
Эстрадиол, пмоль/л	230,48 (189,2; 360,9)	195,87 (136,9; 259,5)	547,8" (387,2; 595,7)	296,2 (225,1; 316,7)	752,6* (719,9; 819,7)	734,1* (712,4; 745,6)	916,3** (852,3; 999,8)	622,8** (463,8; 708,4)

Примечания: * - $p < 0,05$ между показателями соответствующих подгрупп при сравнении групп без и с развитием новых фиброаденом; " - $p < 0,05$ между показателями соответствующих подгрупп при сравнении групп I и II.

Сравнение показателей групп I и II позволило отметить наличие тенденции к уменьшению уровня мужских половых гормонов после фиброаденоэктоми секторальным методом. В целом, уровень мужских половых гормонов через полгода после проведения секторальной фиброаденоэктоми был на 15-25% ниже, чем у женщин группы I. Исключением являлся только уровень андростендиона, который в подгруппе II₂ был на 7,45% выше, чем в подгруппе I₂.

Таким образом, можно отметить, что если уровень концентрации онкомаркеров у женщин с повторным и без повторного развития фиброаденом молочной железы зависел в равной степени как от приема комбинированных оральных контрацептивов, так и от метода фиброаденоэктоми, то фон мужских половых гормонов этих же женщин находился в большей зависимости от наличия/отсутствия гормональной терапии.

Согласно устоявшемуся мнению – наиболее частой причиной развития доброкачественных новообразований молочных желез является нарушение соотношения в крови эстрогенов, прогестерона и пролактина [1]. Результаты анализа полученных данных (табл. 4) наглядно подтверждают упомянутый тезис. Более того, сравнение результатов обследования женщин с повторным и без повторного развития фиброаденом молочной железы позволяет утверждать о значимой роли дисгормональных явлений (особенно это касается форм, резистентных к гормональной терапии) в возникновении новых фиброаденом даже после перенесенной операции по их удалению. Так, у женщин с повторным развитием фиброаденом молочной железы было отмечено более чем двукратное увеличение концентрации эстрадиола и пролактина, что, бесспорно, являлось существенным

жание у женщин с повторным развитием фиброаденом снижалось более чем в 2 раза по сравнению с показателями женщин, у которых не наблюдалось возникновение новых фиброаденом. Исключением являлись женщины, которым после вакуумной фиброаденоэктоми проводилась гормональная терапия. Концентрация прогестерона у этих женщин была даже выше на 13,98%, чем в аналогичной группе без повторного развития фиброаденом. Однако, этот рост концентрации прогестерона на фоне более существенного увеличения содержания эстрадиола, не смог существенным образом изменить ключевой показатель – отношение эстрадиол/прогестерон (рис. 2).

Анализ результатов, полученных у женщин групп I и II, прежде всего, обращает внимание на статистически значимое увеличение в подгруппе II₁ концентрации эстрадиола, пролактина и лютеинизирующего гормона соответственно в 2,38 раза, на 20,4% и в 2,09 раза на фоне тенденции к уменьшению уровня прогестерона на 23,78% по отношению к подгруппе I₁. Прием гормональных препаратов в подгруппе II₂ способствовал, с одной стороны, меньшему росту концентрации эстрадиола, пролактина и лютеинизирующего гормона, с другой – вызывал увеличение концентрации прогестерона. Оптимальное соотношение (в плане протекции молочной железы) женских половых гормонов после оперативного вмешательства наблюдалось в подгруппе I₂. В ней на фоне минимальных, среди обследуемых женщин, значений эстрадиола и пролактина отмечалась максимальная концентрация прогестерона. Такой гормональный фон, безусловно, являлся одной из причин отсутствия рецидивов и новых случаев развития фиброаденом молочной железы в данной подгруппе.

Эстрадиол / Прогестерон

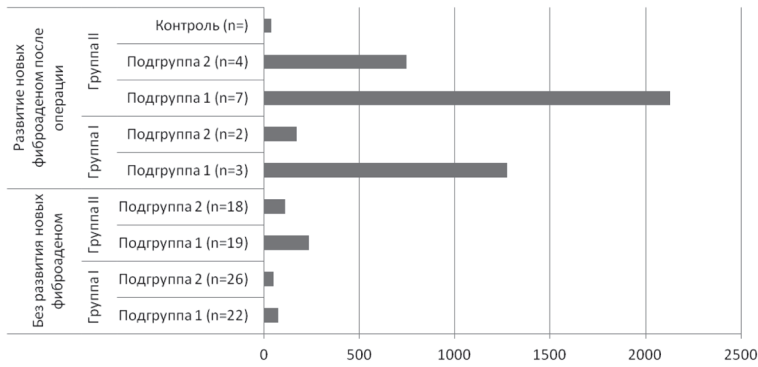


Рис. 2. Соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови исследуемых женщин.

Одним из ключевых параметров, отражающих гормональное влияние на функционально-структурное состояние молочной железы, является соотношение концентрации эстрадиола и прогестерона в крови. На рисунке 2 наглядно отражено, что наиболее вероятной причиной развития новых фиброаденом после фиброаденомэктомии у исследуемых женщин явились дисгормональные процессы, которые проявлялись, прежде всего, доминированием эстрадиола над прогестероном. Максимальное соотношение эстрадиол-прогестерон наблюдалось у женщин с повторным развитием новых фиброаденом молочной железы в подгруппах I₁, II₁ и II₂. Это соотношение порой достигало более чем десятикратного превосходства по отношению к показателям женщин, у которых развития новых фиброаденом в ходе исследования не наблюдалось.

Практически не имелось отличий по отношению эстрадиола к прогестерону между подгруппой II₁ в когорте женщин без повторного развития фиброаденом и подгруппой I₂, у женщин которой наблюдалось развитие новых фиброаденом. С одной стороны, это указывает на отсутствие стабилизации гормонального фона даже на фоне приема гормональных препаратов в подгруппе I₂ и, с другой стороны – на достаточно высокий риск развития новых фиброаденом у женщин, которым была проведена фиброаденомэктомия секторальным методом без последующего приема комбинированных контрацептивов. Минимальный уровень отношения

эстрадиол/прогестерон, не имеющий статистически значимых отличий от контроля, был отмечен у женщин, которым после вакуумной фиброаденомэктомии проводили заместительную гормонотерапию. Исключение же из схемы терапии гормональных препаратов, способствовало росту в подгруппе I₁ отношения эстрадиол/прогестерон на 25%.

Таким образом, анализ данных, полученных при сравнении женщин всех исследуемых групп, а также отдельный анализ причин развития новых фиброаденом молочной железы после проведенной фиброаденомэктомии позволил заключить следующее. Во-первых, неотъемлемой причиной повторного развития фиброаденомы после операции является резистентность к гормональной терапии нейроэндокринные нарушения. Во-вторых, одним из способов устранения, усиливающегося после оперативного вмешательства вследствие стресса, дисгормональных явлений служит менее травматичная и легче психически переносимая операция вакуумной экстракции фиброаденомы молочной железы. В-третьих, существенным фактором, способствующих нормализации дисгормональных сбоев в организме женщины, является заместительная гормональная терапия комбинированными оральными контрацептивами, проводимая в послеоперационном периоде. В-четвертых, своевременное назначение гормональной терапии женщинам, перенесшим фиброаденомэктомия, позволяет в значительной степени снизить уровень содержания в крови онкомаркеров, отражающих развитие новообразования молочных желез.

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: 14.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №1. – С.3-6.
2. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекологическая эндокринология. – 2012. – Т. 14. №1. – С.12-16.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – 343 с.
4. Бозуш Т.А., Попова А.С., Дудко Е.А. и др. Дискордантность статуса гестрогеновых рецепторов между первичным и метастатическим раком молочной железы – возможные причины и прогностическая значимость // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58. №7-8. – С.40-47.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
6. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов // Гинекология – 2012. – Т. 14. №1. – С.28-33.
7. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические

заболевания – М., 2010. – 304 с.

8. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс, 2012. – 528 с.

9. Тонких О.С., Сотникова Л.С., Гергет О.М. и др. Комплексное обследование женщин с доброкачественной дисплазией молочной железы на фоне гиперпролактинемии // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33. №5. – С.42-44.

10. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России. – М., 2010. – 256 с.

11. Nelson D. Horseman, Prolactin and Mammary Gland Development // J. Mammary Gland Biology and Neoplasia. – 1999. – Vol. 4. №1. – P.79-89.

12. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer // Horm. Cancer. – 2011. – Vol. 2. №2. – P.85-90.

13. Yaghjian L., Colditz G.A. Estrogens in the breast tissue: a systematic review // Cancer Causes Control. – 2011. – Vol. 22. №4. – P.529-540.

REFERENCES

1. Andreeva E.N., Hamoshina M.B. Hyperprolactinemia and breast disease // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2010. – №1. – P.3-6. (in Russian)
2. Andreeva E.N., Hamoshina M.B., Rudneva O.D. Prolaktin

and mammary glands: norm and pathology // Ginekologicheskaya endokrinologiya. – 2012. – Vol. 14. №1. – P.12-16. (in Russian)

3. Bershteyn L.M. Onkoendokrinologiya. Tradition and modernity projects. – St. Petersburg: Nauka, 2004. – 343 p. (in

Russian)

4. Bogush T.A., Popova A.S., Dudko E.A., et al. Discordance of estrogen receptor status between primary and metastatic breast cancer: possible reasons and prognostic value // *Antibiotiki i himioterapiya*. – 2013. – Vol. 58. №7-8. – P.40-47. (in Russian)

5. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V., red. *Endocrinology*. – Moscow: GJEOTAR-Media, 2007. – 432 p. (in Russian)

6. Podzolkova N.M., Korennaya V.V. Onkoprotektive effects of hormonal contraceptive // *Ginekologiya*. – 2012. – Vol. 14. №1 – P.28-33. (in Russian)

7. Radzinskij V.E. Breast and gynecological diseases. – Moscow, 2010. – 304 p. (in Russian)

8. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovyannikova T.V. Gynecological endocrinology. – Moscow: MEDpress-inform, 2012. – 258 p. (in Russian)

9. Tonkih O.S., Sotnikova L.S., Gerget O.M., et al. Complex investigation of women with benign mammary dysplasia against the background of hyperproliferation // *Bulletin SO RAMN*. – 2013. – Vol. 33. №5. – P.42-44. (in Russian)

10. Chissov V.I. Malignant neoplasmas in Russia. – Moscow, 2010. – 256 p. (in Russian)

11. Nelson D. Horseman, Prolactin and Mammary Gland Development // *J. Mammary Gland Biology and Neoplasia*. – 1999. – Vol. 4. №1. – P.79-89.

12. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer // *Horm. Cancer*. – 2011. – Vol. 2. №2. – P.85-90.

13. Yaghjian L., Colditz G.A. Estrogens in the breast tissue: a systematic review // *Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol. 22. №4. – P.529-540.

Информация об авторах:

Карасев Владимир Евгеньевич – аспирант кафедры; Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, 644099, Омск-99, Ленина, 12, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Резников Александр Семенович – к.м.н., заведующий отделением Клинического онкологического диспансера; Леонов Олег Владимирович – д.м.н., заместитель главного врача Клинического онкологического диспансера.

Information About the Authors:

Karasyev Vladimir Evgenievich – postgraduate student; Dolgikh Vladimir Terent'evich – D.Sc. in Medicine, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course; Reznikov Alexandr Semionovich – Candidate of medical sciences, Head of the Department; Leonov Oleg Vladimirovich – D.Sc. in Medicine, deputy head physician of the Clinical oncological centre.

© ЖИГАЕВ Г.Ф., КРИВИГИНА Е.В. – 2015

УДК: 616.33 – 002.44 – 06: 616.342 – 007.4

ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОМ СТАЗЕ

Геннадий Федорович Жигаев, Елена Владимировна Кривигина
(Бурятский государственный университет, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошкин)

Резюме. Представлены научные и практические разработки лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим нарушением дуоденальной проходимости у 47 пациентов. Подробно рассмотрены клинические проявления и диагностика моторно-эвакуаторных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки, патогенетические особенности хирургического вмешательства. Дана интегральная оценка качества жизни до- и после операции. Отражены новые подходы к проведению оперативного лечения язвенной болезни.

Ключевые слова: язвенная болезнь, дуоденальный стаз, дуоденоюноанастомоз, резекция желудка.

THE CHOICE OF METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF GASTRODUODENAL ULCERS IN DUODENAL STASIS

G.F. Žigajev, E.V. Krivigina
(Buryat State University, Ulan-Ude, Russia)

Summary. We present scientific and practical developments for the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer in conjunction with chronic disturbance of duodenal patency in 47 patients. The clinical manifestations and diagnosis of motor-evacuation disorders of the stomach and duodenum, pathogenetic features of surgery have been considered in details. The integral assessment of quality of life before and after surgery has been shown. The new approaches to surgical treatment of peptic ulcer have been presented.

Key words: peptic ulcer, duodenal stasis, duodenojejunoanastomosis, gastric resection.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки представляет серьезную медико-социальную проблему. Несмотря на достижения в разработке современных антисекреторных препаратов, применение разнообразных способов эрадикации *Helicobacter pylori*, неуклонно растет количество больных с осложненным течением заболевания [3,5].

За последние десятилетия многие авторы указывают на выраженное снижение удельного веса плановых операций по поводу язвенной болезни и на значительное увеличение частоты осложненных язв, требующих срочного оперативного вмешательства [6].

Для повышения эффективности хирургического лечения и качества жизни пациентов после него, следует соблюдать принцип индивидуального выбора операции

в зависимости от особенностей течения, локализации и степени выраженности язвенного поражения гастро-дуоденальной зоны [1,8]. Одним из сопутствующих поражений, влияющих на течение язвенной болезни, является хроническое нарушение дуоденальной проходимости, которое наблюдается у 52-96% больных [2]. При такой сочетанной патологии снижается эффективность консервативного лечения, возникают условия для развития тяжелых осложнений язвенной болезни.

При оперативном вмешательстве на желудке по поводу язвенной болезни, когда игнорируют коррекцию дуоденального стаза, возникают условия для развития ранних послеоперационных осложнений (несостоятельность дуоденальной культи, синдром приводящей петли, острый панкреатит и другие) и поздних (болезнь

ни оперированного желудка, в том числе желудочно-ободочный свищ) [5]. Актуальность проблемы определяется большой частотой сочетания язвенной болезни и моторно-эвакуаторными нарушениями двенадцатиперстной кишки, частыми послеоперационными осложнениями, требующими хирургической коррекции.

Материалы и методы

Работа выполнена в государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения республики Бурятия на кафедрах госпитальной хирургии медицинского института ФГОУ ВПО «Бурятский государственный университет». В клинике проведено обследование и оперативное лечение 47 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим нарушением дуоденальной проходимости. Мужчин было 31 (67%), женщин – 16 (33%). Возраст больных колебался от 26 до 60 лет и старше. В зависимости от локализации язвы пациенты были разделены на группы: 1 группа – 40 (86%) больных дуоденальной язвой, 2 группа – 7 (14%) – больные язвой желудка. В качестве группы сравнения (3 группа) обследованы 12 больных язвенной болезнью без клинической картины дуоденального стаза.

Пациентам проведены инструментальные исследования: эзофагогастродуоденоскопия, дуоденография (беззондовая), желудочная рН-метрия, ультразвуковое исследование угла отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты.

В обследование включены 13 практически здоровых пациентов в возрасте от 26 до 35 лет, что согласовано с этическим комитетом ФГОУ ВПО «Бурятский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, оформлено письменное согласие на проведения исследований. Данным людям проведены: дуоденография, ультразвуковое исследование угла отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты, поэтажная манометрия.

Для диагностики исследуемых больных использовали следующие аппараты: Olympus GIF XQ-30, Япония (ФЭГДС), ALOKA SSD-2200, Япония (УЗИ). Оценку моторно-эвакуаторной функции, состояния клапанного аппарата производили с помощью манометрии методом открытого катетера. При проведении кратковременной рН-метрии использовали зонды с 3 измерительными электродами и накожным электродом сравнения, а проводники датчиков присоединяли к устройству «Гастроскан-5м».

Из общего числа больных язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим нарушением дуоденальной проходимости поступили 30 (74,6%) больных, из них: кровотечение отмечалось у 15 (36,7%), перфорация – 5 (11,8%), стеноз – 7 (18,3%), пенетрация – 3 (7,8%). В плановом порядке поступили 10 (25,4%) пациентов.

С язвой желудка в экстренном режиме обратились 4 (57,1%), из них 3 – с кровотечением, 1 – со стенозом выходного отдела желудка в стадии декомпенсации. Только 3 (42,9%) больных поступили в плановом порядке с неосложненной язвой желудка.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с помощью программного обеспечения «Statistica for Windows 6.0» и при помощи пакета статистической программы Excel 98. На всех этапах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимался равным 0,05 [7].

Результаты и обсуждение

На основании жалоб больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки были вы-

делены клинические синдромы: болевой, моторно-эвакуаторных нарушений, дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности питания и астеноневротических расстройств – характерные для хронического нарушения дуоденальной проходимости. Болевой синдром выявлен у 37 (91,5%). Больные предъявляли жалобы на боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, иногда принимающие распирающий характер, урчание, положительный симптом Kellogg'a. Синдром моторно-эвакуаторных нарушений выявлен у 32 (80,1%), который проявлялся чувством тяжести в эпигастрии, правом подреберье, ощущением быстрого насыщения, дискомфортом в верхнем этаже живота. Синдром дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса был обнаружен у 25 (62,2%) больных. Эти больные отмечали постоянную горечь во рту, отрыжку, изжогу, которые усиливались после приема пищи, плохую переносимость свежемолочных и жирных блюд. На высоте боли, изжоги появлялась рвота с примесью желчи в рвотных массах. Нарушения стула (запоры, поносы, их чередование) зарегистрированы у 20 (51,1%) больных. Синдром недостаточности питания, астеноневротических, депрессивных расстройств был у 17 (42,3%) больных. Эти пациенты отмечали уменьшение массы тела, недомогание, бессонницу.

Рентгенологическое исследование проведено у 34 (84,0%) больных. Стадия компенсации выявлена у 7 (20,6%), субкомпенсации – 24 (70,6%), декомпенсации – у 3 (8,8%) больных. Для стадии компенсации характерна гипермоторика двенадцатиперстной кишки, сопровождающаяся маятникообразными перемещениями бария, дуоденогастральным рефлюксом и задержкой контраста в нижнегоризонтальном отделе двенадцатиперстной кишки на уровне мезентериальных сосудов от 15 до 50 с и более. В стадии субкомпенсации характерна гипотония, увеличение размеров желудка с наличием большого количества жидкости натощак, гастро- и дуоденоптоз, замедление первичной эвакуации из желудка. Наблюдается медленное продвижение контраста по двенадцатиперстной кишке, постепенное заполнение ее нижнегоризонтального отдела с последующей задержкой здесь первых порций до 1 мин. и более, такое состояние сопровождается зиянием привратника и дуоденогастральным рефлюксом. В стадии декомпенсации наблюдается атония и расширение не только желудка, но и двенадцатиперстной кишки. Вялые сокращения желудка не обеспечивают своевременной эвакуации, в результате чего наблюдается длительная задержка контраста в желудке, пассивные его перемещения через зияющий пилорический жом и в обратном направлении. Рентгенологически установленные стадии коррелируют с клиническими проявлениями болезни.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия была проведена у 45 (93,7%) больных. На основании эндоскопических признаков выявлены характерные патологические изменения, свойственные больным с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим нарушением дуоденальной проходимости. При нарушении замыкательной функции кардиального и пилорического сфинктеров у больных имеются воспалительные изменения от поверхностного гастрита до эрозий и язв желудка. Степень тяжести рефлюкс-гастрита имеет корреляционную связь с недостаточностью привратника ($r=0,45$; $p<0,05$) и дуоденогастральным рефлюксом ($r=0,42$; $p<0,05$). Чем ярче проявления дуоденогастрального рефлюкса, тем более выражен рефлюкс-гастрит.

При дуоденоманометрии базальное давление в нижнегоризонтальном отделе двенадцатиперстной кишки у здоровых лиц было $95,2 \pm 4,0$ мм вод. ст. Изменения внутридуоденального давления и сократительной способности двенадцатиперстной кишки у больных хроническим нарушением дуоденальной проходимости позволили определить показатели, отражающие стадию развития заболевания. Стадии компенсации соответ-

ствовал нормотонический вариант моторики двенадцатиперстной кишки ($112,2 \pm 9,68$ мм вод. ст.). Усиление перистальтики было направлено на преодоление механического препятствия. Для стадии субкомпенсации характерно повышенное давление натощак до $240,4 \pm 32,6$ мм вод. ст. Длительно существующая дуоденальная гипертензия постепенно ведет к расширению двенадцатиперстной кишки и к гипотонии (до $65,8 \pm 8,7$ мм вод. ст.). Гипотонический вариант моторики свидетельствует о глубоких расстройствах моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки, наблюдается в декомпенсированной стадии хронического нарушения дуоденальной проходимости.

Ультразвуковое определение угла отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты проведено у 9 (19,0%) здоровых лиц и у 11 (23,0%) больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим нарушением дуоденальной проходимости. Средняя величина отхождения верхнебрыжеечной артерии от аорты у здоровых лиц составила $36,31 \pm 2,8^\circ$, у больных с хроническим нарушением дуоденальной проходимости – $19,92 \pm 1,0^\circ$ ($p < 0,05$).

Для оценки секреции желудка 10 больным проведена интрагастральная рН-метрия. Исследован базальный уровень рН в пищеводе, теле желудка, антральном отделе. У 50% обследованных больных (натощак) в течение всего времени наблюдения в теле желудка была гиперацидная среда и регистрировался дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Хирургическое лечение язвенной болезни проводилось независимо от локализации язвы. Резекция желудка была в разных объемах, сочеталась с дренированием выключенной двенадцатиперстной кишки. Комбинированная резекция желудка проведена у 37 (78,0%), селективная проксимальная ваготомия в сочетании с коррекцией хронического нарушения дуоденальной проходимости у 10 (22,0%) больных.

Отдаленные результаты комбинированных резекций желудка прослежены у 27 (73,1%) больных. Отличные результаты установлены у 17 (63,0%) больных, в том числе у 3 после субтотальной резекции с поперечным дуоденоэюноанастомозом в модификации автора. При фиброэзофагогастродуоденоскопии и рентгенологическом исследовании патологии не выявлено, при рН-метрии в культе желудка регистрировалась гипоацидная среда, энтерального рефлюкса не зафиксировано. Хорошие результаты установлены у 7 (25,9%), однако у 2 больных клинически выявлен демпинг-синдром легкой степени, они иногда испытывали изжогу, запоры. Эндоскопически диагностированы признаки рефлюкс-энтерита, при рН-метрии у 56% обследованных в культе желудка регистрировалось состояние гипоацидности, единичные гастроэзофагеальные и энтерогастральные рефлюксы. Удовлетворительный результат установлен у 3 (11,1%) больных. При самооценке один из них чувствует себя хорошо, двое улучшений не отмечают. Их периодически беспокоят боли в эпигастрии, иногда изжога, имеются признаки демпинг-синдрома средней степени. При фиброэзофагогастродуоденоскопии в желудке было небольшое количество желчи. При исследовании секреторной функции у 2 больных регистрировалось состояние гипоацидности, энтеро- и гастроэзофагеальный рефлюкс. Вероятно, основной причиной снижения качества жизни и результатов операции у этих больных явились рефлюкс-гастрит и демпинг-синдром.

Всем обследованным больным проведена оценка качества жизни и тяжести болезни путем расчета трех интегральных показателей: индекса тяжести болезни, индекса выбранных шкал, индекса качества жизни. Результаты резекции желудка в сочетании с коррекцией хронического нарушения дуоденальной проходимости выявили, что индекс тяжести болезни был значимо ниже, чем без коррекции (до операции $8,72 \pm 0,68$, после

операции $2,07 \pm 0,68$). Индекс качества жизни до операции был $5,87 \pm 1,92$, после операции $7,21 \pm 1,4$. Индекс выбранных шкал до операции был $7,02 \pm 0,81$, после операции $2,96 \pm 0,6$.

Таким образом, качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после операции с коррекцией хронической непроходимостью двенадцатиперстной кишки повысилось. На субъективную оценку результатов операции в большей степени оказывал влияние болевой синдром ($r=0,62$; $p < 0,05$), интенсивность которого по сравнению с исходным значением снизилась с $4,4 \pm 0,12$ до $0,75 \pm 0,07$ балла. Состояние психоэмоционального фона имело статистически значимое влияние на субъективные оценки, определяющие величину индекса тяжести болезни ($r=0,38$; $p < 0,05$). Однако по сравнению с другими расстройствами эти нарушения наиболее значимо влияли на количество выбранных ограничений – индекс выбранных шкал ($r=0,55$; $p < 0,05$).

Среди всех дооперационных клинических проявлений только психоастенические нарушения имели значимые корреляции с показателями качества жизни: индекс качества жизни ($r=0,49$; $p < 0,05$) и индекс выбранных шкал ($r=0,34$; $p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что существенной положительной динамики психоэмоционального статуса после операции не наступает, и это обстоятельство значительно влияет на оценку результатов хирургического лечения больных с язвенной болезнью.

Значимое положительное влияние на качество жизни оказывал показатель трофического статуса – индекс массы тела ($r=0,33$; $p < 0,05$). Структурно-морфологические изменения сохраняются и не претерпевают обратного развития, что свидетельствует о необходимости своевременного, более раннего хирургического лечения язвенной болезни с коррекцией дуоденального стаза.

Значимыми факторами, влияющими на показатели жизни после операции, являются ограничение питания, физических нагрузок и показатели социально-психологической и трудовой адаптации.

Таким образом, хронические нарушения дуоденальной проходимости изменяют типичную клиническую картину язвенной болезни за счет преобладания синдрома моторно-эвакуаторных нарушений, что предрасполагает к упорному течению болезни, неэффективности консервативного лечения и развитию осложнений. Анализ клинических синдромов, определяющий характер течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимо дополнить комплексом исследований: рентгенологическим (дуоденография), эндоскопическим, дуоденоманометрическим, сонографическим, внутрижелудочной рН-метрией, ультразвуковым измерением угла отхождения верхней брыжеечной артерии от аорты (нейнвизивным скрининговым методом выявления артериомезентериальной компрессии нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки). Резекция желудка с коррекцией хронического нарушения дуоденальной проходимости приводит к выздоровлению в 97,7% случаев и повышению качества жизни в 2-4 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 22.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахидов В.В., Хаджибаев А.М. Выбор способа реконструктивных корригирующих операций при постгастрорезекционных и постваготомических синдромах. – Ташкент: Анналы, изд-во Ибы Сины, 1994. – Т. 1. – С.18-24.
2. Жигаев Г.Ф., Цыбель Б.Н. Актуальные вопросы дуоденального стаза. – Иркутск, 1997. – 153 с.
3. Исаев Г.Б. Роль *Helicobacter pylori* в клинике язвенной болезни // Хирургия. – 2004. – №4. – С.64-68.
4. Милуков В.Е., Сапин М.Р. Динамика процессов репарации в области кишечной раны при формировании различных видов энтероэнтероанастомоза // Хирургия. – 2004. – №4. – С.34-39.
5. Реут А.А., Лях Г.П., Неретина С.В. и др. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1998. – Т. 15. №4. – С.5-12.
6. Сеидов В.Д., Ручкин В.И., Андамов Б.А. и др. Результаты резекции желудка по Бильрот-II с компрессионным гастроэнтероанастомозом // Хирургия. – 1999. – №4. – С.29-33.
7. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 253 с.
8. Ширинов З.Т., Курбанов Ф.С., Домрачев С.А. Повторные операции после ваготомии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2005. – №2. – С.34-37.

REFERENCES

1. Vahidov V.V., Hadzhibaev A.M. Choose how corrective reconstructive operations in postgastrorezeptionsnyh and postvagotomicheskikh syndromes. – Tashkent: Annals, publ Iby Sina, 1994. – Vol. 1. – P.18-24. (in Russian)
2. Žigajevs G.F., Tsybel B.N. Topical issues of duodenal stasis. – Irkutsk, 1997, 153 p. (in Russian)
3. Isaev G.B. The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer clinic // Khirurgia. – 2004. – №4. – P.64-68. (in Russian)
4. Miliukov V.E., Sapin M.R. Dynamics of repair processes in intestinal wounds in the formation of different types of enteroenteroanastomosis // Khirurgia. – 2004. – №4. – P.34-39. (in Russian)
5. Reut A.A., Lach G.P., Neretina S.V., et al. *Helicobacter pylori* in gastritis's and peptic ulcer etiology and pathogenesis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 1998. – Vol. 15. №4. – P.5-12. (in Russian)
6. Seidov V.D., Ruchkin V.I., Andean B.A., et al. The results of gastrectomy Billroth-II with compression gastroenteroanastomosis // Khirurgia. – 1999. – №4. – P.29-33. (in Russian)
7. Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical studies. – Moscow, 2006. – 253 p. (in Russian)
8. Shirinov Z.T., Kurbanov F.S., Domrachev S.A. Repeated operations after vagotomy with duodenal ulcer // Khirurgia. – 2005. – №2. – P.34-37. (in Russian)

Информация об авторах:

Жигаев Геннадий Федорович – профессор кафедры госпитальной хирургии, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.; Кривигина Елена Владимировна – ассистент кафедры последипломного образования, к.м.н., e-mail: evkrivigina@mail.ru.

Information About of the Authors:

Žigajev Gennady F. – Honored Scientist of Russia, Professor, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery; Krivigina Elena – MD, PhD, Assistant of the Department of Postgraduate Education, email: evkrivigina@mail.ru

© САВЛУК А.В., ТРУБАЧЕВА А.В., АНИЩЕНКО В.В., ДОЛГИХ В.Т., ЗЛЫГОСТЕВ И.Н., МИНИН И.В., МИНИН О.В. – 2015
УДК 61:577.3+616-092+615.47:616-072.7+616-089+617.5

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО СИГНАЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Андрей Васильевич Савлук¹, Алла Васильевна Трубачева², Владимир Владимирович Анищенко²,
Владимир Терентьевич Долгих³, Игорь Николаевич Злыгостев¹, Игорь Владиленинович Минин⁴,
Олег Владиленинович Минин⁴

¹Институт нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН, директор – акад. РАН М.И. Эпов;

²Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

³Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков;

⁴Сибирская государственная геодезическая академия, ректор – д.т.н., проф. А.П. Карпик

Резюме. Эксперименты проведены на 23 мини-свиньях, наркотизированных внутривенным введением пропофола, у которых моделировали панкреонекроз введением в ткань поджелудочной железы трипсина в дозе 20 мг/кг массы тела. Осуществляли регистрацию электрических сигналов поджелудочной железы в норме и в условиях развивающегося экспериментального панкреонекроза на авторском программно-аппаратном комплексе «ИП ИНГТ-16/USB». Для визуализации, регистрации и первичной обработки экспериментальных данных использовали модернизированный пакет программного обеспечения «АЦП-Медик». Установлено, что при повреждении поджелудочной железы выявляются изменения следующих параметров электрического сигнала с поджелудочной железы: количество пиков за время t, средняя амплитуда пиков сигнала, максимальная амплитуда сигнала и абсолютная площадь сигнала с линейной аппроксимацией тренда. На основании полученных данных разработана методика оценки сигналов поджелудочной железы в норме и при развитии некротического панкреатита.

Ключевые слова: панкреонекроз, регистрация и интерпретация электрической активности поджелудочной железы.

TECHNOLOGY OF PANCREAS ELECTRICAL SIGNAL EVALUATION IN EXPERIMENTAL
PANCREATONECROSIS

A. V. Savluk¹, A. V. Trubacheva², V. V. Anishchenko², V. T. Dolgikh³, I. N. Zlygostev¹, I. V. Minin⁴, O. V. Minin⁴

¹Trofimuk Institute of Petroleum Geology and Geophysics SB RAS; ²Novosibirsk State Medical University;

³Omsk State Medical University; ⁴Siberian State Academy of Geodesy, Russia)

Summary. The experiments were conducted with 23 mini-pigs anesthetized by intravenous injection of propofol. To

simulate pancreatonecrosis, we injected trypsin in a dose of 20 mg/kg of body weight into pancreatic tissue. We registered pancreas electrical signals in nopl and in developing experimental pancreatonecrosis with a uniquely designed «IP INGG-16/USB» hardware and software system. We used a modified «ADC-Medic» software package for visualization, registration and primary processing of experimental data. It has been found that in a damage of pancreas the following parameters of pancreas electrical signal change: a number of peaks during time t, an average signal pulse amplitude, a maximum signal amplitude and an absolute signal area with linear trend approximation. Based on the data obtained we developed a technology to evaluate pancreas signal in norm and in developing pancreatonecrosis.

Key words: pancreatonecrosis, registration and interpretation of pancreas electrical activity.

В последнее десятилетие наблюдается бурное развитие микроэлектроники и средств вычислительной техники, что позволяет, с одной стороны, исклчить инструментальные искажения, а с другой – применять методы цифровой обработки сигналов, реализация которых была ранее невозможна [2]. В ранних экспериментах при моделировании панкреонекроза разработана методика регистрации, оценки электрического сигнала поджелудочной железы и базовый алгоритм расчета сигнала: установлено, что показатель СКА/с (сумма квадрата амплитуды в секунду) значимо отражает изменения электрической активности поджелудочной железы каждые 10 мин. [1,3,4,5].

Цель исследования: разработать в эксперименте методику оценки электрических сигналов поджелудочной железы при синхронной многоканальной регистрации с использованием 16-канального программно-аппаратного комплекса «ИП ИНГГ-16/USB».

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 23 мини-свиньях под прополовым наркозом на спонтанном дыхании с соблюдением правил Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Гонконг, 1989), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. №755) и разрешения этического комитета Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №42 от 15.03.2012 г.). Панкреонекроз моделировали введением в ткань железы трипсина из расчета 20 мг/кг массы животного. На 5 животных регистрировался сигнал без повреждения до 7 часов, и до повреждения регистрировался исходный сигнал в течение 30-40 мин. в каждом эксперименте (сигнал нормы). После повреждения сигнал в каждом эксперименте регистрировался в течение 6-7 час., общее время регистрации после повреждения составила 96 час.

Под общим обезболиванием на спонтанном дыхании в зависимости от размеров железы устанавливались 5-6 электродов. Электроды подшивали к ткани поджелудочной железы для исключения их смещения миграции во время регистрации сигнала.

В 10 экспериментах применяли одиночные электроды. В последующих 12 экспериментах были использованы групповые электроды.

Для синхронного измерения и регистрации электрических сигналов поджелудочной железы применён созданный авторами 16-канальный программно-аппаратный комплекс «ИП ИНГГ-16/USB». Для регистрации, визуализации и первичной обработки полученных экспериментальных данных использовали модернизированный пакет специального программного обеспечения «АЦП-Медик».

Возможности программы «АЦП-Медик»:

1. Размер файла зарегистрированной информации практически неограничен (при 6 часовом эксперименте составляет около 1,5 Гб).

2. Одновременная визуализация зарегистрированной информации по 16 каналам (в том числе и визуализация в реальном масштабе времени).

3. Сравнение 16 каналов в одном окне.

4. Использование линейных операций (сложение и вычитание) между различными каналами с визуализа-

цией результатов операции позволяет оперативно изменять топологию измерительной цепи (выделять интересующую область измерения электрических сигналов на поджелудочной железе).

5. Выполнение спектрального анализа данных с возможностью выбора размера временного окна.

6. Графическое и текстовое представление вычисленных параметров.

7. Возможность экспорта первичных данных, а также вычисленных параметров и результатов спектрального анализа в программы «Excel», «MatLab», «STATISTICA 6», «BIOSTAT 2008» для проведения последующей обработки.

При обработке экспериментальных данных вычисляли следующие параметры зарегистрированных сигналов:

Min – минимальное значение амплитуды сигнала (мкВ);

Max – максимальное значение амплитуды сигнала (мкВ);

Squer – площадь пика сигнала (мкВ).

Average – среднее значение амплитуды сигнала (мкВ);

Trend – тангенс угла наклона аппроксимирующей прямой сигнала;

Error – стандартное отклонение от аппроксимирующей прямой сигнала (мкВ);

Max_Lin – максимальное отрицательное отклонение от аппроксимирующей прямой сигнала (мкВ);

Min_Lin – максимальное положительное отклонение от аппроксимирующей прямой сигнала (мкВ);

$$Ref_val = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |Y_n - \bar{Y}|$$

– среднее абсолютное отклонение от аппроксимирующей прямой сигнала;

Err_Spl – среднее абсолютное отклонение от аппроксимирующего кубического сплайна сигнала;

$$Power_Spl = \frac{1}{t} \sum (Y - Yspl)^2$$

где *Yspl* – аппроксимирующий кубический сплайн сигнала – абсолютная мощность сигнала с аппроксимацией тренда кубическим сплайном;

$$Abs. Squer = \frac{1}{t} \sum (Y - Yl)$$

где *Yl* – линейная аппроксимация сигнала – абсолютная площадь сигнала с линейной аппроксимацией тренда;

N – количество пиков сигнала за время *t*.

$$Average\ peak = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |A_n|$$

где *A_n* – амплитуда пика и *N* – их количество за время *t* – средняя амплитуда пиков сигнала; *Max(|A_n|)* – максимальная амплитуда сигнала за время *t*.

Первичную автоматическую обработку сигнала проводили в авторской программе «АЦП-Медик».

(Average peak), максимальная амплитуда [Max(|A_n|)], абсолютная площадь сигнала с линейной аппроксимацией тренда (Abs. Squer). Определена частота изменений этих параметров при повреждении (табл. 2).

Показатели электрического сигнала на поверхности и в глубине железы при ее повреждении

Показатель	Количество изменений	Кол-во изменений на поверхности	Кол-во изменений на глубине
Abs. Squer, мкВ/с	65	25 (38,46%)	40 (61,54%)
N	54	31 (57,4%)	23 (42,6%)
Average peak, мкВ	58	33 (56,9%)	25 (43,1%)
Max(A _n), мкВ	41	24 (58,53%)	17 (41,47%)

Экспериментально установлено, что при повреждении поджелудочной железы сигнал с её поверхности и с глубины может значительно отличаться, и чаще всего изменения сигнала отмечены с её поверхности, что связываем с более частым формированием некроза на поверхности железы, при сохранении неповреждённой ткани железы на глубине органа. Различия изменений сигнала на поверхности и глубине указывают на топику поражения поджелудочной железы при моделировании

панкреонекроза. В таблице 3 показана частота изменений показателей сигналов при повреждении в проведенных 12 экспериментах при моделировании некроза. Использование электродов на поверхности и в глубине позволяет детально характеризовать распространённость и глубину поражения поджелудочной железы.

Таким образом, нами выбраны основные параметры сигналов, изменяющиеся при повреждении, и заложены основы методики оценки сигнала поджелудочной железы в норме и при повреждении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 14-04-01349А

Работа поступила в редакцию: 25.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко В.В., Трубачева А.В., Морозов В.В. и др. Биопотенциал поджелудочной железы в норме и при развитии панкреонекроза // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. №3. – С.156-161.
2. Зайченко К.В., Жаринов О.О., Кулин А.Н. и др. Съём и обработка биоэлектрических сигналов: Учебное пособие. – СПб.: ГУАП, 2001. – 140 с.
3. Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т. и др. Изменение электрической активности поджелудочной желе-

зы при различных по механизму повреждениях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №5. – С.55-59.

4. Трубачева, А.В. Анищенко В.В., Долгих В.Т. и др. Электрография поджелудочной железы // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – Т. 2. №30. – С.76-79.

5. Трубачева, А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т. и др. Регистрации электрической активности поджелудочной железы при различных способах повреждения // Актуальные вопросы хирургии. – Омск, 2010. – С.77-78.

REFERENCES

1. Anishchenko V.V., Trubacheva A.V., Morozov V.V., et al. Biopotential of the pancreas is normal in the development of pancreatic necrosis // Vestnik of the Novosibirsk State University. Seria: biology, klinicheskay medithsina. – 2012. – Vol. 10. №3. – P.156-161. (in Russian)
2. Zaychenko K.V., Zharinov O.O., Kulin A.N., et al. Measurement and processing of bioelectric signals. Textbook. – SUAI, 2001. – 140 p. (in Russian)
3. Trubacheva A.V., Anishchenko V.V., Dolgikh V.T., et al. Changing the electric activity of a pancreas in different

mechanisms of damage // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2012. – № 5. – P.55-59. (in Russian)

4. Trubacheva A.V., Anishchenko V.V., Dolgikh V.T., et al. Electrophotography pancreas // Vestnik ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki – 2010. – Vol. 2. №30. – P.76-79. (in Russian)

5. Trubacheva A.V., Anishchenko V.V., Dolgikh V.T., et al. Registration of the electrical activity of the pancreas with different methods of damage // Actual problems of surgery. – Omsk, 2010. – P.77-78. (in Russian)

Информация об авторах:

Савлук Андрей Васильевич – ведущий программист, e-mail: savlukav@ipgg.sbras.ru; Трубачева Алла Васильевна – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, e-mail: trubacheva2008@mail.ru; Анищенко Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии постдипломного образования, e-mail: avv111@yandex.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; Злыгостев Игорь Николаевич – старший научный сотрудник, заведующий группой, e-mail: zlygostevin@ipgg.sbras.ru; Минин Игорь Владиленович – д.т.н., профессор, эксперт IASTED, член международного общества SPIE, e-mail: prof.minin@gmail.com; Минин Олег Владиленович – д.т.н., профессор, эксперт IASTED, член международного общества SPIE, заведующий кафедрой метрологии и технологии оптического производства, e-mail: oleg.minin@ngs.ru.

Information About of the Authors:

Savluk Andrei Vasilyevich – principle programmer, e-mail: savlukav@ipgg.sbras.ru; Trubacheva Alla Vasilyebna – MD, PhD, assistant Department of general surgery, e-mail: trubacheva008@mail.ru; Anishchenko Vladimir Vladimirovich – PhD, MD, DSc, Professor, head of surgery Department, e-mail: avv111@yandex.ru; Dolgikh Vladimir Terentyevich – PhD, MD, DSc, Professor, honored scientist of the Russian Federation, head of Department of pathophysiology with course clinical pathophysiology, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Zlygostev Igor Nikolaevich – senior research scientist, head of a team, e-mail: zlygostevin@ipgg.sbras.ru; Minin Igor Vladilenovich – PhD, DSc, Professor, IASTED expert, member of SPIE international society, e-mail: prof.minin@gmail.com; Minin Oleg Vladilenovich – PhD, DSc, Professor, IASTED expert, member of SPIE international society, heads the Department of metrology and optical engineering, e-mail: oleg.minin@ngs.ru.

РОЛЬ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ*Александр Сергеевич Загайнов¹, Аркадий Вячеславович Мункуев², Роман Александрович Зубков², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2,3}, Михаил Андреевич Голодников¹, Оксана Александровна Горбанёва¹*¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ²Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Проведено ретроспективное исследование, в котором приняло участие 52 пациента, имеющих нерезектабельные метастазы в печени. На первом этапе лечения всем пациентам выполняли удаление первичной опухоли. Интраоперационно пациентам основной группы (26 человек) проводили химиоэмболизацию воротной вены. Послеоперационные осложнения развились у 4 (15,6%) пациентов основной группы и у 5 (19,2%) пациентов контрольной группы. В ходе анализа различий в частоте осложнений не выявлено ($p=0,81$). В послеоперационном периоде все пациенты получили системную химиотерапию. При оценке отдалённых результатов в основной группе лечения медиана выживаемости составила $54,1 \pm 23,1$ недель, в контрольной группе медиана выживаемости составила $44,7 \pm 6,4$ недель ($p=0,038$).

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиоэмболизация, адъювантная химиотерапия.

THE ROLE OF CHEMOEMBOLIZATION OF PORTAL VEIN IN THE TREATMENT OF UNRESECTABLE COLORECTAL CANCER METASTASES IN THE LIVER*A.S. Zagainov¹, A.V. Munkuev², R.A. Zubkov², V.V. Dvornichenko^{1,2,3}, M.A. Golodnikov¹, O.A. Gorbanyova¹*
(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk Regional Oncological Hospital; ³Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. A retrospective study, which involved 52 patients with unresectable liver metastases has been conducted. At the first stage of treatment, all patients underwent resection of the primary tumor. Intraoperatively in the patients of the main group (26 people) the portal vein chemoembolization has been conducted. Postoperative complications occurred in 4 (15,6%) patients of the main group and in 5 (19,2%) patients in the control group. During the analysis the differences in the incidence of complications were not found ($p=0,81$). Postoperatively, all patients received systemic chemotherapy. In assessing the long-term results of treatment in the study group median survival was $54,1 \pm 23,1$ weeks, in the control group median survival was $44,7 \pm 6,4$ weeks ($p=0,038$).

Key words: metastatic colorectal cancer, chemoembolization, adjuvant chemotherapy.

Рак толстой кишки по праву является актуальной проблемой современной онкологии. По распространенности в мире он традиционно занимает одно из первых мест, а излюбленной локализацией метастазов при этой патологии является печень [10]. По мнению ряда авторов, метастатическое поражение печени при колоректальном раке наблюдается более чем у половины больных [5,6,16,18]. Несмотря на успехи современной онкологии, прогноз остается неутешительным. Без лечения выживаемость таких больных крайне низка, в среднем составляет 6-13 месяцев [5,10,16]. При проведении хирургического лечения в этой группе больных можно добиться удовлетворительных показателей отдалённой выживаемости [3,7,17]. Однако, при наличии множественных и билобарных метастазов резекция печени с соблюдением всех принципов онкологической радикальности становится невыполнимой.

Тем не менее, эти больные также нуждаются в специальном лечении, которое часто даёт хорошие результаты. Хирургами давно замечено, что даже только удаление первичной опухоли у таких больных способно продлить жизнь пациентам [13]. Ряд исследований последних лет сравнили больных, которым была выполнена резекция первичной опухоли, и больных, перенесших эксплоративную лапаротомию или симптоматические операции, отмечены более высокие цифры выживаемости в первом случае [4,8,11]. Однако, без сочетания с другими лечебными мероприятиями резекция первичной опухоли позволяет продлить продолжительность жизни на сравнительно небольшой период [1].

Последние рандомизированные исследования показали необходимость сочетать удаление первичной опухоли с системной химиотерапией [14]. Этот подход в настоящее время часто используется для лечения колоректального рака с нерезектабельными метастазами

в печень. Но такой подход также не всегда приводит к значительному улучшению отдалённого прогноза [12]. В этом свете потенциально эффективным подходом может оказаться сочетание системной и регионарной химиотерапии.

С развитием интервенционной радиологии методики васкулярной эмболизации и химиоэмболизации прочно вошли в арсенал онкологов. Так химиоэмболизация печёночной артерии широко используется при лечении опухолей печени, и её эффективность не вызывает сомнения [15]. Известно, что в кровоснабжении печени принимает участие не только печёночная артерия, но и ветви воротной вены. Поэтому необходимо ожидать, что и опухоли печени будут иметь двойное кровоснабжение. Действительно исследования показали, что в периферических отделах метастатических опухолей печени более чем у половины метастазов имеется значительный вклад портального кровотока [9]. Это даёт основание предполагать возможный терапевтический эффект химиоэмболизации воротной вены. В доступной литературе описан подход, предложенный в Центральном научно-исследовательском рентгено-радиологическом институте г. Санкт-Петербург. Он заключается в проведении комбинированной химиоэмболизации печёночной артерии и воротной вены с интервалами 2-4 недели. По данным авторов при этой схеме суммарный ответ на проведённое лечение (полный ответ, частичный ответ и стабилизация) составил 72,5%. Медиана выживаемости составила 14 месяцев, средняя продолжительность жизни – 20,9 месяцев [2]. Несмотря на показанные в исследовании результаты по сочетанному применению двух методик, остаётся нерешённым вопрос о самостоятельном использовании химиоэмболизации воротной вены. Это побудило нас к исследованию.

Материалы и методы

С 2009 года у больных, имеющих нерезектабельные метастазы колоректального рака в печени, во время удаления первичной опухоли интраоперационно мы проводим химиоэмболизацию воротной вены.

Она выполняется следующим образом. Интраоперационно, после резекции толстой кишки с регионарным лимфатическим коллектором выделяем воротную вену в печёчно-двенадцатипёрстной связке. Затем пунктируем её иглой и вводим раствор 10 мл липиодола с 50 мг доксорубина.

Исследование носило ретроспективный характер, всего в нём приняло участие 52 больных. Анализу подверглись истории болезни больных, проходивших лечение в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск в 2008-2010 гг.

В исследование включались больные, имеющие морфологически подтверждённый рак толстой кишки с наличием метастазов в печени на момент диагностики первичной опухоли, первичная опухоль должна быть технически резектабельна в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании все опухоли представляли собой аденокарциному кишечного типа с умеренной и низкой дифференцировкой. Метастазы в печени поражали обе доли печени, количество метастазов в печени не превышало 10, и не было меньше 8. Размеры метастазов колебались от 0,5 до 5 сантиметров. Для исследования отбирали больных, у которых даже при техническом выполнении процедуры резекции печени объём остающейся паренхимы печени не превысил бы 20%. Все больные были возрастом от 40 до 65 лет.

В исследовании не принимали участие больные с внепечёчными метастазами и имевшие сопутствующее онкологическое заболевание с неблагоприятным и условно благоприятным прогнозом. Из анализа исключались больные, имеющие тяжелые осложнения основного заболевания: печёчную недостаточность, острую кишечную непроходимость, кишечное кровотечение и анемию тяжелой степени. Никто из исследуемых не страдал серьёзными сопутствующими заболеваниями, которые могли бы повлиять на результаты лечения.

До начала лечения локализация опухоли в толстой кишке устанавливалась при проведении фиброколоноскопии и ирригоскопии. Факт наличия метастазов в печени выявлялся при проведении ультразвукового исследования, количество и локализация метастазов уточнялись путем выполнения мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной компьютерной томографии, также при проведении этих исследований исключалось наличие внепечёчных отдалённых метастазов. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован посредством биопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием, биопсию первичной опухоли выполняли при эндоскопическом исследовании, биопсию метастазов в печени проводили под контролем ультразвукового исследования пункционно. Заключительный диагноз уточнялся после патолого-гистологического исследования операционного материала.

В основную группу вошли 26 больных, число мужчин и женщин было одинаковое. Средний возраст больных составил $59,1 \pm 4,2$ лет. По локализации первичной опухоли в толстой кишке у 5 больных был рак слепой кишки, у 4 – рак восходящей ободочной кишки, у 2 – рак поперечной ободочной кишки, у 3 – рак нисходящей ободочной кишки, у 6 – рак сигмовидной ободочной кишки, у 6 – рак прямой кишки. При удалении первичной опухоли использовались стандартные хирургические вмешательства: гемиколэктомия справа – 10 операций, резекция поперечной ободочной кишки – 1, гемиколэктомия слева – 3, сигмоидэктомия – 6, передняя резекция прямой кишки – 5, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки – 1. В 8 случаях операция закончена выведением концевой колостомы, у остальных больных

выполнено наложение кишечного анастомоза. Все вмешательства сопровождалось выполнением химиоэмболизации воротной вены. При гладком течении послеоперационного периода всем больным через 4-6 недель проводили 1 курс системной полихимиотерапии. Всем больным проводилась системная химиотерапия по схеме FOLFIRI у 11 больных, FOLFOX – у 8 и LF – у 5 больных. Количество курсов химиотерапии – у 18 больных проведено 8 курсов системной химиотерапии, а у 7 – 6 курсов.

Контрольная группа состояла из 26 больных, среди которых мужчин было 12 и женщин 14. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 5,1$ лет. По локализации первичной опухоли в толстой кишке у 4 больных был рак слепой кишки, у 4 – рак восходящей ободочной кишки, у 1 – рак поперечной ободочной кишки, у 4 – рак нисходящей ободочной кишки, у 7 – рак сигмовидной ободочной кишки, у 6 – рак прямой кишки. При удалении первичной опухоли выполнены следующие операции: гемиколэктомия справа – 8 операций, резекция поперечной ободочной кишки – 1, гемиколэктомия слева – 4, сигмоидэктомия – 7, передняя резекция прямой кишки – 4, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки – 2. У 15 больных выполнено наложение кишечного анастомоза, в 9 случаях операция закончена выведением концевой колостомы. Также как и в основной группе через 4-6 недель проводили 1 курс системной полихимиотерапии. Системная химиотерапия по схеме FOLFIRI проведена у 11 больных, FOLFOX – у 5 и LF – у 9 больных. Количество курсов химиотерапии – у 16 больных проведено 8 курсов системной химиотерапии, а у 9 – 6 курсов.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft. Статистическую обработку данных проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки функции выживаемости использовали метод построения таблиц дожития и медиану выживаемости. Для оценки различий в группах применяли лог-ранговый критерий. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования, для оценки непосредственных результатов, сравнивали длительность операции, объём кровопотери, послеоперационные осложнения и летальность в группах. Для описания отдалённых результатов оценивали одно-, двух- и трехлетнюю выживаемость, а также медиану выживаемости.

При сравнении продолжительности операции выявлена тенденция к её увеличению в основной группе. При сравнении с контрольной группой этот показатель составил $133,2 \pm 28,5$ мин. и $119,0 \pm 19,1$ мин. соответственно. Однако разница не была статистически значимой ($p = 0,09$).

Различий в объёме кровопотери за операцию между группами не обнаружено. Средняя кровопотеря в основной группе составила $501,9 \pm 153,0$ мл, а в контрольной – $476 \pm 182,3$ мл ($p = 0,32$).

Послеоперационные осложнения развились у 4 (15,6%) больных основной группы и у 5 (19,2%) – контрольной. В ходе анализа различий в частоте осложнений не выявлено ($p = 0,81$). В структуре осложнений у больных основной группы у 2 была несостоятельность кишечного анастомоза, у 1 – нагноение послеоперационного шва и у 1 – госпитальная пневмония. У 3 больных контрольной группы случилась несостоятельность кишечного анастомоза, у 1 – нагноение послеоперационного шва и у 1 – тромбоэмболия лёгочной артерии. Выполнение повторных оперативных вмешательств по поводу осложнений потребовалось 2 (7,6%) больным основной группы и 3 (11,5%) – контрольной. Кроме перечисленных осложнений имелись сдвиги в биохими-

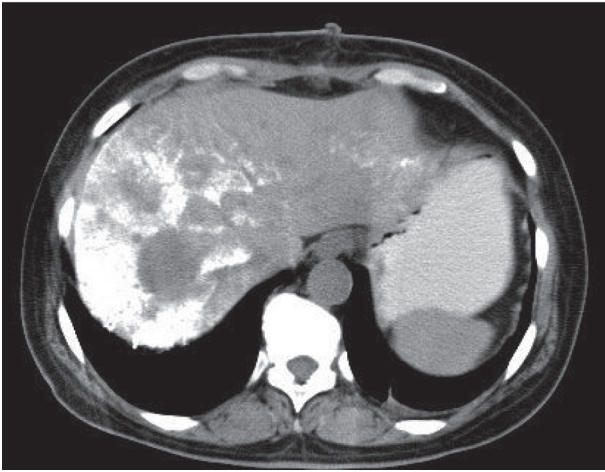


Рис. 1. КТ печени через 5 суток после операции. Видно накопление липиодола в ткани печени и по периферии метастазов.

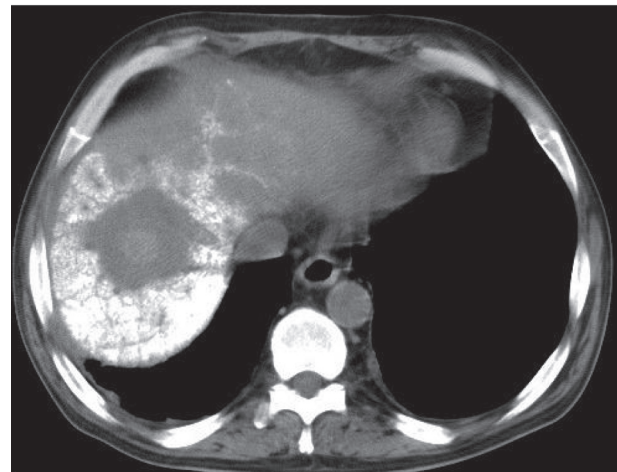


Рис. 2. КТ печени через 6 суток после операции. На фоне накопления липиодола в печени отчетливо виден солитарный метастаз в правой доле печени.

ческих показателях в основной группе, так у 12 (46,1%) больных в послеоперационном периоде имелось повышение трансаминаз крови в 2-3 раза от верхней границы нормы, однако к 7-9 суткам после операции эти показатели не превышали нормальных значений. К развитию острой печёночной недостаточности применение химиоэмболизации воротной вены не привело ни в одном случае. Всем больным после операции выполняли компьютерную томографию, на которой оценивали накопление химиоэмболизирующего вещества в печени (рис. 1 и рис. 2).

Количество летальных исходов было одинаковым в основной и контрольной группах. В основной группе 1 (3,8%) больной умер от полиорганной недостаточности, вызванной сепсисом в исходе несостоятельности кишечного анастомоза. В контрольной группе умер 1 (3,8%) пациент вследствие тромбоэмболии лёгочной артерии.

При оценке отдалённых результатов в основной группе лечения медиана выживаемости составила $54,1 \pm 23,1$ недель, в контрольной группе медиана выживаемости составила $44,7 \pm 6,4$ недель ($p=0,038$). Показатель однолетней выживаемости в основной группе составил 53,8%, в контрольной группе – 46,1%. Двухлетняя вы-

живаемость составила 30,7% и 19,2% в основной и контрольной группах соответственно. Трёхлетняя выживаемость в основной группе составила 3,8%, в контрольной группе переживших три года не было.

Таким образом, химиоэмболизация воротной вены показала себя перспективным и эффективным методом паллиативного лечения при метастатическом поражении печени. Значительный интерес представляет его применение в комплексе с другими методами паллиативного воздействия, такими как артериальная регионарная химиотерапия и термоабляция метастазов.

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: 21.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: Практическая медицина, 2003. – С.249-254.
2. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Полысалов В.Н. Комбинированная химиоэмболизация печеночной артерии и воротной вены при метастазах колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. – 2002. – Т.48. №1. – С.83-87.
3. Aldrighetti L., Castoldi R., Di Palo S., et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases // Chir. Ital. – 2005. – Vol. 57. – P.555-570.
4. Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers // Int. J. Surg. – 2010. – Vol. 8 – P.305-313.
5. Bengtmark S., Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy // Cancer. – 1969 – Vol. 23. – P.198-202.
6. Bengtsson G., Carlson G., Hatstro M.L., Jonsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer // Am. J. Surg. – 1981 – Vol. 141 – P.586-589.
7. Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., et al. Trends in longterm survival following liver resection for hepatic colorectal metastases // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 235 – P.759-766.
8. Costri R., Mazzeo A., Di Mauro D., et al. Palliative resection of colorectal cancer: does it prolong survival? // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14. – P.2567-2576.
9. Haugeberg G., Strohmeyer T., Lierse W., et al. The vascularization of liver, metastases. Histological investigation of gelatine-injected liver specimens with special regard to the vascularization of micrometastases // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. – 1988. – Vol. 114. №4. – P.415-419.
10. Haugeberg G., Strohmeyer T., Lierse W., et al. The vascularization of liver, metastases. Histological investigation of gelatine-injected liver specimens with special regard to the vascularization of micrometastases // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. – 1988. – Vol. 114. №4. – P.415-419.
11. Jemal A., Murray T., Ward E., et al. Cancer statistics, 2005 // CA Cancer. J. Clin. – 2005 – Vol. 55 – P.10-30.
12. Konyalian V.R., Rosing D.K., Haukoos J.S., et al. The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer // Colorectal Dis. – 2007. – Vol. 9 – P.430-437.
13. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T., et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20 – P.985-992.
14. Pack G.T. Iatrogenic inoperability of cancer // Indian J. Cancer. – 1966. – Vol. 3 – P.209.
15. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies

and a review of the literature // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P.3252-3260.

16. Vogl T.J., Gruber T., Balzer J.O., et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study // *Radiology.* – 2009. – Vol. 250. – P.281-289.

17. Wagner J.S., Adson M.A., Van Heerden J.A., et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a

comparison with respective treatment // *Ann. Surg.* – 1984. – Vol. 199. – P.502-508.

18. Wei A.C., Greig P.D., Grant D., et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006 – Vol. 13 – P.668-676.

19. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer // *Clin. Oncol.* – 1976. – Vol. 2. – P.265-268.

REFERENCES

1. Patjukto Ju.I. Surgical treatment of malignant tumors of the liver. – M.: *Prakticheskaja medicina*, 2003. – P.249-254. (in Russian)

2. Tarazov P.G., Granov D.A., Policarpov A.A., Polisolov V.N. Combined hepatic artery chemoembolization and portal vein metastasis of colorectal cancer in the liver // *Voprosy onkologii.* – 2002. – Vol. 48. №1. – P.83-87. (in Russian)

3. Aldrighetti L., Castoldi R., Di Palo S., et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases // *Chir. Ital.* – 2005. – Vol. 57. – P.555-570.

4. Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8 – P.305-313.

5. Bengmark S., Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy // *Cancer.* – 1969 – Vol. 23. – P.198-202.

6. Bengtsson G., Carlson G., Hatstro M.L., Jonsson P.E. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer // *Am. J. Surg.* – 1981 – Vol. 141 – P.586-589.

7. Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., et al. Trends in longterm survival following liver resection for hepatic colorectal metastases // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235 – P.759-766.

8. Costri R., Mazzeo A., Di Mauro D., et al. Palliative resection of colorectal cancer: does it prolong survival? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P.2567-2576.

9. Haugeberg G., Strohmeyer T., Lierse W., et al. The vascularization of liver, metastases. Histological investigation of gelatine-injected liver specimens with special regard to the vascularization of micrometastases // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 114. №4. – P.415-419.

10. Haugeberg G., Strohmeyer T., Lierse W., et al. The vascularization of liver, metastases. Histological investigation

of gelatine-injected liver specimens with special regard to the vascularization of micrometastases // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 114. №4. – P.415-419.

11. Jemal A., Murray T., Ward E., et al. Cancer statistics, 2005 // *CA Cancer. J. Clin.* – 2005 – Vol. 55 – P.10-30.

12. Konyalian V.R., Rosing D.K., Haukoos J.S., et al. The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9 – P.430-437.

13. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T., et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20 – P.985-992.

14. Pack G.T. Iatrogenic inoperability of cancer // *Indian J. Cancer.* – 1966. – Vol. 3 – P.209.

15. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – P.3252-3260.

16. Vogl T.J., Gruber T., Balzer J.O., et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study // *Radiology.* – 2009. – Vol. 250. – P.281-289.

17. Wagner J.S., Adson M.A., Van Heerden J.A., et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with respective treatment // *Ann. Surg.* – 1984. – Vol. 199. – P.502-508.

18. Wei A.C., Greig P.D., Grant D., et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006 – Vol. 13 – P.668-676.

19. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer // *Clin. Oncol.* – 1976. – Vol. 2. – P.265-268.

Информация об авторах:

Загайнов Александр Сергеевич – аспирант кафедры 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 214237, e-mail: allexw@yandex.ru; Зубков Роман Александрович – к.м.н., ассистент кафедры; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Голодников Михаил Андреевич – аспирант кафедры; Горбанёва Оксана Александровна – аспирант кафедры.

Information About of Autors:

Zagaynov Alexander – graduate student, 664035, Irkutsk, Frunze st., 32, tel. (3952) 214237, e-mail: allexw@yandex.ru; Munkuev Arkady - radiologist of Irkutsk regional oncological hospital; Zubkov Roman – oncologist of Irkutsk regional oncological hospital; Dvornichenko Viktoria – Ph.D., Professor, Head of Department; Golodnikov Mikhail Andreyevich – graduate student; Gorbaneva Oksana – graduate student.

© КЫТИКОВА О.Ю., ГВОЗДЕНКО Т.А., ВИТКИНА Т.И., НОВГОРОДЦЕВ А.Д. – 2015
УДК 615.8+616.23/.25

ОЗОНОТЕРАПИЯ – КАК МЕТОД ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Оксана Юрьевна Кыткова¹, Татьяна Александровна Гвозденко¹,
Татьяна Исааковна Виткина¹, Александр Дмитриевич Новгородцев²

(¹Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, директор – д.м.н. Т.А. Гвозденко, лаборатория биомедицинских исследований, зав. – д.б.н. Ю.К. Денисенко; ²Клиника озонотерапии «ТриО», директор – А.Д. Новгородцев)

Резюме. В патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) одна из главных ролей принадлежит дисбалансу между системами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Цель исследования: разработка подходов к назначению режима дозирования и длительности курса озонотерапии с целью окислительной регуляции процессов липопероксидации у больных ХОБЛ. Проанализированы результаты применения озонотера-

пии у 34 больных ХОБЛ. Применение дифференцированного подхода к назначению режима дозирования и длительности курса озонотерапии, базирующегося на значении исходного уровня перекисидации, позволяет активизировать защитные системы клетки без истощения ее ресурсов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, процессы липопероксидации, озонотерапия.

OZONE THERAPY AS A METHOD OF OXIDATIVE REGULATION OF THE LIPOPEROXIDATION AMONG PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.Y. Kytikova¹, T.A. Gvozdenko¹, T.I. Vitkina¹, A.D. Novgorodtsev²

¹Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; ²Ozone therapy Clinic «TriO», Vladivostok, Russia)

Summary. One of the main roles in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is belong to the imbalance between the systems of lipid peroxidation and antioxidant protection. Research objective: development of approaches to the dosing regimen and the duration of the course of ozone therapy with the aim of oxidative regulation of lipid peroxidation processes in patients with COPD. The results of the application of ozone therapy in 34 patients with COPD were analyzed. A differentiated approach to the administration of the dosage and the duration of the course of ozone therapy, based on the value of the initial level of peroxidation, allows to activate the defense system cells without depletion of its resources.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation, ozone therapy.

Неутешительный мировой прогноз прогрессирующего увеличения числа больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) обусловлен распространением факторов риска развития данной патологии и длительностью их воздействия в условиях демографического постарения населения [4,5,7].

Одна из главных ролей в патогенезе ХОБЛ принадлежит дисбалансу между системами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), который может приводить к значимым повреждениям активными формами кислорода (АФК) биологических молекул [11]. В этой связи, принципиально важной задачей становится поиск терапевтических возможностей управления интенсивностью свободнорадикальных окислительных процессов при данной патологии посредством выбора антиоксидантных или прооксидантных воздействий [12].

Активация свободнорадикальных процессов на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты при ХОБЛ, отмечаемая в большинстве современных научно-исследовательских работ, является показанием к проведению антиоксидантной терапии [2]. Вместе с тем, при назначении экзогенных антиоксидантов больным ХОБЛ необходимо учитывать возможность наличия и других вариантов соотношения прооксидантно-оксидантных процессов [1,3]. Существуют результаты исследований, подвергающие сомнению целесообразность подавления повышенного уровня процессов липопероксидации, так как он инициирует активацию собственных защитных систем организма, в частности, посредством активации ферментативного звена системы АОЗ по механизму обратной связи. Если кратковременное применение экзогенных антиоксидантов с целью ингибирования процессов ПОЛ позволяет сохранить собственную эндогенную антиоксидантную защиту клеток, то их длительное применение сопровождается угнетением синтеза репаративных белков с защитной функцией [8]. Учитывая данные противоречия, значительный интерес представляет изучение применения озонотерапии в качестве непосредственного окислительного регулятора генерации эндогенных антиоксидантов при ХОБЛ, так как основным механизмом биологического действия озона является опосредованная активацией ПОЛ, стимуляция системы АОЗ организма [3,10]. Адекватная дозированность свободнорадикального сигнала, с учетом исходного уровня перекисидации и не превышающая антиоксидантного потенциала клеток у больных ХОБЛ, позволит активизировать защитные системы клетки без истощения ее ресурсов.

Цель работы: разработка подходов к назначению режима дозирования и длительности курса озонотерапии с целью окислительной регуляции процессов липопероксидации у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании на условиях добровольного, информированного согласия участвовали 34 больных с ХОБЛ легкой степени тяжести стабильного течения. Исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом, выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (пересмотр 2013 г.).

Диагноз ХОБЛ с оценкой степени тяжести выставляли в соответствии с рекомендациями GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, 2011, 2013). В зависимости от исходного уровня перекисидации у больных сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу. В I-ю группу (n=16, средний возраст 45,5±1,0 лет) вошли больные с высоким уровнем перекисидации, II-ю группу (n=18, средний возраст 44,6±3,5 лет) составили больные с умеренно повышенным уровнем перекисидации. Группу контроля составили 15 соматически здоровых лиц (средний возраст 49,3±1,6 лет) с отсутствием в анамнезе указаний на наличие обострения хронического воспалительного процесса и острых воспалительных процессов за четыре недели до момента обследования, отсутствие жалоб на момент осмотра. У всех больных применены основные принципы лечения стабильного состояния ХОБЛ: обучение, исключение факторов риска; медикаментозная терапия для профилактики и контроля симптомов заболевания (антихолинергические препараты короткого действия «по требованию»).

Больным I-й группы проводили 8 процедур озонотерапии через день, путем внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в озono-кислородной газовой смеси 600 мкг/л. Больным II-ой группы проводили 5 процедур озонотерапии через день, путем внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в озono-кислородной газовой смеси 2000 мкг/л. Для получения озонированного физиологического раствора использовали медицинский генератор озона, разрешенный к применению Минздравом России: УОТА-60-01 «Медозон» (сертификат соответствия №РОСС RU. ME34. B01135, «Медозон», г. Москва, Россия). Озонирование осуществляли барботажем 200,0 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия озono-кислородной смесью с заданной концентрацией озона. Скорость подачи медицинского кислорода из газового баллона в озонатор – 1 л/мин., время насыщения озонем физиологического раствора – 15 минут. Выбор концентрации медицинского озона и необходимое количество процедур был основан на методических рекомендациях по применению озонотерапии и результатах собственных исследований [6,7].

В сыворотке крови больных ХОБЛ определяли уро-

вень МДА, показатель АОА и рассчитывали коэффициент перекисидации по отношению показателей МДА к АОА. Уровень малонового диальдегида оценивали с помощью набора NWLSS™ (Northwest Life Science Specialties, USA). Общий антиоксидантный статус определяли колориметрическим методом (RANDOX, Великобритания). Исследование уровня МДА и показателя АОА проводилось до начала лечения и после каждой процедуры озонотерапии.

Проверку нормальности распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлялись в виде среднего значения (М), стандартной ошибки среднего (m). Критерий Стьюдента использовался после проверки соблюдения условия равенства дисперсий групп сравнения по критерию Левена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных ХОБЛ I группы (высокий уровень перекисидации) повышение МДА на 64,6% ($p<0,001$) на фоне угнетения АОА на 36% ($p<0,01$) сопровождалось ростом МДА/АОА в 2,6 раза ($p<0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы.

больных ХОБЛ с повышенным уровнем перекисидации позволило нормализовать его уровень за счет снижения содержания МДА и нормализации показателя АОА (табл. 1).

Во II группе больных ХОБЛ изначальный фон характеризовался снижением уровня МДА на 12% ($p<0,05$), возможно за счет катаболизма, и АОА – на 25% ($p<0,01$), повышением МДА/АОА на 21% ($p<0,05$). Полученные данные указывают на умеренно повышенный уровень перекисидации у больных этой группы. После применения озонотерапии исходно повышенный коэффициент МДА/АОА сохранялся таковым в течение всего курса лечения, при его снижении на 12% ($p<0,05$) до уровня контрольных показателей после проведения пятой процедуры. Нормализация МДА/АОА после пятой процедуры обусловлена повышением уровня АОА на 11% ($p<0,05$), который существенно не изменился относительно исходных значений после проведения первых четырех процедур и снижался после шестой ($p<0,05$), седьмой ($p<0,05$) и восьмой ($p<0,01$) инфузии. Проведение пяти процедур озонотерапии через день, путем внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в озono-кислородной газовой смеси 2000 мкг/л у больных ХОБЛ с умеренно повышенным уровнем перекисидации позволяет нивелировать дисбаланс в системе перекисидации за счет повышения общей АОА.

Таблица 1

Динамика показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных ХОБЛ при восстановительном лечении с использованием различных режимов дозирования медицинского озона

показатель	Группа	до лечения n=34	порядковый номер процедуры								контроль n=15
			1	2	3	4	5	6	7	8	
МДА, мкмоль/л	I	4,05±0,35 ***	4,54±0,37 ***	2,22±0,11 ***	1,74±0,10 ***	2,16±0,17 ***	1,57±0,14 ***	2,27±0,11 ***	2,26±0,13 ***	2,42±0,12 ***	2,46±0,13
	II	2,15±0,14 ***	3,40±0,51 ***	2,17±0,13 *	2,15±0,18 *	3,57±0,45 ***	2,20±0,41 *	2,01±0,18 *	1,76±0,12 **	2,11±0,17 *	2,46±0,13
АОА, ммоль/л	I	0,85±0,06 *	1,09±0,05 **	0,84±0,06 **	0,91±0,08 **	0,88±0,05 **	0,77±0,05 **	0,78±0,04 **	0,92±0,05 **	1,20±0,09 **	1,33±0,10
	II	0,99±0,11 **	1,08±0,17 **	0,94±0,03 **	0,98±0,11 **	0,95±0,11 **	1,10±0,17 **	0,82±0,05 **	0,79±0,05 **	0,88±0,10 **	1,33±0,10
МДА/АОА, у.е.	I	5,19±0,49 ***	4,24±0,37 ***	2,89±0,30 ***	1,98±0,11 ***	2,04±0,27 ***	2,11±0,22 ***	3,06±0,26 ***	2,60±0,24 ***	2,16±0,16 ***	1,98±0,18
	II	2,41±0,35 *	3,42±0,78 ***	2,28±0,13 *	2,30±0,20 *	4,02±0,66 ***	2,13±0,27 *	2,47±0,25 *	2,26±0,16 *	2,50±0,23 **	1,98±0,18

Примечание: I группа (n=16) – повышенный уровень перекисидации; II группа (n=18) – пониженный/нормальный уровень перекисидации; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с контролем; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ – статистическая значимость показателей при сравнении с фоном; n – количество проведенных исследований.

Применение озонотерапии в концентрации 600 мкг/л характеризовалось статистически значимым снижением исходно повышенного коэффициента перекисидации в течение всего курса лечения. Нормализация МДА/АОА произошла после проведения третьей, четвертой, пятой и восьмой процедур. Вместе с тем, несмотря на статистически значимое снижение уровня МДА относительно исходного уровня ($p<0,001$), после третьей, четвертой, пятой процедур, его нормализация не произошла. Показатель АОА оставался ниже контрольного уровня, существенно не изменяясь по отношению к исходным значениям. Проведение восьми процедур привело к значимому снижению исходного уровня МДА при повышении АОА до контроля. Следовательно, проведение восьми процедур озонотерапии через день путем внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона в озono-кислородной газовой смеси 600 мкг/л у

Таким образом, применение дифференцированного подхода к назначению режима дозирования и длительности курса озонотерапии, базирующегося на значении исходного уровня перекисидации, позволяет нормализовать баланс системы липоперекисидации и упростить алгоритм выбора лечебной тактики для врача.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

Работа поступила в редакцию: 22.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Гвозденко Т.А., Кытикова О.Ю., Иванов Е.М. Биоокислительные технологии в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – №41. – С.79-81.
- Журавлев А.А., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология. М., 2008. – 269 с.
- Иванов Е.М., Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д. Озонотерапия в гериатрии. – Владивосток, 2006. – 256 с.
- Краснова Ю.Н. Хроническая обструктивная болезнь

легких: вчера, сегодня, завтра: монография. – Иркутск, 2008. – 204 с.

5. Краснова Ю.Н., Дзизинский А.А., Гримайлова Е.В., Черняк Б.А. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. – 2006. – №1. – С.54-57.

6. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Новгородцев А.Д. Озонотерапия в реабилитации больных ХОБЛ старших возрастных групп: Медицинская технология. – Владивосток, 2014. – 14 с.

7. Медицинский озон в лечении акушерско-гинекологической патологии: Пособие для врачей. – Нижний Новгород, 2001. – 16 с.

8. Сазонтова Т.Г. Антиоксиданты и прооксиданты – две стороны одного целого // Профилактика Today. – 2008. – №3. – С.14-20.

9. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – №3. – С.15-36.

10. Bocci V. A new medical drug. – 2nd ed. – Italy, 2011. – XXI. – 315 p.

11. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative Stress in COPD. // Chest. – 2013. – Vol. 144. №1. – P.266-73.

12. Vijayan V.K. Chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res. – 2013. – Vol. 137. №2. – P.251-69.

REFERENCES

1. Gvozdenko T.A., Kytikova O.Yu., Novgorodcev A.D. Oxidation technologies in pulmonology. // Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. – 2011. – Vol. 41. – P.79-81. (in Russian)

2. Zhuravlev A.A., Zubkova S.M. Antioxidants. Free radical pathology. – Moscow, 2008. – 269 p. (in Russian)

3. Ivanov E.M., Kytikova O.Ju., Novgorodcev A.D. Ozone therapy in geriatrics. – Vladivostok: Izd-vo DVGU, 2006. – 256 p. (in Russian)

4. Krasnova Y.N. Chronic obstructive pulmonary disease: yesterday, today and tomorrow: a monograph. – Irkutsk, 2008. – 204 p. (in Russian)

5. Krasnova Y.N., Dzizinsky A.A., Grimaylova E.V., Chernyakh B.A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Prakticheskaya pulmonologiya. – 2006. – №1. – P.54-57. (in Russian)

6. Kytikova O.Ju., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Novgorodcev A.D. Ozone therapy in the rehabilitation of patients with COPD

in older age groups. – Vladivostok, 2014. – 14 p. (in Russian)

7. Medical ozone in the treatment of obstetric and gynecological pathology: A Manual for Physicians. – Nizhny Novgorod, 2001. – 16 p. (in Russian)

8. Sazontova T.G. Antioxidants and prooxidants – two sides of one whole // Profilaktika Today. – 2008. – №3. – P.14-20. (in Russian)

9. Chuchalin A.G. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Pul'monologiya. – 2014. – №3. – P.15-36. (in Russian)

10. Bocci V. A new medical drug. – 2nd ed. – Italy, 2011. – XXI. – 315 p.

11. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative Stress in COPD. // Chest. – 2013. – Vol. 144. №1. – P.266-73.

12. Vijayan V.K. Chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res. – 2013. – Vol. 137. №2. – P.251-69.

Информация об авторах:

Кытикова Оксана Юрьевна – врач-физиотерапевт, к.м.н.; Гвозденко Татьяна Александровна – директор института, д.м.н., 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г, Владивостокский филиал ДНЦ ФПЦ – НИИМКВЛ, Владивосток, тел. (4232) 345502; e-mail: vfdnz@mail.ru; Виткина Татьяна Исааковна – в.н.с., д.б.н.; Новгородцев Александр Дмитриевич – директор ООО «Клиника озонотерапии «ТриО», 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73б, тел. (4232) 409111.

Information About the Authors:

Kytikova Oksana Y. – physiotherapist, MD, PhD; Gvozdenko Tatyana Alexandrovna – Director of the Institute, MD, PhD, DSc, 690105, Vladivostok, Russkaya, 73g, Vladivostok branch FESC PPR – IMCRT, Vladivostok, tel. (4232) 345502; e-mail: vfdnz@mail.ru; Vitkina Tatyana Isaakovna – leading researcher, MD, PhD, DSc; Novgorodtsev Alexander Dmitrievich – director of “Ozone Therapy Clinic Trio”, 690105, Vladivostok, Russkaya, 73b, tel. (4232) 409111.

© ЛАВРУШИНА О.С., ГОРБУНОВ В. В., ЛУКЪЯНОВ С.А., МАККОВЕЕВА Е. И. – 2015

УДК 616.12:616.233-002:616.24-008.7

ЗНАЧЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, КОМОРБИДНОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Оксана Симоно Лаврушина¹, Владимир Владимирович Горбунов¹,
Сергей Анатольевич Лукьянов¹, Евгения Ивановна Маккавеева²

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. В.В. Горбунов; ²Краевой консультативно-диагностический центр, гл. врач – А.Э. Гаспарян, отделение функциональной диагностики, зав. – Н.П. Резанович)

Резюме. Статья посвящена изучению жирно-кислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с коморбидной патологией: хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, влиянию содержания жирных кислот на частоту обострений ХОБЛ. В ходе нашего исследования выявлена статистически значимая связь частых обострений ХОБЛ с пониженным уровнем пальмитиновой кислоты (C_{16:0}), пальмитолеиновой кислоты (C_{16:1}), гептадекановой (C_{17:0}), стеариновой (C_{18:0}), дигомо-γ-линоленовой (C_{20:3ω6}), арахидоновой кислоты (C_{20:4ω6}) в конденсате выдыхаемого воздуха. С другой стороны, увеличение уровня пальмитолеиновой (C_{16:1}) кислоты, характерно для частых обострений ХОБЛ, что является потенциально неблагоприятным фактором для пациента, как в плане частоты последующих обострений, тяжести обострений и летальности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, коморбидная патология, жирно-кислотный состав, конденсат выдыхаемого воздуха, частота обострений ХОБЛ.

VALUE OF FATTY ACID CONTENT IN EXHALED BREATH CONDENSATE IN FORECASTING EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMORBIDITY WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

O.S. Lavrushina¹, V.V. Gorbunov¹, S.A. Lukyanov¹, E.I. Makkoveeva²
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The paper given presents the investigation of fatty acid content in exhaled breath condensate in patients with comorbid pathology: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with ischemic heart disease (IHD). The purpose of investigation was determine the influence of fatty acids with the frequency of COPD exacerbations. We revealed statistically valuable correlation between COPD incidence and the decreased levels of the following acids in exhaled breath condensate: palmitic acid ($C_{16:0}$), palmitoleic acid ($C_{16:1}$), heptadecanoic acid ($C_{17:0}$), stearic acid ($C_{18:0}$), dihomo- γ -linolenic acid ($C_{20:3\omega6}$), arachidonic acid ($C_{20:4\omega6}$). The increase in palmitoleic acid ($C_{16:1}$) is a reliable predictor for frequent COPD exacerbations. It was an unfavorable factor for patients in the aspects of subsequent exacerbations, their severity, and lethal outcomes.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, comorbid pathology, fatty acid content, exhaled breath condensate, frequency of COPD exacerbations.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Многие исследования показали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ служит не дыхательная недостаточность, как принято считать, а коморбидные ей сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ИБС и хроническая сердечная недостаточность. У больных с ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [1,4,10].

В современной литературе сочетание ХОБЛ и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования ИБС при ХОБЛ как результата системного воспаления [1,5,8]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [3,6]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, а именно дисбаланс нитратов и нитритов, оксидативный стресс, нарушение жирно-кислотного состава [9,12], между тем природа отдельных данных взаимосвязей при коморбидном течение ХОБЛ и ИБС не детализирована.

Обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [10]. И чем больше обострений ХОБЛ было в текущем году, тем больше и тяжелее будут протекать обострения в следующем [11].

Использование культуральных методов диагностики для установления причин обострения ХОБЛ остается спорным из-за хронической колонизации микроорганизмами дыхательных путей у большинства пациентов ХОБЛ и не всегда уместны. Так, известно, что 50-70% всех обострений обусловлены инфекцией дыхательных путей, 10% развивается за счет атмосферных поллютантов, 20-40% эпизодов обострения приходится на сердечно-сосудистые события [12]. Традиционный маркер прогрессирования ХОБЛ – объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) – слабо коррелирует с симптомами болезни и не отражает эффекты внелегочных проявлений [2]. В настоящее время оценка биомаркеров, а именно исследование состава КВВ, стало новым неинвазивным инструментом ведения больных ХОБЛ. Поиск биологических маркеров, которые могут оценить различные аспекты ХОБЛ, такие как частоту обострения, прогноз болезни и ответ на терапию, были изучены во многих исследованиях [2,11], однако по мере накопления данных возникло много сложностей по их интерпретации, воспроизводимости и корреляции с другими параметрами ХОБЛ [7]. В связи с этим, дальнейшее изучение профиля биомаркеров, в частности, жирно-кислотного состава, является необходимым и важным для предсказания обострений заболевания,

поиска возможных взаимосвязей с ориентированными на пациента результатами.

Целью настоящего исследования явилось изучение связи уровня жирных кислот в составе конденсата выдыхаемого воздуха и частоты возникновения обострений у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС.

Материалы и методы

В настоящее исследование было включено 42 пациента, у которых был выставлен диагноз ХОБЛ средней степени тяжести (ОФВ1 \geq 50), кроме того коморбидной патологией являлась ИБС (стенокардия напряжения II-III функционального класса по NYHA). Все больные, были разделены на 2 группы: I группа с частыми обострениями ХОБЛ (более 2-х обострений за прошедший год), n=18, и группу с редкими обострениями (одно и без обострений), n=24. Средний возраст больных составил 60,6 \pm 8,4 и 62,7 \pm 7,2 лет соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов

	Группа I (n=18)	Группа II (n=24)	Группа сравнения (n=20)
Пол	12 муж, 6 жен	17 муж, 5 жен	15 муж, 5 жен
Возраст, лет	60,6 \pm 8,4	62,7 \pm 7,2	59,4 \pm 6,3
NYHA II	13	22	
NYHA III	5	2	-
ОФВ1	52,4 \pm 6,3	67,3 \pm 9,5	87,2 \pm 11,2

Группа сравнения была представлена 20 относительно здоровыми лицами, соответствующими по возрасту и полу. Всем пациентам проводились общеклинические лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, а также такие инструментальные исследования, как спирометрия, пульсоксиметрия, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование сердца, рентгенография органов грудной клетки. Обследованию пациентов соответствовало этическое стандарт 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. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Также получено положительное решение локального этического комитета.

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха проводился в плановом порядке на базе Краевого консультативно-диагностического центра г. Читы за период 2012-2014 гг. Исследование проводилось вне обострения заболевания, на фоне приема бронходилататоров короткого действия (фенотерол+ипратропия бромид). Частота обострений ХОБЛ у обследованных больных в анамнезе составила 1,52 \pm 0,98 за последний год.

Конденсат альвеолярной влаги собирали по методу Г.И. Сидоренко и соавт. [4].

Экстракцию липидов из конденсата выдыхаемого воздуха проводили методом J. Folch и соавт. (1957) смесью хлороформ:метанол = 2:1. Все используемые в препаративных и аналитических целях растворители

Таблица 2

Содержание жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с различной частотой обострения ХОБЛ

Жирная кислота	I группа (с частыми обострениями), n=18	II группа (с редкими обострениями), n=24	p
	Показатель	Me [25й; 75й]	
C14:0	3,52 [3,02; 3,8]	3,20 [2,83; 3,42]	0,1073
C15:0	2,1 [1,58; 2,85]	1,83 [1,03; 2,09]	0,7894
C16:0*	26,9 [26,34; 28,3]	27,5 [26,29; 29]	0,0071
C16:1*	5,61 [4,1; 6,12]	5,4 [5,01; 6,49]	0,0003
C17:0*	2,3 [2,06; 2,6]	2,08 [1,82; 2,52]	0,0211
C17:01	1,39 [1,28; 1,58]	1,25 [1,12; 1,33]	0,9347
C18:0*	17,78 [17,04; 18,1]	17,9 [16,5; 18,4]	0,0041
C18:1	16,4 [15,5; 17]	16,7 [15,5; 17,2]	0,7120
C18:2ω6	6,8 [5,84; 7,4]	6,79 [6,16; 8,48]	0,6256
C18:3ω3	5,5 [4,7; 5,9]	5,1 [4,56; 5,49]	0,7845
C18:3ω6	2,3 [1,86; 2,78]	2,16 [1,78; 2,28]	1,2171
C20:0	2,64 [2,37; 2,8]	2,4 [2,15; 2,55]	0,0915
C20:3ω6*	1,48 [0,77; 1,8]	1,66 [0,98; 2,67]	0,0433
C20:4ω6*	5,31 [4,67; 5,55]	5,61 [4,95; 6,07]	0,00002

Примечания: *статистически значимое отличие от показателей других жирных кислот.

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее важным прогностическим фактором обострений ХОБЛ был уровень арахидоновой кислоты. Кроме того, независимым значением в прогнозировании частоты обострений ХОБЛ играют роль снижение уровня насыщенных жирных кислот,

Таблица 3

Многофакторная регрессионная модель частоты обострений ХОБЛ при сочетанной патологии

Жирная кислота	β	Std.Err.off β	p
C20:4ω6*	-0,50±0,09	0,09	0,00002
C18:0	-0,39±0,12	0,123	0,004
C20:3ω6	-0,22±0,10	0,10	0,043
C17:0	-0,24±0,09	0,010	0,021
C16:1	0,44±0,10	0,104	0,0003
C16:0	-0,36±0,12	0,121	0,007

Примечание: β - регрессионный коэффициент.

Так, у здоровых людей преобладающими кислотами в экспирате являются пальмитиновая, стеариновая и олеиновая, на долю которых приходится почти 64% [5]. Статистически значимое влияние снижения дигомо- γ -линоленовой кислоты на частоту обострения ХОБЛ ранее в литературных данных не упоминалось.

Таким образом, у больных с частыми обострениями ХОБЛ на фоне ИБС имеет место синдром нарушения утилизации насыщенных жирных кислот и ряда полиненасыщенных жирных кислот, приводя к их дисбалансу, что является потенциально неблагоприятным фактором для больного, в плане частоты последующих обострений.

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: 16.02.2015 г.

содержали в качестве антиоксиданта 0,05% 2,[6]-дигрет-бутил-п-крезол («Sigma», USA). Липидный экстракт отмывали путём добавления 0,73% водного раствора хлорида натрия в объёме, равном 0,2 от объёма липидного экстракта. Пробу энергично перемешивали и затем подвергали расслоению путем отстаивания. После отстаивания система разделялась на две фазы без образования промежуточного слоя. Верхнюю водно-метанольную фазу тщательно декантировали вакуумным отсосом. Растворитель удаляли в вакууме на роторном испарителе с температурой водной бани 40-45°C. После упаривания аликвоту липидов растворяли в 0,6 мл хлороформа, которую затем использовали для изучения жирнокислотного спектра липидов.

Метилвые эфиры жирных кислот получали методом W. Onkenhout и соавт. (1995). Анализ проводили на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. В работе использовалась капиллярная колонка 0,35×50 м FFAP (USA). Для калибровки прибора применялся стандарт смеси жирных кислот (Supelco, США). Идентификацию и расчет осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса «Analitika». Изучали C_{14:0} – миристиновую, C_{15:0} – пентадекановую, C_{16:0} – пальмитиновую, C_{16:1} – пальмитолеиновую, C_{17:0} – гептадекановую, C_{17:1} – гептадеценовую, C_{18:0} – стеариновую, C_{18:1} – олеиновую, C_{18:2ω6} – линолеовую, C_{18:3ω3} – α -линоленовую, C_{18:3ω6} – γ -линоленовую, C20:0 – арахидоновую, C20:3ω6 – дигомо- γ -линоленовую, C20:4ω6 – арахидоновую кислоты. Единицы измерения жирных кислот – %.

При исследовании перечисленных показателей использовали: газовый хроматограф «Кристалл-2000М» с программно-аппаратным комплексом «Analitika»; центрифуги ELMi CM-6, CM-50; ультразвуковую баню «BRANSON 1510»; бани; термостат TM-80; аппарат для встряхивания Vortex-2; наборы для тонкослойной хроматографии; сушижаровой шкаф; электронные весы фирмы «Sartorius»; вытяжной шкаф; дозаторы переменного объёма («Labsystem», Финляндия).

При статистическом анализе данных применялся пакет программ STATISTICA 6.0. Абсолютные величины представлялись в виде медианы (Me), а также рассчитывали 25й и 75й перцентили. В случае ненормального распределения значений использовался U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверки гипотез принимался равным $p < 0,05$. Независимый характер связи изученных факторов с частотой обострений было оценено в многофакторной регрессионной модели.

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство больных (66,7%) в основной группе составили мужчины среднего возраста с высокой распространенностью основного фактора риска развития ХОБЛ и ИБС: курили из них 73,8% больных.

В ходе нашего исследования выявлено значимое снижение уровня пальмитиновой кислоты (C_{16:0}), пальмитолеиновой кислоты (C_{16:1}), гептадекановой (C_{17:0}), стеариновой (C_{18:0}), дигомо- γ -линоленовой (C_{20:3ω6}), арахидоновой кислоты (C_{20:4ω6}) в конденсате выдыхаемого воздуха у больных, имеющих частые обострения ХОБЛ. С другой стороны, увеличение уровня пальмитолеиновой (C_{16:1}) кислоты характерно для частых обострений ХОБЛ (данные представлены в табл. 2), что является потенциально неблагоприятным фактором для больного, в плане частоты последующих обострений. Уровень таких жирных кислот, как миристиновая, пентадекановая, гептадеценовая, олеино-линоленовая, линоленовая, арахидоновая, в сравниваемых группах значимо не отличался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – №2. – С.104-112.
2. Баймаканова Г.Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – С.75-105.
3. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. – 2008. – №3. – С.20-23.
4. Киняйкин М.Ф. Влияние гипоксемии и коморбидности кардиоваскулярной патологии на качество жизни и некоторые клинико-функциональные показатели у больных с ХОБЛ // Пульмонология. – 2011. – №4. – С.54-57.
5. Климанов И.А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры выдыхаемого воздуха при патологиях респираторного тракта // Пульмонология. – 2009. – №2. – С.113-119.
6. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика прогнозирование и лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – Благовещенск, 2012. – С.125-130.
7. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый способ исследования функций легких) // Терапевтический архив. – 1980. – №3. – С.65-68.
8. Хышиктыев Б.С., Колесникова Л.И. Неинвазивная диагностика патологических состояний человека по выдыхаемому воздуху. – Иркутск, 1999. – С.46-81.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – №2. – С.5-15.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLDI/WHO. Updated 2008.
11. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J., et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P.347-360.
12. Dweik R.A., Amman A. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing // J. Breath Res. – 2008. – №2. – P.167-172.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease // Pulmonology. – 2007. – №2. – P.104-112. (in Russian)
2. Baymakanova G.E. Exacerbation of COPD: diagnostic and prognostic value of biological markers: Thesis DSc. – Moscow, 2012. – P.75-105. (in Russian)
3. Caroli N.A., Orlova E.E., Markova A.V. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Therapeuteskiy arkhiv. – 2008. – №3. – P.20-23. (in Russian)
4. Kinyaykin M.F. Effect of hypoxemia and comorbidity cardiovascular pathology on quality of life and some clinical and functional parameters in patients with COPD // Pulmonology. – 2011. – № 4. – P.54-57. (in Russian)
5. Klimanov I.A. Mechanisms of formation of exhaled breath condensate and exhaled breath markers in pathologies of the respiratory tract // Pulmonology. – 2009. – №2. – P.113-119. (in Russian)
6. Pavlenko V.I. Chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease: clinical and functional characteristics of the course, diagnosis and prediction of treatment: Thesis DSc. – Blagoveshchensk, 2012. – P.125-130. (in Russian)
7. Sidorenko G.I., Zborowski E.I., Levina D.I. Surface-active properties of exhaled breath condensate (a new way to study the functions of the lungs) // Therapeuteskiy arkhiv. – 1980. – №3. – P.65-68. (in Russian)
8. Hyshtyuev B.S., Kolesnikova L.I. Noninvasive diagnosis of pathological conditions on human exhaled air. – Irkutsk, 1999. – P. 46-81. (in Russian)
9. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities // Pulmonology. – 2008. – №2. – P.5-15. (in Russian)
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLDI/WHO. Updated 2008.
11. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J., et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P.347-360.
12. Dweik R.A., Amman A. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing // J. Breath Res. – 2008. – №2. – P.167-172.

Информация об авторах:

Лаврушина Оксана Симоно – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней; Горбунов Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЧГМА; 672006 Чита, ул. Горбунова, 11, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита 2 ОАО РЖД»; тел. 8(3022) 24-37-48, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru;
Лукьянов Сергей Анатольевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЧГМА, к.м.н.;
Маккаева Евгения Сергеевна – врач функциональной диагностики.

Information About the Authors:

Lavrushina Oksana – post-graduate student of Department of internal medicine propaedeutics; Gorbunov Vladimir Vladimirovich – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of internal medicine propaedeutics, 672006, Russia, Chita, Gorbunova str., 11, Road Clinical Hospital Chita-2 Russian Railways, tel. (3022) 243748, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru; Sergey Lukyanov – MD, PhD, assistant of the Department of internal medicine propaedeutics Chita State Medical Academy;
Makkaveeva Eugene – doctor of functional diagnostics.

© ЗИМНИЦКАЯ О.В., ПЕТРОВА М.М., КАСКАЕВА Д.С. – 2015
УДК 616.12-008.334-06:616.12-008.331.1

ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ольга Викторовна Зимницкая, Марина Михайловна Петрова, Дарья Сергеевна Каскаева
(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., профессор И.П. Артюхов, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова)

Резюме. С целью установления связи показателей артериальной ригидности у пациентов с гипертонической болезнью с показателями электрокардиографии, биохимического анализа крови, липидного спектра обследовано 27 пациентов с гипертонической болезнью. Использованы методы непрямой артериографии, электрокардиографии и лабораторный метод. Зарегистрирована умеренная положительная корреляция между скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) и высотой зубца R в aVL у женщин, между СРПВ и показателями центральной и

периферической гемодинамики у мужчин. Установлено, что СРПВ и индекс аугментации являются независимыми показателями артериальной ригидности. У большинства пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии отмечается повышенная артериальная ригидность. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязи СРПВ с высотой зубца R в различных отведениях.

Ключевые слова: артериальная ригидность, гипертоническая болезнь, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, центральное пульсовое артериальное давление, центральное систолическое артериальное давление.

INDICES OF ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

O.V. Zimnitskaya, M.M. Petrova, D.S. Kaskaeva

(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Russia)

Summary. We examined 27 hypertensive patients for the purpose of establishing a relationship of arterial stiffness indicators in patients with essential hypertension with indicators of electrocardiography, biochemical blood analysis with determination of lipid profile. Methods of indirect arteriography, electrocardiography and laboratory method were used. Are registered moderate positive correlation between the pulse wave velocity (PWV) and the height of the R-wave in aVL in women, between PWV and indicators of Central and peripheral hemodynamics in men. Are founded that PWV and the augmentation index are independent parameters of arterial stiffness. There is increased arterial stiffness in most of patients with EH II-III stage. In the future is required study of the relation between PWV and height of the R-wave in different leads.

Key words: arterial stiffness, essential hypertension, pulse wave velocity, augmentation index, central pulse blood pressure, central systolic blood pressure.

Распространенность артериальной гипертензии в России составляет около 40% взрослого населения, у 90-95% причиной повышенного АД является гипертоническая болезнь (ГБ), и только у 5-10% – вторичная гипертензия [7]. Тяжелыми последствиями ГБ являются инфаркт миокарда, инсульт, тяжелая сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность [5]. Во многом именно состояние сосудистой стенки определяет развитие ГБ. Податливость сосудов – способность изменять объем сосуда в ответ на изменение давления в сосудах [1]. Противоположным этому свойству является артериальная ригидность (жесткость). Артериальная ригидность (АР) – нарушение эластичности стенки сосуда. Повышение АР свидетельствует о поражении сосудистой стенки [1,3]. По Европейским рекомендациям 2013 года повышенная АР является признаком поражения органов-мишеней [6]. Показатели АР делятся на прямые и непрямые. Прямым показателем АР является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Непрямыми показателями АР являются центральное систолическое артериальное давление и индекс аугментации [3]. По рекомендациям Европейского общества кардиологов за 2013 год в норме СРПВ должна быть меньше 10 м/с [6]. Центральное систолическое артериальное давление (цСАД) – систолическое давление в аорте. В норме центральное САД ниже, чем периферическое САД (пСАД). При ГБ снижается эластичность центральных артерий, что приводит к повышению цСАД и снижению различий между центральным и периферическим САД [3,4]. Индекс аугментации (ИА) – не прямой показатель АР, определяемый как разница между вторым (P2) и первым (P1) систолическими пиками, выраженная в процентах по отношению к центральному пульсовому артериальному давлению (цПАД) [3].

Выделяют брахиальный ИА и аортальный ИА. Брахиальный ИА (Aix brachial) – индекс аугментации в плечевой артерии. Аортальный ИА (ИАао, Aix aortic) – ИА в аорте. Центральное артериальное пульсовое давление (цПАД) – это пульсовое артериальное давление в аорте [3].

Цель работы: изучение показателей артериальной ригидности у пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии и установление связи с показателями электрокардиографии и лабораторными показателями.

Материалы и методы

Было обследовано 27 человек с ГБ II-III стадии в воз-

расте от 44 до 71 года. Из обследования были исключены пациенты с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, заболеваниями почек, эндокринной патологией. Всеми обследуемыми было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов была исключена вторичная артериальная гипертензия на основании анамнеза, физикального осмотра, проведения измерения АД на верхних и нижних конечностях, УЗИ почек и надпочечников, дуплексное сканирование с цветным доплеросканированием сосудов почек.

Среди обследуемых было 14 (51,9%) мужчин и 13 (48,1%) женщин. Более половины обследуемых (63%) имели ИБС, 37% перенесли острый инфаркт миокарда, 22,2% – прошли эндопротезирование коронарных артерий, 7,4% пациентам было проведено аортокоронарное шунтирование, 14,8% обследуемых имели острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. На момент обследования пациенты были некурящие: 48,1% не курили никогда, 51,9% пациентов бросили курить до начала обследования. Пациенты прошли обследование, включающее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, ЭКГ, эхокардиографию, биохимический анализ крови. Все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с ГБ II стадии (29,6%) и пациенты с ГБ III стадии (70,4%).

Средний возраст обследованных пациентов с ГБ II стадии составил 58,5 [54,00; 62,75] лет, в группе пациентов с ГБ III стадии – 61 [57; 64]. Стаж ГБ в группе пациентов с ГБ II составил 10 [5; 15] лет, в группе с ГБ III – 12 [5; 22] лет.

Всем пациентам была проведена не прямая артериография с использованием артериографа TensioClinic (рис. 1) с программным обеспечением TensioMed

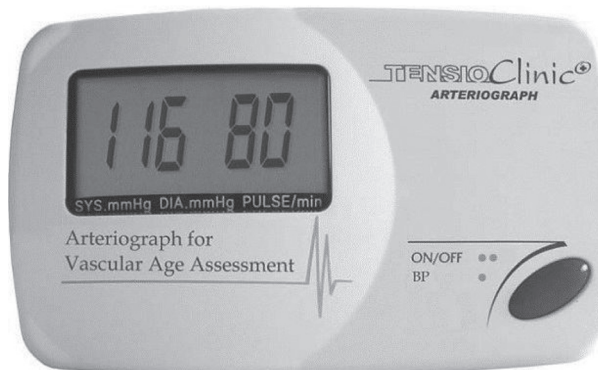


Рис. 1. Артериограф TensioClinic.

(Венгрия). Артериограф является осциллометрическим прибором, принцип действия которого основан на супрасистолическом методе регистрации сфигмограмм. Анализ пульсовой волны выполняли с помощью компьютерной программы TensioMed.

Таблица 1
Оценка СРПВ [2]

Значение СРПВ, м/с	Оценка
<7	Оптимальная
7-10	Нормальная
10-12	Повышенная
> 12	Патологическая

С помощью артериографа были измерены САД, ДАД и ПАД на плечевой артерии, цСАД, цПАД, ИА на плечевой артерии (AIx br, IA брах.) и в аорте (AIx ao, IAao). Оценка СРПВ проводилась с учетом данных Е.В. Клинковой (2010) (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 17 с помощью методов непараметрической статистики. Количественные данные представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го квартилей (Me [25;75]). Проведено сравнение двух независимых групп пациентов (пациенты с ГБ II и с ГБ III стадии) по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели центральной и периферической гемодинамики, показатели артериальной ригидности (СРПВ, ИА) у пациентов с ГБ II стадии и пациентов с ГБ III стадии отражены в таблице 2. По рекоменда-

Таблица 2
Сравнение двух независимых групп по критерию Манна-Уитни

Параметр	ГБ II стадии (n=8)	ГБ III стадии (n=19)	p
СРПВ, м/с	11,35 [7,79; 12,24]	11,25 [9,88; 12,71]	0,524
ИАao, %	29,43 [20,39; 40,26]	39,24 [32,69; 44,12]	0,056
ИА брахиальный, %	-7,40 [-28,73; 18,14]	15,74 [0,30; 27,24]	0,056
пПАД, мм рт.ст.	48,50 [40, 25; 58,75]	57,00 [48,00; 65,00]	0,202
цПАД, мм рт.ст.	47,59 [34,28; 65,16]	61,45 [48,43; 70,15]	0,111
пСАД, мм рт.ст.	124,00 [114,75; 148,75]	145,00 [125,00; 155,00]	0,137
цСАД, мм рт.ст.	117,09 [108, 37; 155,29]	147,04 [128,10; 162,75]	0,071

ям ЕОК пульсовое артериальное давление на плечевой артерии (периферическое ПАД), равное 60 мм рт.ст. и более, является признаком бессимптомного поражения органов-мишеней. В группе пациентов с ГБ II стадии повышенное периферическое ПАД наблюдалось у 12,5% пациентов, в группе пациентов с ГБ III стадии – у 36,8% пациентов.

В исследовании The Strong Heart substudy, в кото-

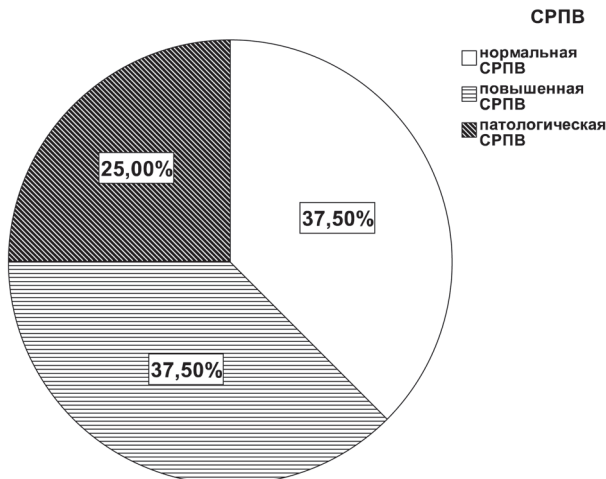


Рис. 2. Процентное соотношение пациентов с ГБ II с нормальной, повышенной и патологической СРПВ.

ром наблюдали 2403 пациентов с артериальной гипертензией на протяжении около 5 лет, было установлено, что цСАД в большей степени влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень САД на плечевой артерии [8].

Оценка СРПВ проводилась с учетом данных Е.В. Клинковой (табл. 1). На рисунке 2 показано процентное соотношение пациентов с ГБ II стадии с нормальной, повышенной и патологической СРПВ. На рисунке 3 показано соотношение пациентов с ГБ III стадии с нормальной, повышенной и патологической СРПВ. Повышенная и патологическая СРПВ свидетельствует о повышенной АР. Повышенная АР отмечалась у 62,5% пациентов с ГБ II и у 73,7% пациентов с ГБ III.

Проведено сравнение двух независимых групп пациентов (пациенты с ГБ II и с ГБ III стадиями) по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистически

Таблица 3

Корреляционный анализ показателей АР и показателей центральной и периферической гемодинамики у мужчин (n=14)

Параметр	СРПВ		ИА брахиальный		ИАao	
	r	p	r	p	r	p
ИА брахиальный	0,490	0,075	1,000	0,000	1,000	0,000
ИАao	0,490	0,075	1,000	0,000	1,000	0,000
пПАД	0,553	0,040	0,751	0,002	0,751	0,002
цПАД	0,626	0,017	0,881	0,000	0,881	0,000
пСАД	0,648	0,012	0,754	0,002	0,754	0,002
цСАД	0,644	0,013	0,829	0,000	0,829	0,000

Примечание. Выделены значимые корреляции (r).

значимыми считались различия при $p < 0,05$. Не установлено значимых корреляций между группой пациентов с ГБ II стадии и группой пациентов с ГБ III стадии.

Проведен корреляционный анализ показателей АР (СРПВ, ИАao, ИА брахиальный) с данными центральной и периферической гемодинамики (табл. 3, 4), показателями ЭКГ и биохимического анализа крови с учетом липидного спектра (табл. 5, 6) у мужчин и женщин.

Между ИАao и ИА брахиальным выявлена функциональная связь. Не установлено значимой корреляции между СРПВ и ИАao, между СРПВ и ИА брахиальным. Значит, СРПВ и ИА (аортальный и брахиальный) являются независимыми показателями артериальной ригидности.

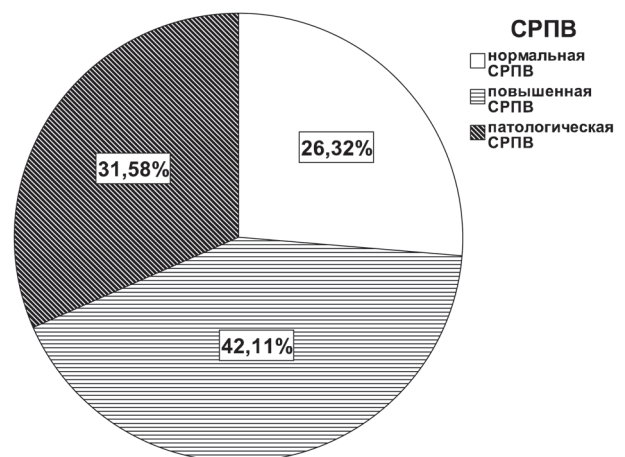


Рис. 3. Процентное соотношение пациентов с ГБ III с нормальной, повышенной и патологической СРПВ.

У мужчин выявлена умеренная положительная корреляция между СРПВ и показателями центральной (цПАД, цСАД) и периферической (пПАД, пСАД) гемодинамики. У женщин не установлено значимой корреляции между СРПВ и показателями центральной и периферической гемодинамики. У мужчин выявлена силь-

Таблица 4
Корреляционный анализ показателей АР и показателей центральной и периферической гемодинамики у женщин (n=13)

Параметр	СРПВ		ИА брахиальный		ИАао	
	r	p	r	p	r	p
ИА брахиальный	-0,297	0,325	1,000	0,000	1,000	0,000
ИАао	-0,297	0,325	1,000	0,000	1,000	0,000
пПАД	0,055	0,859	-0,236	0,437	-0,236	0,437
цПАД	0,126	0,681	-0,071	0,817	-0,071	0,817
пСАД	0,330	0,271	-0,154	0,616	-0,154	0,616
цСАД	0,346	0,247	-0,082	0,789	-0,082	0,789

Примечание. Выделены значимые корреляции (r).

ная положительная корреляция между ИАао и показателями центральной (цПАД, цСАД) и периферической гемодинамики (пПАД, пСАД); между ИА брахиальным и показателями центральной и периферической гемодинамики. Таким образом, у мужчин по ПАД и САД на плечевой артерии можно судить о повышении ИАао и ИА брахиального. У женщин не установлено значимой корреляции между ИАао и показателями центральной и периферической гемодинамики, между ИА брахиальным и показателями центральной и периферической гемодинамики.

У женщин выявлена умеренная положительная корреляция между СРПВ и высотой зубца R в отведении aVL. Чем выше зубец R в отведении aVL, тем выше СРПВ у женщин. У женщин не установлено значимой корреляции между СРПВ и высотой зубца R в отведениях aVR и aVF. У мужчин не выявлено значимой корреляции между СРПВ и высотой зубца R в усиленных отведениях от конечностей (aVL, aVR, aVF). У женщин выявлена умеренная положительная корреляция между СРПВ и коэффициентом атерогенности. Корреляции

Таблица 5
Корреляционный анализ показателей АР и показателей ЭКГ, лабораторных показателей у мужчин (n=14)

Параметр	СРПВ		ИА брахиальный		ИАао	
	r	p	r	p	r	p
Высота R в aVL	0,179	0,867	0,516	0,059	0,516	0,059
Высота R в aVR	-0,162	0,580	0,246	0,397	0,246	0,397
Высота R в aVF	-0,049	0,867	-0,157	0,593	-0,157	0,593
Общий белок	-0,302	0,316	-0,209	0,494	-0,209	0,494
Мочевина	0,165	0,590	0,022	0,943	0,022	0,943
Креатинин	0,309	0,304	-0,059	0,849	-0,059	0,849
АЛТ	0,264	0,383	-0,217	0,476	-0,217	0,476
АСТ	-0,363	0,223	0,000	1	0,000	1
ОХС	0,468	0,091	0,240	0,409	0,240	0,409
ХС ЛПНП	0,299	0,299	0,238	0,413	0,238	0,413
ХС ЛПВП	0,180	0,537	-0,029	0,923	-0,029	0,923
ТГ	0,402	0,154	-0,108	0,714	-0,108	0,714
Коэффициент атерогенности	0,231	0,427	0,103	0,725	0,103	0,725

СРПВ с остальными показателями липидного спектра у женщин не установлено. У мужчин не выявлено значи-

мых корреляций между СРПВ и показателями липидного спектра. У мужчин и женщин не выявлено значимой корреляции между показателями АР (СРПВ, ИАао, ИА брахиальный) и показателями биохимического анализа крови.

Таким образом, у большинства пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии отмечается повышенная артериальная ригидность. Отсутствие корреляции между скоростью распространения пульсовой волны и индексом аугментации свидетельствует о том, что СРПВ и индекс аугментации являются независимыми показателями артериальной ригидности. У мужчин выявлена сильная положительная корреляция показате-

Таблица 6
Корреляционный анализ показателей АР и показателей ЭКГ, лабораторных показателей у женщин (n=13)

Параметр	СРПВ		ИА брахиальный		ИАао	
	r	p	r	p	r	p
Высота R в aVL	0,678*	0,011	-0,266	0,381	-0,266	0,381
Высота R в aVR	-0,057	0,853	-0,285	0,345	-0,285	0,345
Высота R в aVF	-0,524	0,066	0,169	0,580	0,169	0,580
Общий белок	0,319	0,289	-0,225	0,459	-0,225	0,459
Мочевина	0,223	0,464	0,069	0,823	0,069	0,823
Креатинин	0,88	0,775	-0,163	0,596	-0,163	0,596
АЛТ	0,247	0,415	-0,165	0,590	-0,165	0,590
АСТ	0,324	0,280	-0,038	0,901	-0,038	0,901
ОХС	-0,104	0,734	0,038	0,901	0,038	0,901
ХС ЛПНП	0,016	0,957	0,137	0,655	0,137	0,655
ХС ЛПВП	-0,357	0,231	0,396	0,181	0,396	0,181
ТГ	0,223	0,464	-0,462	0,112	-0,462	0,112
Коэффициент атерогенности	0,555	0,049	-0,335	0,263	-0,335	0,263

Примечание. Выделены значимые корреляции (r).

лей центральной и периферической гемодинамики с ИА (брахиальным и аортальным) и умеренная положительная корреляция показателей центральной и периферической гемодинамики с СРПВ. У женщин выявлена умеренная положительная корреляция между СРПВ и коэффициентом атерогенности и между СРПВ и высотой зубца R в aVL. Этот интересный факт требует дальнейшего изучения взаимосвязи СРПВ с высотой зубца R в различных отведениях.

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: 14.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоркина Н.В., Горбунов В.М., Абирова Э.С. Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5. №5. – С.67-72.
- Климова Е.В., Оттева Э.Н., Гарбузова О.Г. и др. Оценка параметров артериальной ригидности у больных подагрой и артериальной гипертензией // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №6. – С. 40-45.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. – М.: Бионика Медиа, 2013. – 272 с.
- Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. №2. – С.134-143.
- Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли. – Пер. с англ. – 3-е изд., испр. и перераб. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 672 с.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №1. – С.7-94.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. №1. – С.3-30.
- Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., et al. Central pressure more strongly relates vascular disease and outcomes than brachial pressure: the Strong Heart Study // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. №1. – P.197-203.

REFERENCES

1. Egorkina N.V., Gorbunov V.M., Abirova E.S. The influence of different groups of antihypertensive drugs on indices of arterial stiffness in patients with arterial hypertension // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. – 2009. – Vol. 5. №5. – P.67-72 (in Russian)
2. Klinkova E.V., Otteva E.N., Garbuzova O.G., et al. Estimation of arterial stiffness parameters in patients with gout and hypertension // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. – 2010. – №6. – P.40-45 (in Russian)
3. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Arterial hypertension in the XXI century: achievements, problems, prospects. – Moscow: Bionika Media, 2013. – 272 p. (in Russian)
4. Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods for determining vascular stiffness // *Arterial'naya gipertenziya*. – 2010. – Vol. 16. №2. – P.134-143 (in Russian)
5. Pathophysiology of heart disease / Ed. Leonard S. Lilly; translation from English. – the third edition corrected and revised. – M.: BINOM. Knowledge laboratory, 2010. – 672 p.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension ESH/ESC 2013 // *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. – 2014. – №1. – P.7-94.
7. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension // *Kardiologicheskii vestnik*. – 2015. – Vol.10. №1. – P.3-30 (in Russian)
8. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., et al. Central pressure more strongly relates vascular disease and outcomes than brachial pressure: the Strong Heart Study // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. №1. – P.197-203.

Информация об авторах:

Зимницкая Ольга Викторовна – аспирант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом последипломного образования, e-mail: zvezda_5786@mail.ru; Петрова Марина Михайловна – проректор по научной работе, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом последипломного образования, д.м.н., профессор, 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; Каскаева Дарья Сергеевна – руководитель отделения общей врачебной практики, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом последипломного образования.

Information About the Authors:

Zimnitskaya Olga V. – postgraduate student of the Department of polyclinic therapy and family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education, e-mail: zvezda_5786@mail.ru; Petrova Marina M. – Vice-Rector on scientific work, head of the Department of polyclinic therapy and family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education, MD, PhD, DSc, Professor, 660022, Russia, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka str., 1; Kaskaeva Daria S. – head of the Department of General practice, MD, PhD, associate Professor in the Department of outpatient therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education.

© ТРОФИМЕНКО И.Н., АЛЕЙНИКОВА С.М., ПОНОМАРЕВА О.А., МИРОНОВА И.В. – 2015
УДК 616.24-036.12-02:616.233-092

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ

Ирина Николаевна Трофименко¹, Софья Михайловна Алейникова²,
Оксана Анатольевна Пономарева², Ирина Витальевна Миронова²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, зав. – д.м.н., проф. Б.А. Черняк;

²Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский» ОАО «РЖД», гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева)

Резюме. Целью исследования явилось сравнительное изучение клинико-функциональных особенностей у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности. У 139 амбулаторных больных ХОБЛ средней степени тяжести проанализированы показатели клинико-функционального статуса. Пациенты стратифицированы на 2 группы: 1-я группа (n=95) – положительный тест (PD₂₀ ≤ 0,47 мг), 2-я группа (n=44) – отрицательный тест (PD₂₀ > 0,47 мг). Респираторные симптомы больных 1-й группы характеризовались большей степенью выраженности. Выявлена взаимосвязь степени одышки с уровнем бронхиальной реактивности: OR=9,6 (2,1-10,2). Частота обострений в группе больных с БГР была в 1,5 раза выше. При этом, показатели ОФВ₁ были сопоставимы в обеих группах больных. Таким образом, БГР является фактором, существенно модифицирующим течение ХОБЛ и повышающим степень ее тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная гиперреактивность, одышка.

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS WITH BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS

I.N. Trofimenko¹, S.M. Aleinikova², O.A. Ponomareva², I.V. Mironova²

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Non-governmental Institution of Healthcare «Railroad Clinical Hospital at Irkutsk-Passazhirskiy Station of "RZhd" JSC», Russia)

Summary. The aim of the study was to compare clinical-functional features in COPD depending on bronchial hyperresponsiveness level. Clinical-functional status at 139 moderate severe COPD patients were analyzed depending on the result of methacholine challenge. By results of the methacholine challenge patients were divided into two groups: the 1-st positive test (PD₂₀ < 0,471 mg) and the 2-nd negative (PD₂₀ > 0,471). Bronchial hyperresponsiveness was revealed at 95 of 139 (68,3%) patients. The intensity of respiratory symptoms was higher in the 1-st group patients. Bronchial hyperresponsiveness contributes to formation of severe dyspnea in COPD (OR=9,6 (2,1-10,2)). The frequency of COPD exacerbation in patients with BHR was 1,5 times higher. However no significant differences were found for FEV₁. Thus, COPD with bronchial hyperresponsiveness promotes more severe current of disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial hyperresponsiveness, dyspnea.

Современное представление о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) свидетельствует о сложном по своей патофизиологии и морфологии заболевании и поэтому многообразном по своим клиническим и функциональным проявлениям [5,11,15]. Длительное время для диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ, а также определения объема терапии использовался объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) после бронходилататора. Вместе с тем, данные многочисленных исследований последних лет показывают, что классификация ХОБЛ, основанная на оценке степени тяжести бронхиальной обструкции по параметру ОФВ₁, не отражает всего многообразия патогенетических механизмов, гетерогенности клинико-функциональных и терапевтических особенностей, а также темпов прогрессирования и прогноза заболевания [2,3,7,17].

Все вышеизложенное послужило основой для формирования новой концепции, согласно которой ХОБЛ рассматривается не только как патогенетически многокомпонентное заболевание, но и характеризующееся фенотипической гетерогенностью [8,9]. Фенотип, применительно к ХОБЛ, определяется экспертами как характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами, связанные с клинически значимыми проявлениями (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) [14]. Одним из функциональных фенотипических маркеров ХОБЛ является бронхиальная гиперреактивность (БГР) [8,14]. В ряде исследований показано, что БГР является неблагоприятным прогностическим фактором, существенно модифицирующим течение ХОБЛ. В частности, у больных с данным фенотипом заболевания отмечается больший темп снижения легочной функции [6], отражающий скорость прогрессирования ХОБЛ, неблагоприятный прогноз и повышенная летальность по сравнению с пациентами без гиперреактивности бронхов [16,18].

Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение клинико-функциональных особенностей у больных ХОБЛ в зависимости от уровня бронхиальной реактивности.

Материалы и методы

В исследование были включены 139 амбулаторных больных ХОБЛ средней степени тяжести в возрасте 41-80 лет (в среднем 57,7±6,8 лет, М±SD), из которых было 119 мужчин и 20 женщин. Диагностика ХОБЛ, включая оценку степени тяжести, осуществлялась на основании критериев GOLD [10]. Все пациенты, в том числе и экс-курильщики, имели индекс курения более 10 пачка/лет.

Все участники исследования выражали добровольное информированное согласие на участие в нём. Строго соблюдались требования международных нормативных документов по биомедицинской этике.

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель по 5-балльной аналоговой шкале [13], одышка по 4-балльной шкале MRC. Оценка показателей легочной функции проводилась на основании результатов спирометрии («Schiller Spirovit 1», Швейцария) и бодиплетизмографии (бодикамера «Erich Jaeger Masterscreen», Германия) исходно и после 400 мкг сальбутамола. Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-минутный шаговой тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом, который включал оценку пройденного расстояния (в метрах) и выраженность одышки в конце теста по 10-балльной аналогово-визуальной шкале Борга (0 – нет одышки, 10 – максимальная одышка).

Выраженность системного воспаления оценивалась на основании концентрации биомаркеров в сыворотке

крови: интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) определены с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА-реагенты производства «Вектор-Бест», Россия).

У всех пациентов проведено исследование реактивности бронхов в ингаляционном провокационном тесте (использовался резервуарный метод) с метахолином («Pari Provotest 2», Германия) [1]. Степень БГР оценивалась на основании показателя кумулятивной дозы метахолина (провокационная доза – ПД₂₀), вызывавшей снижение величины ОФВ₁ на 20% и более от исходного значения. ПД₂₀ рассчитывали методом линейной интерполяции по общепринятой формуле. В соответствии с протоколом метода уровень БГР расценивался как высокий при значениях ПД₂₀ < 0,04 мг, средний – ПД₂₀ 0,04-0,22 мг и низкий – ПД₂₀ 0,23-0,47 мг [1].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики. Для сравнительного анализа результатов исследования использовался критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Положительный тест, свидетельствующий о наличии БГР, был выявлен у 95 из 139 (68,3%) пациентов. Большинство пациентов с БГР (77%) характеризовались высокой и средней степенью БГР, и только у 22 больных выявлена низкая степень БГР. По результатам исследования пациенты стратифицированы на 2 группы: в 1-ю группу включены 95 человек (БГР «+») с положительным тестом (ПД₂₀ ≤ 0,471 мг), во 2-ю группу (БГР «-») вошли 44 человека с отрицательным тестом (ПД₂₀ > 0,471 мг). Характеристика больных в зависимости от уровня реактивности бронхов представлена в таблице 1.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных (М ± SD)

Показатели	1 группа (n=95) БГР «+»	2 группа (n=44) БГР «-»	p
Возраст, годы	56,1±5,9	59,3±8,3	0,270
Пол, М/Ж	77/18	42/2	0,035
Длительность ХОБЛ, годы	10,0±4,9	4,2±1,8	<0,001
Индекс курения, пачка/лет	40,2±18,1	34,8±16,0	0,068
Экс-курильщики, %	17,9	25,0	0,367
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±5,2	25,3±5,2	0,001

Возраст пациентов обеих групп не имел статистически значимых различий. Однако частота и степень БГР существенно отличались в зависимости от половой принадлежности. Так, среди женщин, болеющих ХОБЛ, метахолиновый тест был положительным в абсолютном большинстве случаев (у 18 из 20 обследуемых), тогда как среди мужчин гиперреактивность бронхов выявлена у 77 из 119 больных (двусторонний точный критерий Фишера, p=0,035). Отмеченные гендерные различия БГР у больных ХОБЛ предположительно связываются либо с особенностями гормонального статуса женщин, либо с морфологическими различиями, заключающимися в меньшем у них диаметре воздухоносных путей даже при сопоставимых с мужчинами параметрах бронхиальной обструкции [12].

Оценка влияния табакокурения на БГР не выявила значимых различий в сравниваемых группах (табл. 1), однако, «интенсивные» курильщики в 1-группе с индексом табакокурения более 35 пачка/лет характеризовались более низкими значениями ПД₂₀, что соответствует высокому уровню БГР.

Анализ индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от уровня БГР выявил существенные межгрупповые различия: среднее значение ИМТ больных с БГР было статистически значимо выше по сравнению с пациентами без БГР (табл. 1). В этом аспекте заслуживают внимания имеющиеся данные о взаимосвязи между уровнем системных биомаркеров воспаления и массой тела. В

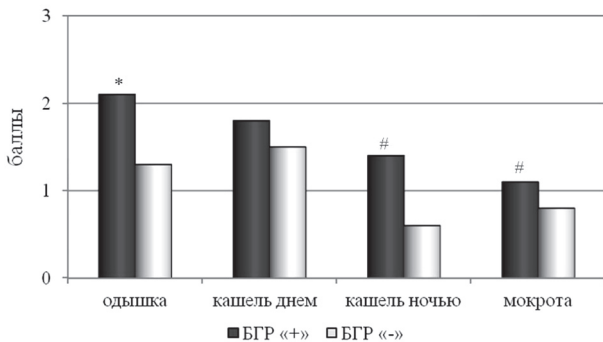
Таблица 2

Концентрация системных биомаркеров в сыворотке крови больных ХОБЛ в зависимости от БГР, Ме (25-75)

Цитокины	ХОБЛ с БГР (n=22)	ХОБЛ без БГР (n=20)	p
ИЛ-6 (пг/мл)	6,5 (2,9-9,8)	2,2 (1,1-4,0)	0,008
ИЛ-8 (пг/мл)	9,5 (7,5-12,3)	7,8 (6,6-9,0)	0,032
ФНО-α (пг/мл)	3,7 (2,3-5,6)	3,6 (2,7-4,3)	0,298

частности, показано увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-6, СРБ, ФНО-α у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [4]. Приведенные данные коррелируют с результатами нашего исследования, в котором определяется значимо более высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных с БГР (табл. 2). Оценка уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 в сравниваемых группах позволяет предположить определенное влияние на формирование БГР у больных ХОБЛ не только механизмов локального, но и системного воспаления.

Сравнительный анализ выраженности респираторных симптомов в зависимости от уровня реактивности бронхов выявил существенные различия (рис. 1). Одышка большей степени интенсивности отмечена в



Примечания: * $p < 0,001$; # $p < 0,05$.

Рис. 1. Выраженность респираторных симптомов в зависимости от результатов метахолинового теста.

группе больных с синдромом БГР. Разница показателей составила в среднем 0,8 балла по шкале MRC ($p < 0,001$). Различия выявлены так же и в выраженности ночного кашля, интенсивность которого у больных с БГР была более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами с неизменной реактивностью бронхов на метахолин ($p = 0,002$). Выраженность кашля в дневное время была сопоставима в обеих группах больных ($p > 0,05$), т.е. не определялась уровнем реактивности бронхов. Интенсивность продукции мокроты характеризовалась большей степенью у больных с БГР (рис. 1).

Индивидуальный анализ подтвердил гетерогенность одышки в зависимости от уровня реактивности бронхов. Так, большинство (81,1%) среди больных с БГР характеризовались одышкой средней ($n = 37$) и тяжелой степени ($n = 40$), у 16 (16,8%) выявлена легкая одышка и 2 больных не отмечали одышку, за исключением очень тяжелой физической нагрузки (MRC 0). Большинство (59,1%) больных с неизменной реактивностью бронхов на метахолин отмечали легкую степень одышки, у 29,5% выявлена умеренная одышка и только 2 больных без БГР характеризовали свою одышку как тяжелую. Такое соотношение тяжести одышки и уровня реактивности бронхов подтверждается результатами логистического регрессионного анализа. При оценке вклада БГР в формирование тяжелой одышки показатель «Отношение шансов» (OR) составил 9,6 (95% ДИ 2,1-10,2).

При этом, следует отметить, что показатели ОФВ₁ до и после бронходилататора (БД) были сопоставимы в обеих группах больных ХОБЛ (табл. 3). Таким образом, БГР можно рассматривать как предиктор тяжелой одышки у больных ХОБЛ и, соответственно, более тя-

желого течения заболевания.

Сравнительный анализ толерантности к физической нагрузке также выявил определенные различия. Если пройденное расстояние в 6-МШТ в обеих группах больных существенно не отличалось, то одышка физического усилия, оцененная по шкале Борга, у больных с БГР была в среднем на 1,1 балла выше ($p < 0,05$).

Другой важной клинической характеристикой ХОБЛ, кроме рассмотренных выше, является частота обострений, в значительной степени влияющих на тяжесть течения заболевания, а также объем его терапии [11]. Сравнительный анализ частоты обострений заболевания в зависимости от уровня реактивности дыхательных путей выявил существенные межгрупповые различия. Так, частота обострений в группе больных с БГР была в 1,5 раза выше и составила в среднем $1,6 \pm 1,2$ в год по сравнению с $1,1 \pm 0,6$ у больных с неизменной реактивностью бронхов на метахолин ($p = 0,017$). Кроме того, следует отметить, что количество больных с частыми обострениями (2 и более в год) было значительно больше среди больных, имеющих БГР. Так, частые обострения выявлены у 39 из 95 (41,1%) больных ХОБЛ с БГР, тогда как во 2-й группе больных критерию частые обострения соответствовали только 6 из 44 (13,6%) больных ($p = 0,002$).

Среди оцениваемых показателей спирометрии обнаружена значительная разница форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до БД в зависимости от уровня реактивности бронхов, которая нивелируется после бронхолитика. Эти различия вероятнее всего обусловлены более высокими параметрами статической легочной гиперинфляции и уровнем сопротивления у больных с БГР. В частности, у больных этой группы показатели общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ) характеризовались более высокими значениями (табл. 3) как после БД, так и, еще в большей степени, до его применения. Таким образом, среди больных ХОБЛ с сопоставимой степенью тяжести бронхиальной обструкции выраженность легочной гиперинфляции значительно различается в зависимости от уровня бронхиальной реактивности.

Сопротивление дыхательных путей (R tot), характеризующее ограничение воздушного потока преимущественно в периферических отделах бронхиального дерева, так же значимо различалось у больных в зависимости от уровня реактивности бронхов. Так, среднее значение R tot у больных с БГР было существенно выше, при этом межгрупповая разница сравниваемых величин составила в среднем 45,7% ($p = 0,002$) до ингаляции бронхолитика и 21,5% ($p = 0,085$) после БД (табл. 3).

Таблица 3

Показатели спирометрии и бодиплетизмографии в зависимости от уровня реактивности бронхов (M ± SD)

Параметры	БГР «+»	БГР «-»	p
ОФВ ₁ (% до БД)	57,7±7,3	59,8±8,4	0,101
ОФВ ₁ (% после БД)	65,4±8,8	65,8±7,2	0,741
ФЖЕЛ (% до БД)	73,5±15,0	80,8±17,5	0,002
ФЖЕЛ (% после БД)	86,5±10,8	90,1±13,0	0,123
ООЛ (% до БД)	203,0±21,1	173,5±22,0	<0,001
ООЛ (% после БД)	170,4±18,1	153,4±21,2	<0,001
ОЕЛ (% до БД)	131,3±23,0	112,2±9,3	0,012
ОЕЛ (% после БД)	120,2±17,3	111,6±6,5	0,037
R tot (% до БД)	192,5±61,3	146,8±43,4	0,002
R tot (% после БД)	109,1±31,4	87,6±12,3	0,085

Итак, полученные данные свидетельствуют о значительном вовлечении периферической зоны дыхательных путей в формирование гиперреактивности бронхов. Данный факт отражает не только существенные различия характеристики сопротивления дыхательных путей, но и подтверждается различной степенью выраженности легочной гиперинфляции в зависимости от уровня реактивности бронхиального дерева. Этому

соответствуют результаты корреляционного анализа, демонстрирующего наиболее высокую связь БГР с большинством параметров бодиплетизмографии, характеризующих уровень гиперинфляции легких: значения коэффициентов корреляции (ρ) между ПД₂₀, отражающей степень БГР, и показателями ОЕЛ и ООЛ варьировали от -0,52 до -0,66 ($p < 0,05$).

Таким образом, у значительной части больных со среднетяжелой ХОБЛ имеет место БГР, которая ассоциируется не только с более выраженными респираторными симптомами, частыми обострениями, но и снижением толерантности к физическим нагрузкам и более высокой степенью легочной гиперинфляции. Полученные результаты, а так же данные, приводимые в литературе, позволяют рассматривать БГР у больных ХОБЛ как фактор, модифицирующий течение болезни, отражая гетерогенность ее клинико-функциональных

проявлений. Изучение БГР при ХОБЛ позволяет получить дополнительную информацию об особенностях клинического течения заболевания, его тяжести, прогнозе и возможном ответе на противовоспалительную терапию.

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: 20.02.2015г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандартизация легочных функциональных тестов – Пер. с англ. // Пульмонология. – 1993. – Прил. – С.60-69.
2. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Влияние терапии тиотропиумом на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ // Пульмонология. – 2012. – №2. – С.46-51.
3. Agusti A., Calverley P.M.A., Celli B., et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // Respir Res. – 2010. – Vol. 11. №1. – URL: <http://respiratory-research.com/content/11/1/122> (дата обращения 11.02.2015)
4. Bahceci M., Gokalp D., Bahceci S., et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? // J Endocrinol Invest. – 2007. – Vol. 30. №3. – P.210-214.
5. Barker B.L., Brightling C.E. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease // Clin Sci (Lond). – 2013. – Vol. 124. №6. – P.371-387.
6. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C., et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P.671-677.
7. Burgel P.R. From COPD definitions to COPD phenotypes // Presse Med. – 2014. – Vol. 43. – P.1337-1343.
8. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Caillaud D., et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P.531-539.
9. Carolan B.J., Sutherland E.R. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 131. №3. – P.627-634.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2009. – www.goldcopd.org
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. – www.goldcopd.org.
12. Grootendorst D.C., Rabe K.F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – № 1. – P.77-87.
13. Gulsvik A., Refvem O.K. Scoring system on respiratory symptoms // Eur Respir J. – 1988. – №1. – P.428-432.
14. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., et al. COPD phenotypes: The future of COPD // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P.598-604.
15. Han M.K., Muellerova H., Curran-Everett D., et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study // Lancet Respir Med. – 2013. – №1. – P.43-50.
16. Hoppers J.J., Postma D.S., Rijcken B., et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P.1313-1317.
17. Jones P., Miravittles M., Van der Molen T., et al. Beyond FEV1 in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2012. – Vol. 7. – P.697-709.
18. Tashkin D.P., Altose M.D., Connett J.E., et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P.1802-1811.

REFERENCES

1. Standardization of lung function tests / Translation from English by A.G. Chuchalin // Pulmonology. – 1993. – Suppl. – P.60-69. (in Russian)
2. Chernyak B.A., Trofimenko I.N. Effect of tiotropium on bronchial hyperreactivity and clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Pulmonology. – 2012. – №2. – P.46-51. (in Russian)
3. Agusti A., Calverley P.M.A., Celli B., et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // Respir Res. – 2010. – Vol. 11. №1. – URL: <http://respiratory-research.com/content/11/1/122> (дата обращения 11.02.2015)
4. Bahceci M., Gokalp D., Bahceci S., et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? // J Endocrinol Invest. – 2007. – Vol. 30. №3. – P.210-214.
5. Barker B.L., Brightling C.E. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease // Clin Sci (Lond). – 2013. – Vol. 124. №6. – P.371-387.
6. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C., et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P.671-677.
7. Burgel P.R. From COPD definitions to COPD phenotypes // Presse Med. – 2014. – Vol. 43. – P.1337-1343.
8. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Caillaud D., et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P.531-539.
9. Carolan B.J., Sutherland E.R. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 131. №3. – P.627-634.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2009. – www.goldcopd.org
11. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. – www.goldcopd.org.
12. Grootendorst D.C., Rabe K.F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – № 1. – P.77-87.
13. Gulsvik A., Refvem O.K. Scoring system on respiratory symptoms // Eur Respir J. – 1988. – №1. – P.428-432.
14. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., et al. COPD

phenotypes: The future of COPD // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P.598-604.

15. Han M.K., Muellerova H., Curran-Everett D., et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study // *Lancet Respir Med.* – 2013. – №1. – P.43-50.

16. Hospers J.J., Postma D.S., Rijcken B., et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P.1313-1317.

17. Jones P., Miravittles M., Van der Molen T., et al. Beyond FEV1 in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P.697-709.

18. Tashkin D.P., Altose M.D., Connett J.E., et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P.1802-1811.

Информация об авторах:

Трофименко Ирина Николаевна – доцент кафедры, д.м.н., 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, e-mail: tin11@mail.ru; Алейникова Софья Михайловна – зав. пульмонологическим отделением, 664005, Иркутск, Боткина 10, e-mail: alejnicova@yandex.ru; Пономарева Оксана Анатольевна – врач-пульмонолог, e-mail: ponoksana76sibiria@mail.ru; Миронова Ирина Витальевна – врач-пульмонолог.

Information About the Authors:

Trofimenko Irina Nikolaevna – docent, MD, PhD, DSc in Medicine, 664079, Irkutsk, m/r Jubilejnyj, 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, e-mail: tin11@mail.ru; Alejnikova Sofia Michajlovna – Head of Department of pulmonology, 664005, Irkutsk, Botkina 10, e-mail: alejnicova@yandex.ru; Ponomareva Oksana Anatoljevna – pulmonologist, e-mail: ponoksana76sibiria@mail.ru; Mironova Irina Vitaljevna – pulmonologist.

© ИВАНОВА О.А., КУКЛИН С.Г. – 2015
УДК 616.12-008.3:616.12-085.825

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ, СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПЕРИОДА РЕАБИЛИТАЦИИ В ГРУППАХ ЗДОРОВЬЯ

Ольга Александровна Иванова¹, Сергей Германович Куклин²
(¹Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – Д.Г. Губин, отделение спортивной медицины №1, зав. – А.В. Явна; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Куклин)

Резюме. Обследовано 57 женщин в возрасте 64±7 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) или их сочетанием. Цель работы – оценить в условиях реальной клинической практики исходные параметры толерантности к физической нагрузке, вегетативную регуляцию сердечного ритма и артериальное давление (АД) до начала физических тренировок в группах здоровья, в зависимости от имеющейся сердечно-сосудистой патологии и медикаментозной терапии. Толерантность к физической нагрузке у обследованных оказалась невысокой (средняя пороговая мощность 75 Вт). Выявлено, что половина пожилых женщин с установленной АГ и/или ИБС, не принимают назначенную терапию. Эти некомплаентные пациентки при сравнении с теми, кто принимает антигипертензивные препараты, имели сходную толерантность к физической нагрузке (ФН) и исходные значения АД, но более высокие значения АД при достижении пороговой нагрузки, сниженную мощность высокочастотной компоненты (HF) при спектральном анализе ритма сердца.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, реабилитация, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

EXERCISE TOLERANCE, STRUCTURE, HEART RATE AND BLOOD PRESSURE IN OLDER WOMEN BEFORE REHABILITATION PERIOD IN THE HEALTH GROUP

O.A. Ivanova¹, S.G. Kuklin²
(¹Irkutsk Regional center of sport medicine «Zdorovie»;
²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The study involved 57 women aged 64±7 years with coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), or a combination thereof. Objective – to evaluate in clinical practice initial parameters of exercise tolerance, vegetative regulation of heart rate and blood pressure (BP) before the start of physical training in health groups, depending on the existing cardiovascular disease and drug therapy. Exercise tolerance of the surveyed was low (average threshold power of 75 W). It was found that half of older women with established hypertension and / or coronary artery disease, do not take the prescribed therapy. These patient noncompliance, when compared with those taking antihypertensive drugs were similar exercise tolerance and the initial values of blood pressure, but higher values of blood pressure at the threshold load, the reduced power of the high-frequency component (HF) in the spectral analysis of heart rhythm.

Key words: heart rate variability, autonomic reactivity, physical training, essential hypertension, coronary heart disease.

Последние десятилетия шире стали внедряться методы физической реабилитации в лечебно-профилактический процесс. Физкультурно-оздоровительные группы организуют для оказания специализированной помощи населению пожилого возраста. Основной целью этих занятий является повышение переносимости ФН и качества жизни людей старшего поколения.

Многочисленными исследованиями показано позитивное воздействие физических методов реабилитации, которые приводят к экономизации функций сердечно-сосудистой системы у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, что находит отражение в увеличении толерантности к нагрузкам, уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в

покое, снижении артериального давления (АД) и более быстрым возвращением физиологических показателей к исходным значениям после высоких нагрузок [8,10].

Цель работы: оценить АД, исходную толерантность к физической нагрузке и структуру сердечного ритма у активно пришедших на курс физической реабилитации женщин пожилого возраста, в зависимости от имеющейся сердечно-сосудистой патологии и принимаемой медикаментозной терапии.

Материалы и методы

Обследовано 57 женщин в возрасте 64±7 лет с ИБС, АГ и их сочетанием (22, 20 и 15 чел. соответственно), желающих заниматься в оздоровительных группах областного врачебно-физкультурного диспансера. Каждый больной перед включением в исследование давал письменное информированное согласие. Диагнозы устанавливались на основании анамнеза, анализа амбулаторных карт и выписок из стационара, в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии [6] и диагностике и лечению артериальной гипертензии [7]. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, гемодинамически значимыми пороками сердца, любыми нарушениями сердечного ритма, требующими медикаментозной терапии, ХСН выше 1 функционального класса по NYHA, нарушением функции почек (креатинин сыворотки >133 мкмоль/л для мужчин и >124 мкмоль/л для женщин), заболеваниями легких, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и обострением любых хронических заболеваний. В начале академического года физических тренировок оценивались следующие показатели: после 10 минутного отдыха в горизонтальном положении регистрировалась кардиоинтервалограмма в течение 5 мин. с использованием системы «Омега-С» (рег. удост. №ФС022а2005/1434-05 от 18.03.2005, «Динамика», Россия). Определяли следующие параметры variability сердечного ритма (ВСР): средняя ЧСС (уд/мин.); SDNN (мс) – стандартное отклонение; ИН – индекс напряжения регуляторных систем Р.М. Баевского; ТР (мс²) – общая мощность спектра в диапазоне от 0 до 0,4 Гц; VLF(мс²) – мощность в диапазоне очень низких частот от 0,003 до 0,04 Гц; LF (мс²) – мощность в диапазоне низких частот от 0,04 до 0,15 Гц; HF (мс²) – мощность в диапазоне высоких частот от 0,15 до 0,4 Гц. В тот же день проводилась велоэргометрия (стресс-система Cardiovit AT-104 РС фирмы Schiller, Швеция) по непрерывно-возрастающей методике с регистрацией ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и начальной ступенью нагрузки 25 Вт (наращивалась нагрузка ступенями по 25 Вт, длительность ступени – 3 мин.) до достижения критериев прекращения пробы. У пациентов с ИБС причины остановки пробы были следующими: достижение расчетной субмаксимальной ЧСС – 4 чел.; появление критериев ишемии миокарда – 12 чел.; субъективные критерии – 6 чел.; порогового повышения АД не было ни у кого. У пациентов с АГ зафиксированы следующие критерии остановки

нагрузочной пробы: субмаксимальная ЧСС по возрасту – 19 чел.; критерии ишемии миокарда – 5 чел.; достижение максимальных величин АД – 4 и 7 чел. по субъективным причинам. Из 57 пациенток 29 (51%) не принимали лекарственные препараты, несмотря на наличие ИБС и/или АГ, принимали назначенную лекарственную терапию 28 (49%). Проведен сравнительный анализ данных пациенток с АГ (АГ и АГ в сочетании с ИБС, всего 35 чел.) – получали бета-адреноблокаторы; 2 группа (12 чел.) – получали ИАПФ и амлодипин; 3 группа (8 чел.) – не принимали препараты.

Результаты обрабатывались с применением непараметрических методов математической статистики, с использованием программы статистической обработки данных «Statistica 6.0» (Statsoft, США). Для описания распределения признаков использовались медианы значений, их верхние и нижние квартили, различия в изучаемых группах описывались с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы 1, 2 и 3 оказались сравнимы по возрасту, уровню исходной ЧСС и АД, суммарной выполненной работе, скорости восстановления ЧСС на каждой из пяти минут восстановительного периода в ходе велоэргометрической пробы. Параметры исходного и порогового АД, ВСР представлены в таблице 1. Обнаружены статистически значимые различия по уровням порогового систолического и пульсового АД: в 3 группе уровни порогового систолического и пульсового АД оказались статистически значимо выше, чем у пациенток 1 и 2 групп (p<0,05). Мощность HF в покое в группе (3 группа) не принимающих препараты пациенток значительно ниже, чем в 1 группе (использующих бета-

Таблица 1

Показатели функционирования сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни с разным лекарственным режимом перед началом этапа реабилитации пациенток

Параметр	1 группа, Бета-адреноблокаторы n=15	p _{1,3}	3 группа без препаратов n=8	p _{3,2}	2 группа ИАПФ, амлодипин n=12
Возраст	63 (52 – 68)	p > 0,05	68 (56 – 69)	p > 0,05	65 (55 – 67)
САД исх. мм.рт.ст.	130 (115 – 140)	p > 0,05	137 (125 – 140)	p > 0,05	135 (115 – 145)
ДАД исх. мм.рт.ст.	80 (70 – 90)	p > 0,05	80 (77 – 90)	p > 0,05	80 (77 – 85)
ЧСС исх. уд/мин.	70 (66 – 79)	p > 0,05	71 (64 – 72)	p > 0,05	66 (63 – 73)
ИН у.е.	262 (117 – 421)	p > 0,05	302 (242 – 491)	p > 0,05	268 (134 – 421)
ТР мс ²	506 (276 – 1193)	p > 0,05	400 (181 – 601)	p > 0,05	605 (239 – 1203)
VLF мс ²	198 (150 – 452)	p > 0,05	248 (111 – 280)	p > 0,05	190 (110 – 556)
LF мс ²	95 (53 – 297)	p > 0,05	54 (34 – 166)	p > 0,05	80 (53 – 215)
HF мс ²	96 (46 – 183)	p < 0,05	39 (31 – 68)	p < 0,05	82 (50 – 159)
ЧСС макс. уд/мин.	135 (124 – 138)	p > 0,05	134 (130 – 137)	p < 0,05	124 (114 – 133)
САД макс. мм.рт.ст.	195 (180 – 205)	p < 0,05	210 (200 – 230)	p < 0,05	196 (182 – 210)
ДАД макс. мм.рт.ст.	90 (80 – 100)	p > 0,05	95 (87 – 100)	p > 0,05	93 (87 – 100)
ПАД макс. мм.рт.ст.	100 (90 – 115)	p < 0,05	115 (107 – 135)	p < 0,05	105 (95 – 112)
Nsumm. Дж	27000 (18425 – 48500)	p > 0,05	20925 (14700 – 25500)	p > 0,05	19400 (13820 – 27800)

Примечания: жирный шрифт – медианы значений признака; в скобках – квартильный размах значений; САД/ДАД исх. – исходное систолическое и диастолическое АД; ИН – индекс напряжения Р.М. Баевского; САД/ДАД макс. – пороговое АД на нагрузке; ПАД макс. – пульсовое пороговое АД; Nsumm. – суммарная выполненная работа на всех ступенях ФН с учетом времени нагрузки.

блокаторы) и 2 группе (принимающих ИАПФ и/или антагонисты кальциевых каналов).

Пожилые пациентки (64±7 лет), желающие заниматься по программе реабилитации в физкультурно-оздоровительных группах, с установленным наличием АГ и/или ИБС в половине случаев не принимают назначенную лекарственную терапию. В подгруппе с АГ (АГ и АГ+ИБС – всего 35 чел.) как принимающие препараты, так и некомплаентные пациентки перед тестом на толерантность к физической нагрузке имели уровни АД, соответствующие, в среднем, диапазону высокого нормального АД и АГ I степени и значимо не отличались по исходным величинам АД, ЧСС. Мощность колебательных компонент сердечного ритма в покое у всех обследованных во всех частотных диапазонах оказалась значимо снижена, относительно здоровых лиц [4,5,8]. У лиц, не принимающих лекарственных препараты, выявлено еще более заметное снижение амплитуды высокочастотной составляющей сердечного ритма (HF). Толерантность всех пациенток к физической нагрузке была невысокой (мощность пороговой ступени нагрузки – 75 Вт) и статистически значимо не различалась. У пациенток с АГ, которые не принимают рекомендованные лекарственные препараты, пороговая физическая нагрузка сопровождается более выраженным повышением АД без различий в ЧСС, чем у соблюдающих лекарственный режим. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Так, использование бета-блокаторов и ИАПФ улучшает параметры ВСР, увеличивая вклад в общую мощность высокочастотной компоненты спек-

тра сердечного ритма [3,5]. В отношении пролонгированных дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов данные противоречивы, но не отмечалось значимой депрессии общей мощности спектра при условии достижения оптимального уровня АД [2].

Приверженность медикаментозной терапии у пожилых пациенток с АГ и/или ИБС в реальной клинической практике невысока (49%). У пожилых пациенток, не принимающих гипотензивные препараты, АД при пороговой физической нагрузке выше, чем у комплаентных женщин. На фоне антигипертензивной терапии в покое наблюдается увеличение вклада высокочастотной составляющей спектра (HF) в структуре сердечного ритма, которая отражает увеличение тонуса парасимпатической нервной системы, что позволяет предположить положительное влияние лекарственной терапии на состояние вегетативной регуляции у пожилых женщин с АГ и/или ИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 18.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриева Л.В., Яблучанский Н.И. Общая мощность variability сердечного ритма и клиническая эффективность амлодипина у пожилых с артериальной гипертензией // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. – 2003. – №597. – С.37-40.
2. Голованова Е.Д., Осипова Т.В. Влияние амлодипина и нифедипина-ретард на вегетативную регуляцию сердечного ритма у пожилых больных артериальной гипертензией // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4. №5. – С.57-62.
3. Гуревич М.В., Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Регуляция variability ритма сердца как побочный эффект лекарственных средств // Фарматека. – 2001. – №7. – С.10-11.
4. Миронов В.А., Миронова Т.Ф., Саночкин А.В. Variability сердечного ритма при гипертонической болезни // Вестник аритмологии. – 1999. – №13. – С.41-47.
5. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения. – Изд. второе, перераб. и доп. – Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – С.228-248.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лече-

- нию стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. №6. Прил. 4. – С.5-20.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5-26.
8. Шютт А.В. Роль физической нагрузки во вторичной профилактике ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2005. – №7. – С.83-86.
9. Derad I., Otterbein A., Molle M., et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. №11. – P.1309-1315.
10. Hautala A.J. Heart rate dynamics after controlled training followed by a home-based exercise program // Eur J Appl Physiol. – 2004. – Vol. 92. №3. – P.289-297.
11. Task Force of the European of Cardiology and the North Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.

REFERENCES

1. Anufrieva L.V., Yabluchansky N.I. The total capacity of the heart rate variability and clinical effectiveness of amlodipine in elderly hypertensive // Vestnik Kharkovskogo Natsionalnogo Universiteta imeni V.N. Karazina. – 2003. – №597. – P.37-40. (in Russian)
2. Golovanov E.D., Osipova T.V. Effect of amlodipine and nifedipine retard on vegetative regulation of heart rate in elderly patients with hypertension // Ratsionalnaja Farmakoterapia v Kardiologii. – 2008. – Vol. 4. №5. – P.57-62. (in Russian)
3. Gurevich M.V., Gurevich K.G., Lobanov E.G. Regulation of heart rate variability as a side effect of drugs // Farmateka. – 2001. – №7. – P.10-11. (in Russian)
4. Mironov V.A., Mironova T.F., Sanochkin A.V. Heart rate variability in essential hypertension // Vestnik Aritmologii. – 1999. – №13. – P.41-47. (in Russian)
5. Mikhailov V.M. Heart rate variability: the experience of practical application. – Ed. second, revised. and additional. – Ivanovo Ivan.gos.med. Academy. – 2002. – P. 228-248. (in Russian)
6. National recommendations on the diagnosis and treatment

- of stable angina. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2008. – Vol. 7. №6. Suppl.4. – P.5-20. (in Russian)
7. Chazova I.E., Ratov L.G., Fighters S.A., Nebieridze D.V. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision) // Sistemnye gipertenzii. – 2010. – №3. – P.5-26. (in Russian)
8. Schütt A.V. The role of physical activity in secondary prevention of coronary heart disease // Kardiologia. – 2005. – №7. – P.83-86. (in Russian)
9. Derad I., Otterbein A., Molle M., et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. №11. – P.1309-1315.
10. Hautala A.J. Heart rate dynamics after controlled training followed by a home-based exercise program // Eur J Appl Physiol. – 2004. – Vol. 92. №3. – P.289-297.
11. Task Force of the European of Cardiology and the North Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.

Информация об авторах:

Иванова Ольга Александровна – врач-кардиолог областного врачебно-физкультурного диспансера «Здоровье», e-mail: olsimiyur@mail.ru; Куклин Сергей Германович – заведующий кафедрой терапии и кардиологии ИГМАПО, д.м.н., профессор, e-mail: sergeik61@yandex.ru, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952) 638529.

Information About the Authors:

Ivanova Olga Alexandrovna is a doctor-cardiologist of Regional center of sport medicine «Zdorovie»; e-mail: olsimiyur@mail.ru; Kuklin Sergey Germanovich is a manager by the department of therapy and cardiology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, professor; e-mail: sergeik61@yandex.ru, tel. 8(3952)638-529.

© ДАЦ Л.С., МЕНЬШИКОВА Л.В., ДАЦ А.В., МЕНЬШИКОВ М.Л., БАБАНСКАЯ Е.Б., ГОВОРИНА Е.Н., ИВАНОВА Т.Н. – 2015
УДК 616.72-008.61-053.6

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

Людмила Сергеевна Дац¹, Лариса Васильевна Меньшикова¹, Андрей Владимирович Дац¹,
Михаил Львович Меньшиков¹, Евгения Борисовна Бабанская¹, Елена Николаевна Говорина²,
Татьяна Николаевна Иванова²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова; ²Иркутская городская клиническая больница № 8, гл. врач – Ж.В. Есева)

Резюме. Целью исследования явилась разработка способа прогнозирования артериальной гипертонии (АГ) у подростков. Клинической базой исследования стали данные о 340 подростках. На основании анализа логистической регрессии создана модель прогноза АГ у подростков, основанная на оценке совокупности антропометрических показателей подростка и анамнеза заболеваний у родителей. Данная модель дает возможность прогнозировать АГ у подростков на период ближайших 3-х лет, что позволяет осуществлять профилактические мероприятия.

Ключевые слова: артериальная гипертония, прогнозирование, факторы риска, подростки, антропометрические показатели, профилактика.

PREDICTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

L.S. Dats¹, L.V. Menshikova¹, A.V. Dats¹, M.L. Menshikov¹, E.B. Babanskaya¹, E.N. Govorina², T.N. Ivanova²
(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital № 8, Russia)

Summary. The aim of the study was the development of a prediction method of arterial hypertension (AH) in adolescents. The clinical base of the research was the 340 teenagers. Based on the analysis of logistic regression prediction model of AH in adolescents, based on an assessment of the totality of anthropometric indicators and anamnesis of diseases from their parents. This model makes it possible to predict AH in adolescents during the next 3 years, that allows to carry out prevention activities.

Key words: arterial hypertension, prognostication, risk factors, adolescents, anthropometric indicators, prevention.

Важность проблемы артериальной гипертонии (АГ) в подростковом возрасте определяется высокой частотой, сложностью диагностики, отсроченным действием неблагоприятных факторов возникновения АГ и влиянием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Распространенность АГ в подростковом возрасте достигает 18% [1,3,4]. У половины подростков заболевание протекает бессимптомно [3,5]. Наличие АГ у детей и подростков увеличивает вероятность развития АГ у взрослых в 2-3 раза [5]. К основным факторам, влияющим на возникновение АГ в подростковом возрасте, относятся избыточная масса тела и ожирение, а также сердечно-сосудистые заболевания у родителей в анамнезе [2,3,5]. Дополнительное влияние оказывают курение, вегетативная дисфункция, образ жизни [2,3,5].

Прогнозирование АГ у подростков на период ближайших 3-х лет позволит проводить профилактические мероприятия на ранних этапах. Преимуществом данного способа прогнозирования АГ у подростков простота выполнения и возможность применения в условиях профилактических осмотров.

Цель исследования: разработка способа прогнозирования артериальной гипертонии у подростков.

Материалы и методы

В Центре Здоровья Детской поликлиники Иркутской городской клинической больницы № 8 были обследованы 340 подростков от 13 до 18 лет, из них 171 девушек, 169 юношей. Протокол исследования одобрен Этическим

комитетом ИГМАПО (заседание №12 от 1.09.2010 г.), были получены информированные согласия. Все участники и их родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Заполнялась карта, в которую заносили возраст, пол, данные анамнеза жизни (образ жизни, вредные привычки, характер питания, из анамнеза родителей выявляли заболевания: артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца, инсульт, ХСН, ожирение и др.) и состояния здоровья подростка, проводили антропометрию, лабораторно-инструментальные исследования. Измеряли массу тела и рост подростка и рассчитывали индекс Кетле по формуле: масса тела в кг/рост в м² [8]. Избыточную массу тела и ожирение диагностировали по таблице значений индекса Кетле у подростков с учетом возраста отдельно для девушек и юношей [7]. АГ диагностировали согласно Российским рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1]. Для диагностики АГ у детей и подростков использовали специальные таблицы, с предварительным определением по таблицам процентиля роста, соответствующего полу и возрасту пациента. Средние значения САД и диастолического АД вычисляли на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 минуты, и сопоставляли их с 90-м и 95-м перцентилями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента.

Обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладной программы Statistica 6.0

(Statsoft Inc., USA, 1999). Количественные показатели представлены в виде частоты встречаемости и процентных соотношений. Сравнение групп по бинарному признаку проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат Пирсона χ^2 . Влияние отдельных факторов риска на АГ у подростков определялось в логистическом регрессионном анализе и выражалось величиной OR (odds ratio) – отношение шансов, показывающее во сколько раз риск возрастает у лиц, имеющих данный фактор риска по сравнению с лицами, у которых он отсутствует. Определялся 95% доверительный интервал для OR.

Результаты и обсуждение

В результате исследования артериальная гипертония выявлена у 68 из 340 подростков, что составило 20%. У юношей частота артериальной гипертонии была статистически значимо выше, чем у девушек (65% против 35%), $p=0,05$, за счет САГ (13,6% против 3,5%), $p<0,001$. А частота ДАГ у юношей и девушек значимо не отличалась (8,3% против 7%).

АГ 1 степени выявлена у 58 (17%) подростков, 2 степени – у 10 (3%). Частота изолированной систолической артериальной гипертонии (САГ) и диастолической артериальной гипертонии (ДАГ) составили 7% и 7,6% от общего количества подростков. У 104 (30,5%) подростков выявлены избыточная масса тела или ожирение. Было обнаружено, что у подростков с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо чаще выявлена АГ, чем у подростков с нормальной массой тела (49% против 16,8%; $p<0,001$).

Учитывая выявление высокой частоты артериальной гипертонии у подростков, нами предложен способ прогнозирования артериальной гипертонии у подростков, необходимый для профилактики, ранней диагностики и лечения. Для одновременного прогнозирования артериальной гипертонии у большого количества подростков при профосмотрах необходимо использовать малозатратный, быстро- и легковыполнимый способ с высокой чувствительностью и специфичностью.

Вероятность возникновения АГ определяют по формуле: $p = ez/1 + ez$, где p – вероятность возникновения АГ; e – основание натурального логарифма, равное 2,7;

$$z = -2,64664 + (0,940721 * X_1) + (1,15123 * X_2) + (0,555778 * X_3) + (2,03298 * X_4) + (0,914654 * X_5) + (0,944823 * X_6),$$

где $X_1 \dots X_6$ – градации и числовые значения факторов риска подростка: X_1 – пол: девушка – 0, юноша – 1; X_2 – повышенная масса тела: нет – 0, есть – 1; у родителей: X_3 – сахарный диабет: нет – 0, есть – 1; X_4 – острая ревматическая лихорадка в анамнезе: нет – 0, есть – 1; X_5 – инсульт: нет – 0, есть – 1; X_6 – ожирение: нет – 0, есть – 1.

При значении p больше 0,5 прогнозируют высокую вероятность, а при p меньше 0,5 – низкую вероятность возникновения АГ у подростка.

Градация массы тела подростков представлена как бинарная переменная: 0 – нормальная масса тела, 1 – повышенная масса тела.

Наличие или отсутствие каждого из четырех заболеваний у родителей были закодированы как 0, если родители не имели в анамнезе этих заболеваний или 1 – если имели в анамнезе данное заболевание.

Для создания модели прогноза АГ у подростков ис-

пользована логистическая регрессия с установлением опытным путем коэффициентов и константы модели прогноза (табл. 1).

Таблица 1

Градации и коэффициенты (уравнения логистической регрессии) для независимых переменных

	Константа	Пол (x_1)	Масса тела (x_2)	Заболевания родителей			
				Сахарный диабет (x_3)	Острая ревматическая лихорадка (x_4)	Инсульт (x_5)	Псориаз (x_6)
Коэффициенты	-2,64664	0,940721	1,15123	0,555778	2,03298	0,914654	0,944823
Стандартная ошибка	0,30120	0,304711	0,30199	0,406607	0,82562	0,496046	0,511128
χ^2	77,21041	9,531150	14,53272	1,868323	6,06320	3,399924	3,416972
p-level	0,00000	0,002022	0,00014	0,171677	0,01381	0,065209	0,064538
Odds ratio (range)	-	2,561829	3,16209	1,743297	7,63681	2,495910	2,572359
-95%CL	-	1,406794	1,74575	0,783430	1,50511	0,940695	0,941167
+95%CL	-	4,665195	5,72753	3,879202	38,74854	6,622302	7,030668

Уравнение логистической регрессии позволяет определить влияние нескольких независимых переменных (повышенная масса тела у подростков, наличие в анамнезе у родителей сахарного диабета, ревматизма, инсульта и псориаза) на зависимую переменную (АГ у подростков).

Используя значения коэффициентов для каждого подростка с индивидуальным набором значений предикторов $X_1 - X_6$ рассчитывают величину z (логарифмическое преобразование индивидуального набора значений переменных) по формуле: $z = -2,64664 + (0,940721 * X_1) + (1,15123 * X_2) + (0,555778 * X_3) + (2,03298 * X_4) + (0,914654 * X_5) + (0,944823 * X_6)$.

Вероятность прогнозирования АГ у подростка определяют по формуле:

$$p = ez/1 + ez, \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма равное } 2,7.$$

При значении p больше 0,5 прогнозируют высокую вероятность возникновения АГ, а при значении p меньше 0,5 – низкую вероятность возникновения АГ у подростка. Клинические наблюдения, проводимые с 2010 г. и по настоящее время, свидетельствуют о том, что использование предлагаемого способа позволяет осуществить прогноз АГ у подростков, основанный на выявлении таких факторов риска, как пол и масса тела подростка, и заболеваний родителей в анамнезе. По сравнению с другими предлагаемый способ позволяет упростить прогнозирование АГ у подростков за счет снижения трудоемкости и длительности выполнения индивидуального прогноза. Предложенный способ прогнозирования АГ у подростков поясняется примерами конкретного выполнения.

Пример 1. Юноша А., 15 лет, обследован в центре здоровья в 2011 г. Из проведенного клинического обследования выявлены прогностические признаки, определены их градации и числовые значения: пол: $X_1=1$; повышенная масса тела: $X_2=1$; сахарный диабет у родителей: $X_3=1$; острая ревматическая лихорадка в анамнезе у родителей: $X_4=0$; инсульт у родителей: $X_5=0$; псориаз у родителей: $X_6=1$. По формулам определены величины прогностических коэффициентов и вероятность артериальной гипертонии: $z = -2,64664 + (0,940721 * X_1) + (1,15123 * X_2) + (0,555778 * X_3) + (2,03298 * X_4) + (0,914654 * X_5) + (0,944823 * X_6) = 0,94$; $p = e^z/1 + e^z = 0,94$. Вероятность того, что у подростка А. возникнет АГ, оценена как высокая. В 2014 году у данного подростка развилась артериальная гипертония.

Пример 2. Девушка С., 16 лет, обследована в центре здоровья в 2011 г. Выявлены факторы риска, определены их градации и числовые значения: пол: $X_1=0$; повышенная масса тела: $X_2=0$; сахарный диабет у родителей: $X_3=1$; острая ревматическая лихорадка в анамнезе у родителей: $X_4=0$; инсульт у родителей: $X_5=1$; псориаз у родителей: $X_6=1$. По формулам определены величины прогностических коэффициентов и вероятность АГ: $z = -2,64664 + (0,940721 * X_1) + (1,15123 * X_2) + (0,555778 * X_3) + (2,03298 * X_4) + (0,914654 * X_5) + (0,944823 * X_6) = -0,24$; $p = e^z/1 + e^z = 0,14$. Вероятность того, что у подростка воз-

никнет АГ, оценена как низкая. При постоянных профилактических осмотрах в центре здоровья до 18 лет у данного подростка АГ не выявлена.

Клинические исследования заявляемого способа проводятся с 2011 года и по настоящее время на базе Детской поликлиники ИГКБ №8. Точность прогнозирования АГ у подростков подтверждается высокой чувствительностью – 85% и специфичностью – 65%.

Таким образом, предлагаемый способ дает возможность прогнозировать АГ у подростков на период ближайших 3-х лет, что позволяет осуществлять профилактические мероприятия.

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: 23.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дац Л.С., Меньшикова Л.В. Дац А.В. и др. Частота возникновения и выявление неблагоприятных факторов артериальной гипертензии у подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №6. – С.73-76.

2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации. 2-й пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. №4. Прил. 1. – С.1-30.

3. Ледяев Ю.В., Черненко Н.С., Черкасов О.В. и др. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков // Лечащий врач. – 2012. – №6. – С.6-11.

4. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №6. Прил. 1. – С. 1-35.

5. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.3171-3180.

6. Cole T.J., Bellizzi M.C., Dietz K.M. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P.1-6.

7. WHO: Global Database on Body Mass Index // <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.

REFERENCES

1. Dats L.S., Menshikova L.V., Dats A.V., et al. The frequency of occurrence and the identification of the adverse factors of hypertension in adolescents // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2014. – №6. – P.73-76. (in Russian)

2. Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Russian recommendations. 2-nd revision // Kardiologicheskaja terapija i profilaktika. – 2009. – Vol. 8. №4. Suppl. 1. – P.1-30. (in Russian)

3. Ledyayev Y.V., Chernenkov N.S., Cherkasov O.V., et al. Assessment of risk factors and prevention of development of hypertension in adolescents // Lechashij vrach. – 2012. – №6. – P.6-11. (in Russian)

4. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Rus. recommendations // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal – 2012. – №6. Suppl. 1. – P.1-35. (in Russian)

5. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.3171-3180.

6. Cole T.J., Bellizzi M.C., Dietz K.M. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P.1-6.

7. WHO: Global Database on Body Mass Index // <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.

Информация об авторах:

Дац Людмила Сергеевна – ассистент кафедры семейной медицины, к.м.н., 664049, г. Иркутск, м-р Юбилейный, 100, ИГМАПО, e-mail: fam-med-igiuv@rambler.ru; Меньшикова Лариса Васильевна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Дац Андрей Владимирович – доцент кафедры, д.м.н.; Меньшиков Михаил Львович – ассистент, к.м.н.; Бабанская Евгения Борисовна – ассистент, к.м.н.; Говорина Елена Николаевна – заместитель главного врача по педиатрии; Иванова Татьяна Николаевна – заведующий Центром здоровья детей.

Information About the Authors:

Dats L.S. – MD, PhD, assistant, Jubilejnyj microdistrict, 100, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia, 664049, e-mail: fam-med-igiuv@rambler.ru; Menshikova L.V. – MD, PhD, DSc in Medicine, professor, Head of Department; Dats A.V. – MD, PhD, docent; Menshikov M.L. – MD, PhD, assistant; Babanskaya E.B. – MD, PhD, assistant; Govorina E.N. – Head physician on Pediatrics, Ivanova T.N. – Head of Center for child health.

© РОДИОНОВА Л.В., СОРОКОВИКОВ В.А., ЦЫРЕНЖАПОВ А.В., ПОТАПОВ В.Э., КИНАШ И.Н. – 2015
УДК

КАРТИНА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ БЛОКАДНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА, ОБУСЛОВЛЕННОГО СТЕНОЗИРУЮЩИМ ПРОЦЕССОМ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

Любовь Викторовна Родионова^{1,2}, Владимир Алексеевич Сорокичиков^{1,2}, Арсэн Владимирович Цыренжапов¹, Виталий Энгельсович Потапов¹, Ирина Николаевна Кинаш¹

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н. проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Несмотря на применение современных методов хирургического лечения стенозирующих процессов позвоночного канала, нередко рецидивы болевого синдрома, особо тяжелые случаи которых эффективно устраняют с помощью паравerteбральных блокад с глюкокортикоидными препаратами. Цель работы: оценить влияние консервативного лечения с использованием блокад с глюкокортикоидами на картину периферической крови пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала для оценки развития эндогенной интоксикации и выявления возможного системного действия гормонального препарата. Обследовано 13 женщин и 11 мужчин с болевым

синдромом (люмбалгия, люмбоишиалгия) при стенозирующем процессе позвоночного канала поясничного отдела позвоночника до и после консервативного лечения: 3-6 эпидуральных блокад по Катлену. Интенсивность боли по шкале ВАШ по окончании курса лечения уменьшалась в 1,7-1,8 раза, но у мужчин этот процесс был на 40% менее выражен, чем у женщин. В обеих группах отмечено увеличение общего количества лейкоцитов (в среднем на 73-76% по сравнению с исходным уровнем), СОЭ (на 30-40%) и доли сегментоядерных нейтрофилов (на 17%). У мужчин после лечения лейкоциты находились на более высоком уровне (на 26,7% выше, чем у женщин). Статистически значимое снижение доли лимфоцитов наблюдалось только у женщин ($30,5 \pm 1,0\%$ – исходно, $25,5 \pm 1,7\%$ – после лечения). Таким образом, проведение эпидуральных блокад с бетаметазоном эффективно снимало болевой синдром, однако способствовало увеличению количества лейкоцитов в периферической крови за счет возрастания доли полиморфноядерных нейтрофилов и приводило к ограниченному возрастанию уровня эндогенной интоксикации без развития более серьезных побочных эффектов глюкокортикоидов. Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов – чувствительный показатель для оценки выраженности системного действия глюкокортикоидов при местном их применении.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, стенозирующий процесс позвоночного канала, эпидуральная блокада по Катлену, лейкоцитарные индексы интоксикации, бетаметазон, глюкокортикоиды, лимфоциты, нейтрофилы.

THE INFLUENCE OF CONSERVATIVE TREATMENT USING BLOCKADE ON KOTLINA IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH STENOSIS OF THE LUMBAR SPINE

L.V. Rodionova^{1,2}, V.A. Sorokovikov^{1,2}, A.V. Tsyrenzhapov¹, V.E. Potapov¹, I.A. Kinash¹
(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Despite the use of modern methods of surgical treatment of stenoses of the spinal canal, the frequent recurrence of pain, particularly severe cases which effectively eliminate using paravertebral blockade with glucocorticoid drugs. The aim of the study was estimate the impact of the conservative treatment using blockades with glucocorticoids on the peripheral blood of patients with spinal stenosis to assess the development of endogenous intoxication and to identify possible systemic action on the part of hormonal drug. Materials and methods: the study involved 13 women and 11 men with stenosis of the lumbar spine before and after conservative treatment: 3 – 6 epidural analgesia on Catlina. Pain intensity scale upon completion of the course of treatment decreased by 1,7-1,8 times, but in men this process was 40% less pronounced than in women. In both groups the detected increase in the total number of leucocytes (on average 73-76% compared with baseline), the sedimentation rate of erythrocytes (30-40%) and the proportion segmented neutrophils (17%). In men after treatment the leukocytes were on a higher level (26,7% higher than women). Statistically reliable reduction in the proportion of lymphocytes was observed only in women ($30,5 \pm 1,0\%$ – source, and $25,5 \pm 1,7\%$ after treatment). Thus, the holding of the epidural of blockades with betametasone effectively removed pain, however, contributed to the increase in the number of leukocytes in peripheral blood due to the increase in the proportion of polymorphonuclear neutrophils and led to limited increase in the level of endogenous intoxication without the development of more serious side effects of glucocorticoids. The ratio of the number of neutrophils to the number of lymphocytes is a sensitive indicator to assess the expressions systemic effects of glucocorticoids for their local use.

Key words: degenerative-dystrophic diseases of the spine, stenosis of the lumbar spine, epidural blockade on Cathelin, leukocyte index of intoxication, betamethasone, corticosteroids, lymphocytes, neutrophils.

Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника – одна из ведущих проблем нейрохирургии и ортопедии. Социальная значимость этих заболеваний обоснована большой частотой встречаемости, высокой инвалидизацией и поражением лиц трудоспособного возраста [13,14]. Дегенеративно-дистрофические процессы с течением времени приводят к стенозу позвоночного канала, наиболее частая локализация которого – на поясничном уровне. У мужчин трудоспособного возраста, такая патология составляет более 50% от всех заболеваний позвоночного столба [4].

Несмотря на применение минимально инвазивных хирургических методов лечения, нередко в раннем и отдаленном послеоперационном периодах происходит рецидив болевого синдрома. Около 16% пациентов отмечают боли в позвоночнике после операции, а в 10-25% случаев имеется выраженный болевой синдром и корешковая симптоматика [4].

Клиническими проявлениями этого процесса является дорсалгия, обусловленная функциональными и дистрофическими изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением смежных структур периферической нервной системы [11].

Особое место в лечении тяжелых случаев заболевания с затянувшимся болевым синдромом, занимают эпидуральные блокады по Катлену с применением глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды «подавляют аутоиммунное воспаление, улучшают аксональную проводимость, оказывают нейротрофическое действие, а также обладают уникальным свойством вызывать ли-

зис жировой и соединительной ткани в месте инъекции и таким образом создавать резервное пространство для нервно-сосудистых структур в зоне стеноза» [8]. Однако, даже при местном применении глюкокортикоидных препаратов в высоких дозах возможно развитие неблагоприятных эффектов вследствие развития их системного действия. В качестве побочных эффектов в таких случаях возможно подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в том числе с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, синдромов гиперкортицизма, увеличение риска развития тромбозов и эмболий, катаболическое действие на соединительную ткань (особенно мышечную и костную), выражающееся в увеличении распада белков, увеличение уровня глюкозы в крови за счет снижения ее метаболизма в мышцах и связках, повышение внутричерепного давления и т.д. Известное катаболическое действие глюкокортикоидов может способствовать развитию эндогенной интоксикации продуктами лизиса тканей.

Кроме того, многокомпонентная система детоксикации и выведения ксенобиотиков детерминирована генетически и индивидуальна для каждого пациента, поэтому назначение одинаковых доз препаратов не означает идентичного ответа на лечение. Индивидуальные различия в генетически детерминированном метаболическом статусе могут стать причиной неэффективности терапии из-за быстрого выведения и обезвреживания лекарственных веществ с одной стороны, или, с другой стороны, развития побочных эффектов из-за задержки препаратов в организме. Именно поэтому совершенно

необходим постоянный мониторинг лабораторных показателей во время применения гормональных препаратов.

Все вышесказанное определило цель работы: оценить влияние консервативного лечения болевого корешкового синдрома с использованием блокад по Катлену с глюкокортикоидами на картину периферической крови пациентов со стенозирующим процессом позвоночного канала для оценки развития эндогенной интоксикации и выявления возможного системного действия гормонального препарата.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены результаты гематологических анализов крови 24 пациентов со стенозирующим процессом поясничного отдела позвоночника, находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении ИНЦХТ с 2012 по 2014 гг. У всех больных присутствовал болевой, мышечно-тонический синдром без неврологического дефицита в двигательной и чувствительной

ЕД витамина В₁₂, и 1 мл дипроспана. Критериями для назначения количества блокад были выраженность болевого синдрома и учет сопутствующей соматической патологии. Промежуток между проведениями блокад составлял 1-2 суток.

Дипроспан является пролонгированной формой бетаметазона, в его состав входят легко растворимый бетаметазона динатрия фосфат и обладающий более медленной абсорбцией бетаметазона дипропионат. Непосредственно после инъекции начинает действовать «быстрый» компонент – бетаметазона фосфат, дающий немедленное противовоспалительное и антиаллергический эффект, затем начинает действовать второй, медленно действующий компонент препарата, имеющий более медленную абсорбцию, действие которого длится 7-10 дней. Такое сочетание предусмотрено производителями для достижения двойного эффекта [6].

Всем больным до и после курса консервативного лечения выполняли полный гематологический анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы. В качестве средства измерения использовали автомати-

Таблица 1

Лейкоцитарные индексы, применяемые для оценки эндогенной интоксикации

Индекс	Обозначения	Формула для расчета	Ссылки на источник
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	м – миелоциты, ю – юные, п – палочкоядерные нейтрофилы, с – сегментоядерные нейтрофилы, пк – плазматические клетки, л – лимфоциты, мн – моноциты, э – эозинофилы.	Формула Кальф-Калифа: $ЛИИ = \frac{(4m + 3ю + 2п + с) \times (пк + 1)}{(мн + л) \times (э + 1)}$	[9]
Гематологический индекс интоксикации (ГПИ)	K _{лейк} и K _{СОЭ} – табличные константы для показателей общего содержания лейкоцитов и СОЭ, представляющие собой коэффициенты, отражающие степень отклонения соответствующего показателя от нормального уровня	ГПИ = ЛИИ × K _{лейк} × K _{СОЭ}	[10]
Показатель тяжести интоксикации (ПТИ)	нф – количество нейтрофилов, лф – количество лимфоцитов	$ПТИ = \frac{нф}{лф}$	[12]

сферах. Больные были разделены на 2 группы по половому признаку: мужчины (11 больных), средний возраст 45,4±3,1 лет и женщины (13 больных) – 53,1±4,7 лет.

Всеми больными были подписаны документы добровольного информированного согласия на участие в исследовании. При нахождении больных в стационаре строго соблюдались требования к клиническому обследованию больных.

Для количественной оценки выраженности болевого синдрома использована оценочная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [3].

Консервативное лечение болевого синдрома заключалось в проведении 3-6 эпидуральных блокад по Катлену: в спинно-мозговой канал вводили 20 мл 0,5% раствора новокаина, 2 мл 2% раствора лидокаина, 1000

чекский гематологический анализатор МЕК 6410 (Nikon Kohden corp., Япония). Скорость оседания эритроцитов определяли по методу Панченкова. Используя полученные данные, рассчитывали лейкоцитарные индексы (табл. 1) [9,10].

Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Различия между группами считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Выраженный лечебный эффект наблюдался после первых двух инъекций: наступало уменьшение или исчезновение болей, заметное ослабление симптомов на-

Таблица 2

Показатели периферической крови и выраженность болевого синдрома у больных со стенозом поясничного отдела позвоночника до и после консервативного лечения, М±m*

Показатели	При поступлении	После курса консервативного лечения	Значимость различий между группами до и после лечения	При поступлении	После курса консервативного лечения	Значимость различий между группами до и после лечения	Значимость различий между муж. и жен. группами до лечения	Значимость различий между муж. и жен. группами после лечения
	Мужчины, n = 11			Женщины, n = 13				
Общее количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,6±1,1	11,6±0,8	p=0,001	4,9±0,8	8,5±0,7	p=0,002	p=0,216	p=0,008
СОЭ, мм/час	5,6±0,5	7,3±0,6	p=0,042	7,6±0,8	10,8±0,5	p=0,002	p=0,055	p<0,001
Доля палочкоядерных нейтрофилов, %	6,0±0,8	6,6±3,1	p=0,853	2,7±0,2	3,5±0,4	p=0,086	p<0,001	p=0,292
Доля сегментоядерных нейтрофилов, %	57,2±1,1	67,0±1,8	p<0,001	53,8±1,2	63,3±1,6	p<0,001	p=0,052	p=0,138
Доля лимфоцитов, %	31,8±2,2	25,9±2,4	p=0,085	30,5±1,0	25,5±1,7	p=0,018	p=0,576	p=0,891
ЛИИ	2,5±0,2	2,9±0,2	p=0,173	2,2±0,4	2,6±0,3	p=0,432	p=0,533	p=0,432
ГПИ	2,9±0,6	3,4±0,4	p=0,496	2,5±0,4	3,9±0,5	p=0,039	p=0,574	p=0,455
ПТИ	2,0±0,2	3,8±0,3	p<0,001	1,7±0,1	3,3±0,4	p<0,001	p=0,173	p=0,343
ВАШ	5,3±0,2	1,5±0,2	p<0,001	5,4±0,2	0,9±0,2	p<0,001	p=0,729	p=0,047

Примечание: * М – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (p<0,05).

тяжения, напряжение длинных мышц спины становилось менее выраженным, нарастал объём движений в поясничном отделе позвоночника.

Информативность боли по шкале ВАШ по окончании курса проведения блокад уменьшалась в обеих группах в 1,7-1,8 раза, но у мужчин этот процесс был на 40% менее выражен, чем у женщин (табл. 2).

Для получения более детальной информации производили комплексную оценку гематологических показателей с расчетом лейкоцитарных индексов. Выявленные закономерности изменений данных показателей в дальнейшем позволят на основе гемограммы и интегральных индексов оценивать эффект и корректировать проводимую терапию. Несмотря на то, что прогностическое значение лейкоцитарных индексов используется довольно давно, они до сих пор применяются в клинической практике [5,12]. При определенном подходе можно раскрыть новые потенциальные клинические возможности этих рутинных показателей.

Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), показателя тяжести интоксикации (ПТИ) и гематологического показателя интоксикации (ГПИ) применяется у больных с различными заболеваниями для определения прогноза их развития и тяжести течения [12]. Эти показатели определяют как критерии, помогающие наряду с клиническими данными оценивать прогрессирование заболевания и возможное развитие осложнений. [12].

При поступлении в стационар у всех больных выявлено увеличение двух индексов, отражающих эндогенную интоксикацию: вычисленные значения ЛИИ и ГПИ у мужчин находились на уровне $2,5 \pm 0,2$ и $2,9 \pm 0,6$, у женщин – $2,2 \pm 0,4$ и $2,5 \pm 0,4$, соответственно (нормальные значения приведены в табл. 3). Все остальные изученные гематологические показатели входили в

в дифференцированном значении нормы отдельно для мужчин и для женщин.

Курс лечения значимо не влиял на содержание палочкоядерных нейтрофилов, однако исходно (до лечения) у мужчин их было на 58,3% больше, чем в группе женщин.

Из проведенного исследования видно, что комплексная оценка гематологических индексов более информативна, чем отдельное изучение показателей общего анализа крови. Дополнительный расчет индексов позволяет оценить развитие, тяжесть, течение эндогенной интоксикации, а также оценить эффекты проводимой терапии и определить стратегию дальнейшей коррекции лечения [10].

Различия между группами мужчин и женщин заключались в том, что до лечения количество палочкоядерных нейтрофилов у мужчин было на 55% выше, чем у женщин, по остальным показателям значимой разницы не выявлено. После лечения в мужской группе отмечено общее количество лейкоцитов, превышающее на 26,7% показатели в группе женщин, однако СОЭ было на 47,9% ниже.

На всех сроках исследования в обеих группах больных ЛИИ и ГПИ превышали референтные значения или находились на верхней границе нормы, что свидетельствовало о наличии эндогенной интоксикации (табл. 2). Эндогенная интоксикация в той или иной степени выраженности сопутствует любой соматической, инфекционной или хирургической патологии.

Эндотоксикоз определяют как клинический синдром с проявлениями симптомов интоксикации, обусловленных накоплением в тканях организма продуктов распада различных веществ. Понятие «эндотоксин» считают условным, так как любой метаболит при концентрации в организме, превышающей физиологические пределы будет проявлять токсические свойства [2]. К основным классам эндотоксинов, имеющих практическое значение относят: продукты распада тканевых белков, низкомолекулярные токсины (мочевина, креатинин, билирубин и др.), пероксиды и другие продукты свободно-радикального окисления, токсины микроорганизмов, биологически активные амины (гистамин, серотонин, брадикинин и др.), продукты гниения белков в кишечнике (индол, фенол, скатол), а также кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты), накапливающиеся при ряде состояний, связанных с дефицитом глюкозы в тканях. Таким образом, биохимическими механизмами развития эндотоксикоза являются: активация тканевого протеолиза, процессов свободно-радикального окисления или действие бактериальных токсинов [2].

В нашем исследовании развитие эндогенной интоксикации после курса блокад с применением дипроспана (бетаметазона) может быть связано с его катаболическим действием на лимфоидную и соединительную ткань, что согласуется с данными литературы о том, что бетаметазон обладает выраженным дозозависимым действием на метаболизм углеводов, белков и жиров, оказывая катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани. В литературных источниках описано также, что введение бетаметазона вызывает снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита и увеличение лейкоцитов и нейтрофилов. Впоследствии все эти параметры нормализуются примерно через 7 дней после отмены препарата [17].

Бетаметазон также модулирует биологическую функцию человеческих полиморфно-ядерных лейкоцитов [16], увеличивая плотность бета-адренергических рецепторов на их поверхности [15]. Адренергические рецепторы играют важную роль в модулировании воспалительного ответа, их стимуляция снижает цитотоксические функции нейтрофилов, а их блокада увеличивает опосредованный нейтрофилами отек тканей. Кроме того, зарубежными коллегами показано, что

Таблица 3

Референтные значения изучаемых гематологических показателей

Общее количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	4,0 – 8,8
СОЭ, мм/час	Мужчины: 1 – 10, женщины: 2 – 15
Доля палочкоядерных нейтрофилов, %	1 – 6
Доля сегментоядерных нейтрофилов, %	47 – 72
Доля лимфоцитов, %	19 – 37
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	1 – 1,5
Гематологический индекс интоксикации (ГПИ)	0,5 – 2,5
Показатель тяжести интоксикации (ПТИ)	2 – 3

пределы нормы, однако у мужчин доля палочкоядерных нейтрофилов была на верхней границе и статистически значимо отличалась от такового показателя у женщин ($6,0 \pm 0,8$ % у мужчин и $2,7 \pm 0,21$ % у женщин, $p < 0,05$) (см. табл. 2).

После проведенного консервативного лечения в обеих гендерных группах статистически значимо увеличился ПТИ, а у женщин дополнительно возрастал и ГПИ. В обеих группах отмечено увеличение общего количества лейкоцитов (в среднем на 73-76% по сравнению с исходным уровнем), СОЭ (на 30-40%) и доли сегментоядерных нейтрофилов (на 17%). У мужчин после лечения лейкоциты находились на более высоком уровне (на 26,7% выше, чем у женщин). Статистически значимое снижение доли лимфоцитов наблюдалось только у женщин ($30,5 \pm 1,0$ % – исходно, $25,5 \pm 1,7$ % – после лечения) (табл. 2).

Как уже было отмечено, скорость оседания эритроцитов увеличивалась после курса лечения в обеих гендерных группах, однако у женщин этот эффект был почти в 1,5 раза более выражен, по сравнению с мужчинами. СОЭ, являясь неспецифическим показателем, отражает состояние мембраны эритроцитов и коллоидное состояние плазмы крови. Вместе с тем, в физиологических условиях у женщин СОЭ находится на несколько более высоких цифрах, чем у мужчин, что и отражается

бетаметазон снижает интенсивность миграции нейтрофилов [18].

Катаболическое действие глюкокортикоидов связано со стимуляцией образования глюкозы в печени с помощью усиления глюконеогенеза, необходимые субстраты для которого (аминокислоты) изымаются из периферических тканей. Кроме этого, глюкокортикоидные препараты тормозят потребление глюкозы периферическими тканями, что в итоге может привести к недостатку синтеза АТФ. При высокой концентрации глюкокортикоиды подавляют иммунные реакции, вызывая гибель лимфоцитов и инволюцию лимфоидной ткани; подавляют воспалительную реакцию, снижая число циркулирующих лейкоцитов, снижая синтез медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов [1]. Известно также, что глюкокортикоиды оказывают стимулирующее влияние на гранулоцитарный и эритроидный ростки гемоэза, приводя к эритроцитозу и нейтрофилезу с относительной лимфопенией [7].

Выявленное нами преобладание показателей эндогенной интоксикации именно у мужчин может быть связано с большим объемом мышечной массы, так как белковые гидролизаты обладают особо высокой токсичностью. Одновременно с этим обращала на себя внимание интенсивность боли, оцененная по шкале ВАШ в группе мужчин, которая после лечения снижалась, но на 40% менее эффективно, чем у женщин.

ЛИИ в данном исследовании оказался недостаточно информативен для выявления начинающегося системного действия глюкокортикоидов, так как не обнаружено статистически значимой разницы ни в одной группе, ни на одном сроке исследования. С помощью ГПИ выявлены различия только у женщин до и после лечения. Самым информативным и чувствительным показателем, отражающим катаболические процессы, оказался ПТИ, по значениям которого выявлены статистически значимые различия в обеих гендерных группах как до, так и после лечения. Так, ПТИ возрастал к концу лечения на 90-94%, отражая увеличение доли нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов в периферической крови пациентов обеих групп.

Увеличение данного показателя в процессе лечения отражает увеличение количества нейтрофилов и снижение доли лимфоцитов в периферической крови пациентов. Этот эффект может быть связан с тем, что дипроспан, действующим веществом которого является бетаметазон (глюкокортикоид), увеличивает число нейтрофилов в периферической крови, возможно ускоряя их выход из костного мозга и замедляя их переход во внесосудистое пространство. Таким образом, проведение паравертебральных блокад с использованием глюкокортикоидного препарата дипроспан оказывает слабое системное действие, выражающееся в индукции

относительного нейтрофилеза у пациентов со стенозом позвоночного канала.

Здесь следует отметить, что решение о назначении лечения болевого синдрома с использованием глюкокортикоидных препаратов принималось обоснованно, в соответствии со стремлением предотвратить развитие побочных эффектов, когда ожидаемая польза избавления пациента от болевого синдрома превышала потенциальный риск развития нежелательной системной реакции на введение глюкокортикоидов. Кроме изменения картины периферической крови, которую можно расценить как наиболее раннее свидетельство начала системного действия гормонального препарата на организм, других побочных эффектов не наблюдалось.

Таким образом, курс лечения с применением эпидуральных блокад по Катлену способствовал увеличению числа лейкоцитов за счет нейтрофилов (в основном сегментоядерных), возможно из-за меньшего их проникновения на периферию и накопления в кровеносном русле, тем более, что по литературным источникам глюкокортикоиды противодействуют миграции нейтрофилов.

У мужчин больше мышечная масса, значит катаболические процессы более выражены, так как глюкокортикоиды стимулируют белковый распад в первую очередь в мышечной ткани. Наиболее чувствительным показателем, отражающим нарастание эндогенной интоксикации, связанной с катаболическим действием глюкокортикоида бетаметазона оказался ПТИ, так как именно этот индекс отражает увеличение количества нейтрофилов и уменьшение числа лимфоцитов.

Таким образом, проведение эпидуральных блокад по Катлену с бетаметазоном способствует увеличению количества лейкоцитов в периферической крови за счет возрастания доли полиморфноядерных нейтрофилов. Применение эпидуральных блокад с глюкокортикоидными препаратами может способствовать возрастанию уровня эндогенной интоксикации. Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов – чувствительный показатель для оценки выраженности системного действия глюкокортикоидов при местном их применении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 23.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 784 с.
2. Бородин Е.А., Егоришина Е.В., Самсонов В.П. Биохимия эндотоксикоза. Механизмы развития и оценка тяжести при воспалительных заболеваниях легких. – Благовещенск: АГМА, 2003. – 129 с.
3. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сороковиков В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2013. – 32 с.
4. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А. и др. Сравнительный анализ результатов декомпрессивных и одномоментных декомпрессивно-стабилизирующих операций при лечении диско-радикакулярного конфликта пояснично-крестцового отдела позвоночника // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80). Ч. 1. – С.38-43.
5. Виленский Б.С., Аносов Н.И. Инсульт. – Л.: Медицина, 1980. – 312 с.
6. Егоров Е.А. Рациональное ведение послеоперационного

периода в офтальмологии. // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 1. №2. – URL: http://www.rmj.ru/articles_4638.htm (дата обращения 12.02.2015).

7. Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.

8. Кузнецов В.Ф. Стеноз позвоночного канала // Медицинские новости. – 1997. – №5. – С.22-29.

9. Островский В.К., Макаров С.В., Янголенко Д.В. и др. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и лёгких // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №1. – С.73-78.

10. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний различных локализаций // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №6. – С.25-29.

11. Поздеева Н.А., Сороковиков В.А. Дегенеративно-

дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (распространённость, клиника, профилактика) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 50. №4. – С.265-267.

12. Писарев В.В., Львов С.Е. Гематологические показатели интоксикации при оценке тяжести течения и ранней диагностике воспалительных осложнений у больных с переломами длинных костей конечности // Травматология и ортопедия России. – 2012. – Т. 64. №2. – С.41-47.

13. Сороковиков В.А., Брюханов В.Г., Кошкарёва З.В., Горбунов А.В. Оценка степени стенозирующего процесса (стеноза) позвоночного канала на поясничном уровне // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 90. №2. Ч. 2. – С.78-82.

14. Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Ларионов С.Н. и др. Опыт лечения больных с грыжами межпозвоночных дисков на поясничном уровне // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.

– 2013. – Т. 93. №5. – С.91-95.

15. Marone G., Fimiani B., Petracca R., et al. Betamethasone increases the beta-adrenergic receptor density of human polymorphonuclear leukocytes // Ric. Clin. Lab. – 1985. – Vol. 15. №1. – P.25-32.

16. Marone G., Siri L., Genovese A., Condorelli M. Betamethasone modulates the biological function of human polymorphonuclear leukocytes // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1987. – Vol. 82. №3-4. – P.532-534.

17. Niewęglowska N., Niewęglowska-Kowalczyk M., Roszkowski P., Czajkowski K. Effect of bethametasone on blood cell count and C-reactive protein in patients with threatened preterm delivery // Med. Wieku Rozwoj. – 2003. – Vol. 7. №3. (Suppl 1). – P.261-270.

18. Pécoud A., Leimgruber A., Frei P.C. Effect of one gold salt, of betamethasone, and of aspirin on the chemotaxis of human neutrophils measured in vitro // Ann. Rheum. Dis. – 1980. – Vol. 39. №1. – P.25-30.

REFERENCES

1. Biochemistry: tutorial / under edition of Severin E.S. – Moscow: GEOTAR-MED, 2003. – 784 p. (in Russian)

2. Borodin E.A., Egorschina E.V., Samsonov V.P. Biochemistry of Endotoxycosis. Mechanisms of development and assessment of severity in inflammatory lung diseases. – Blagoveshchensk: AGMA, 2003. – 129 p. (in Russian)

3. Byvaltsev V.A., Belych E.G., Alexeeva N.V., Sorokovikov V.A. The Use of scales and questionnaires in the evaluation of patients with degenerative lesions of the lumbar spine: methodical recommendations. – Irkutsk: NCRVH SO RAMN, 2013. – 32 p. (in Russian)

4. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Kalinin A.A., et al. Comparative analysis of the results of decompression and simultaneous decompressive-stabilizing operations in the treatment of disco-radicular conflict lumbar-sacral spine // Bul. VSNC SO RAMN. – 2011. – Vol. 80. №4. Part 1. – P.38-43. (in Russian)

5. Vilensky B.S., Anosov N.I. Stroke. – Leningrad: Medicina, 1980. – 312 p. (in Russian)

6. Egorov E.A. Rational treatment in the postoperative period in ophthalmology. // RMG. – 2000. – Vol. 1. №2 URL: http://www.rmj.ru/articles_4638.htm (date of access 12.02.2015). (in Russian)

7. Clinical biochemistry / Ed. V.A. Tkachuk. – Moscow: GEOTAR-MED, 2004. – 512 p. (in Russian)

8. Kuznetsov V.F. Spinal Stenosis // Medecinskie novosti. – 1997. – №5. – P.22-29. (in Russian)

9. Ostrovsky V.K., Makarov S.V., Angolina D.V., et al. Blood counts and leukocyte index of intoxications classification when assessing the severity and determining the prognosis of inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases of the abdominal organs and lungs // Uljanovskij medico-biologosheskij zurnal. – 2011. – №1. – P.73-78. (in Russian)

10. Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Jangolenko D.V., Makarov S.V. Leukocyte index of intoxication and some blood parameters in the evaluation of some course and prognosis of

inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases of different localizations // Anestesiologia i reanimatologia. – 2005. – №6. – P.25-29. (in Russian)

11. Pozdeeva N.A., Sorokovikov V.A. Degenerative changes of the lumbosacral spine (prevalence, clinical features, prevention) // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2006. – Vol. 50. №4. – P.265-267. (in Russian)

12. Pisarev V.V., Lvov S.E. Hematologic indicators of intoxication in assessing the severity and early detection of inflammatory complications in patients with fractures of long bones of limbs // Travmatologia i ortopedia Rossii. – 2012. – Vol. 64. №2. – P.41-47. (in Russian)

13. Sorokovikov V.A., Bryukhanov, V.G., Koshkareva Z.V., Gorbuinov A.V. A assessment of the degree of stenotic process (stenosis) of the spinal canal at the lumbar level // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2013. – Vol. 90. №2. – P.78-82. (in Russian)

14. Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Larionov S.N., et al. The Experience of treating patients with herniated disc at the lumbar level // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2013. – Vol. 93. №5. – P.91-95. (in Russian)

15. Marone G., Fimiani B., Petracca R., et al. Betamethasone increases the beta-adrenergic receptor density of human polymorphonuclear leukocytes // Ric. Clin. Lab. – 1985. – Vol. 15. №1. – P.25-32.

16. Marone G., Siri L., Genovese A., Condorelli M. Betamethasone modulates the biological function of human polymorphonuclear leukocytes // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1987. – Vol. 82. №3-4. – P.532-534.

17. Niewęglowska N., Niewęglowska-Kowalczyk M., Roszkowski P., Czajkowski K. Effect of bethametasone on blood cell count and C-reactive protein in patients with threatened preterm delivery // Med. Wieku Rozwoj. – 2003. – Vol. 7. №3. (Suppl 1). – P.261-270.

18. Pécoud A., Leimgruber A., Frei P.C. Effect of one gold salt, of betamethasone, and of aspirin on the chemotaxis of human neutrophils measured in vitro // Ann. Rheum. Dis. – 1980. – Vol. 39. №1. – P.25-30.

Информация об авторах:

Родионова Любовь Викторовна – заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, к.б.н., 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИИЦХТ, тел. (3952) 290350, e-mail: greidmacho@yandex.ru; Сороковиков Владимир Алексеевич – заместитель директора ИИЦХТ по научной работе; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО, д.м.н., проф., e-mail: svladimir10@gmail.com; Цыренжапов Арсэн Владимирович – лаборант-исследователь лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ИИЦХТ, к.м.н., e-mail: arsen_21@mail.ru; Потапов Виталий Энгельсович – заведующий отделением нейрохирургии ИИЦХТ, к.м.н.; Кинаш Ирина Николаевна – врач отделения клинической лабораторной диагностики ИИЦХТ, к.б.н., 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИИЦХТ.

Information About the Authors:

Rodionova L.V. – Head of the Laboratory of cellular pathophysiology and biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; assistant Professor of Department Clinical laboratory diagnostics, PhD, Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, Russia, 664003, tel. (3952) 290350, e-mail: greidmacho@yandex.ru; Sorokovikov V.A. – Deputy Director for scientific Affairs of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Head of Department of Traumatology, orthopedics and neurosurgery, MD, PhD, DSc in Medicine, Full Professor; Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, 664003; tel. (3952) 29-03-50, e-mail: svladimir10@gmail.com; Tsyrenzhapov A.V. – assistant researcher of the Laboratory of cellular pathophysiology and biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, MD, PhD, e-mail: arsen_21@mail.ru; Potapov V.E. – Head of Department of neurosurgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, MD, PhD, Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, 664003; tel. (3952) 29-03-50; e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Kinash I.A. – physician of the Department of clinical laboratory diagnostics of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, PhD, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, 664003, tel. (3952) 290350; e-mail: scrrs.irk@gmail.com.

КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ СТИМУЛИРУЮЩИХ ПРОГРАММ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ*Марина Михайловна Петрова, Семен Владимирович Прокопенко, Оксана Васильевна Еремина,
Елена Юрьевна Можейко, Дарья Сергеевна Каскаева*(Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

Резюме. Оценивалась эффективность использования авторских компьютерных стимулирующих программ в коррекции когнитивных функций у больных с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. Было обследовано 74 больных, все больные прошли курс медикаментозной терапии, 37 больных дополнительно к медикаментозной терапии был проведен курс реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ (1 раз в день по 20 мин. в течение 10 дней). Доказано, что курс реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ у больных с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования является эффективным способом коррекции когнитивных функций.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, когнитивные нарушения.

CORRECTION OF COGNITIVE DISORDERS BY THE USE OF COMPUTER STIMULATE PROGRAMS IN PATIENTS AFTER OPERATION OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY*M.M. Petrova, S.V. Prokopenko, O.V. Eremina, E.Yu. Mozhejko, D.S. Kaskaeva*

(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. We evaluated the effectiveness of computer stimulate programs in the correction of cognitive functions in patients after coronary artery bypass surgery. 74 patients were examined; all patients took the course of drug therapy. Moreover 37 patients took a course of the rehabilitation with the use of computer stimulate programs (once a day, during 20 minutes during 10 days). It was revealed that the course of rehabilitation with the use of computer stimulate programs in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery is the effective method of correction of cognitive function.

Key words: coronary artery bypass surgery, bypass, cognitive disorders.

Поражение центральной нервной системы является одним из основных осложнений коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК). Основным итогом коронарного шунтирования (КШ) является повышение качества жизни больных, однако данное вмешательство, особенно с использованием искусственного кровообращения, ассоциируется с закономерно развивающимися осложнениями, в том числе с нейропсихологическими – когнитивными нарушениями (краткосрочной и долговременной памяти, концентрации внимания, мыслительной способности). По данным литературы, использование искусственного кровообращения при кардиохирургических вмешательствах является причиной нейропсихологических осложнений довольно часто (от 5,6 до 90%) [1,11,17]. При этом, частота таких церебральных осложнений, как инсульт и энцефалопатия (включая делирий), относительно невелика и составляет примерно от 2 до 5% и от 10 до 30%, соответственно [13]. В то время, когнитивная дисфункция с такими клиническими проявлениями, как ухудшение памяти, внимания, психомоторных реакций и зрительно-пространственной ориентации выявляется гораздо чаще.

Распространенность выявленной когнитивной дисфункции значительно варьирует от 50 до 70% в первую неделю после операции, тогда как через 2 месяца снижение составляет от 30 до 50% [6,14]. Fontes и соавт. (2013) сообщили, что у 45% после операции выявлена послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) через 6 недель после аортокоронарного шунтирования (АКШ), по данным автора, в катамнезе отмечался полный регресс этих нарушений через 1 год после оперативного лечения ИБС [8].

В отдаленном периоде, через 6 лет после операции, результаты исследования когнитивных функций у больных, перенесших КШ, и группы контроля, сходных по возрасту – были сопоставимы. Кроме того, установлена связь степени когнитивных нарушений с прогрессированием основного сердечно-сосудистого заболевания [17,19].

Недавние исследования показали, что послеоперационная когнитивная дисфункция может носить преходящий характер [5,8,9,17]. Краткосрочное снижение когнитивных функций после АКШ обычно относится к изменениям в когнитивной деятельности, наблюдаемым до нескольких недель после операции. L. Evered и соавт. (2011) сообщили, что у больных, перенесших КШ, на 7 сутки после операции была более высокая частота ПОКД (43%), по сравнению с больными, которым было проведено эндопротезирование тазобедренного сустава под общей анестезией (17%). Тем не менее, через 3 месяца не было статистически значимой разницы по данным тестирования в обеих группах [7].

Важным для понимания изменений в когнитивной сфере после операции коронарного шунтирования является то, что значительная часть больных с ИБС до операции имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности. Частота предоперационных когнитивных нарушений, по данным литературы, составляет от 20 до 46%, зависит от возраста, наличия или отсутствия артериальной гипертензии, цереброваскулярного заболевания, генетической предрасположенности и уровня образования [10,12,16]. Результаты проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в предоперационном периоде также показали высокую распространенность сосудистых мелкоочаговых и диффузных изменений белого вещества [16].

Таким образом, развитие ПОКД у больных, перенесших коронарное шунтирование в условия ИК, является актуальной медико-социальной проблемой. На сегодняшний день нет четких данных о механизмах, факторах, а также необходимости и подходах к ранней реабилитации ПОКД у больных, подвергшихся КШ в условиях ИК.

Опубликованы результаты обзоров, посвященных реабилитации когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии, в том числе К. Cicerone и соавт. [6]. Несколько крупных работ посвящено применению компьютерных вариантов тренировки памяти, внима-

ния, зрительного гнозиса [4]. Учитывая общие черты патогенеза сосудистых и постоперационных когнитивных нарушений, при определенной модификации режима занятий, компьютерные тренировки имеют перспективу применения и у больных, перенесших КШ. Сотрудниками кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого был разработан метод коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии с использованием компьютерных стимулирующих программ (КСП) (патент на изобретение № 2438574, 2012г.) [4,15]. Они включают наборы структурированных, стандартизированных и хорошо оформленных заданий, обеспечивают выбор упражнений заданного уровня сложности и длительности, позволяют предоставлять больному мгновенную обратную связь по результатам выполнения задания, могут осуществляться в домашних условиях и доступны больным с тяжелыми физическими дефектами. Доказано, что курс реабилитации с использованием КСП в течение 10 дней 1 раз в день (продолжительность одного занятия 20 мин.), является эффективным способом коррекции когнитивных нарушений сосудистого генеза [4,15].

Цель нашего исследования: оценить эффективность использования компьютерных стимулирующих программ в коррекции послеоперационных когнитивных дисфункций у больных с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования.

Материалы и методы

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 74 больных с диагнозом ИБС мужского и женского пола. Критериями включения в исследование были: возраст до 70 лет, планируемое коронарное шунтирование, согласие больного на проведение исследования.

Из исследования исключались больные с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, онкопатологией, при сочетании ИБС с клапанными пороками сердца, с сахарным диабетом любого типа, фибрилляцией предсердий, стеноокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий, эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) были причиной исключения из настоящего исследования.

Все больные были разделены на 2 группы. В основной группе (n=37) в дополнение к проводимой терапии использовался курс реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ когнитивных функций в течение 10 дней 1 раз в день, на 2 сутки после операции КШ, продолжительность занятия составляла 20 мин. В группе сравнения (n=37) больные в послеоперационном периоде получали стандартную терапию.

Средний возраст больных в I группе составил $60,0 \pm 6,42$ лет, медиана – 61 [57; 65] год; во II – $60,5 \pm 6,42$ лет, медиана 61 [55; 66] год ($p > 0,05$).

Дооперационное обследование включало: общесоматическое обследование, методы функциональной диагностики (эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование.

Диагноз ИБС верифицировался на основании критериев ВОЗ, наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Для оценки стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) была использована классификация В.Х Василенко – Н.Д. Стражеско (1935). Оценку функционального класса ХСН проводили по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964). Тяжесть стенокардии соответствовала II-III функциональному классу (табл. 1).

Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра. Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE, согласно которой количество баллов < 28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), теста рисования часов, исследования умственной работоспособности и психического темпа (таблицы Шульте), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала, теста ассоциаций (семантическая речевая активность), серийный счет из шкалы Маттиса. Методика «Заучивание 10 слов» проводилась в несколько этапов: 1 этап – с первого предъявления, 2 этап – суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап – отсроченное воспроизведение. Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Всем больным выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме. Длительность ИК в основной группе составила $82,9 \pm 34,3$ мин., время пережатия аорты – $49,9 \pm 30,6$ мин. ($p > 0,05$). В группе сравнения время ИК – $83,2 \pm 32,6$ мин. ($p > 0,05$), время пережатия аорты – $50,1 \pm 28,3$ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, статистически значимых различий по возрасту, времени ИК, функциональному классу стенокардии, EuroSCORE не выявлено.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели больных с ИБС

Показатель	Группа с использованием компьютерных программ	Группа контроля	p
Возраст, годы	$60 \pm 6,42$	$60,5 \pm 7,64$	$> 0,05$
Время ИК	$82,9 \pm 34,3$	$83,2 \pm 32,6$	$> 0,05$
Время пережатия аорты (ПА)	$49,9 \pm 30,6$	$50,1 \pm 3,6$	$> 0,05$
Функциональный класс, абс. %			
II	23 (62,1)	21 (56,7)	
III	14 (38)	16 (43,3)	
ФК по NYHA, абс. %			
II	18 (48,6)	18 (48,6)	
III	19 (51,4)	19 (51,4)	
Число больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) абс. (%)	25 (67,6)	27 (73)	
Число курящих больных, n (%)	27 (73)	28 (76)	
Образование, абс. (%)			
среднее	10 (27,1)	11 (29,7)	
средне-специальное	16 (43,2)	17 (46)	
высшее	11 (29,7)	9 (24,3)	
EuroSCORE	$2,9 \pm 1,37$	$3,0 \pm 1,2$	$> 0,05$
Число больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий			
Стеноз менее 30%	11 (29,8)	24 (64,8)	
30-49%	26 (70,2)	13 (35,2)	
50-69%	0	0	
70-99%	0	0	

В послеоперационном периоде проводились аналогичные обследования: общесоматическое, методы функциональной диагностики (эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование.

Статистическая обработка полученных результатов

проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При первичном неврологическом осмотре были выявлены изменения практически у всех включенных в исследование больных. В I группе жалобы на снижение памяти выявлены в 51,3% (19/37) случаев, снижение работоспособности – в 48,6% (18/37), жалобы на головную боль, головокружение отмечались в 41% (13/32), в группе сравнения жалобы на снижение памяти отмечены в 45,9% (17/37), снижение работоспособности выявлено в 54% (20/37), головная боль, головокружение – в 24,3% (9/37) случаев.

Снижение по результатам нейропсихологического тестирования показателей на 20% от нормы в 2 и более тестах расценивалось как когнитивный дефицит. Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде были сопоставимы в основной и контрольной группах (тест Манна-Уитни), $p < 0,05$. В целом, в основной группе когнитивные нарушения выявлены у 14 (38%), в группе сравнения – у 15 (40,5%) больных. В соответствии с критериями включения в исследование, уровень когнитивных нарушений у больных I и II группы до операции был сопоставимым, соответствовал умеренным когнитивным нарушениям. Характеристика групп представлена в таблице 2.

тивные нарушения в основной группе выявлены у 13 (35,1%), в группе сравнения когнитивный дефицит наблюдался у 26 (70,2%) больных.

В основной группе больных, получающих дополнительно к основному лечению тренировку когнитивных нарушений с использованием компьютерных программ, в послеоперационном периоде на 12 сутки отмечалась статистически значимая положительная динамика по уровню шкал: FAB ($p=0,001$, тест Вилкоксона), при исследовании внимания по таблицам Шульте ($p=0,01$, тест Вилкоксона), при исследовании зрительной памяти (заучивание пяти слов) непосредственного воспроизведения ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (табл. 2). По показателям MMSE, отсроченном воспроизведении при запоминании 10 слов, при зрительном запоминании 5 слов, серийный счет из шкалы Маттиса, беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации) статистически значимого улучшения отмечено не было, но показатели остались в пределах дооперационного уровня.

При сравнении результатов тестирования больных основной и контрольной групп после оперативного вмешательства получены: статистически значимые различия по показателям MMSE ($p=0,002$), FAB ($p=0,001$), в тесте на ассоциативное мышление ($p=0,001$), на запоминание 10 слов при непосредственном воспроизведении ($p=0,006$), на общее количество слов ($p=0,001$), отсроченное воспроизведение ($p=0,022$), зрительное запоминание 5 слов при непосредственном воспроизведении ($p=0,005$).

В группе контроля из 8 используемых нейропсихологических тестов на 12 сутки отмечается статистически значимое ухудшение практически по всем тестам (тест Вилкоксона, $p < 0,05$).

С целью оценки взаимосвязи демографических, анамнестических (длительность ИК), клинических признаков (результатов нейропсихологического тестирования) проведен корреляционный анализ. Обнаружено, что с увеличением возраста ухудшаются результаты тестирования по шкалам MMSE ($r=-0,37$; $p < 0,05$), FAB ($r=-0,35$; $p < 0,05$), внимание по таблицам Шульте ($r=-0,55$; $p < 0,05$), ассоциативное мышление ($r=-0,49$; $p < 0,05$), серийный счет из шкалы Маттиса ($r=-0,34$; $p < 0,05$), отсроченное воспроизведение при запоминании 10 слов ($r=-0,49$; $p < 0,05$), заучивание 5 слов при непосредственном воспроизведении ($r=-0,35$; $p < 0,05$), заучивание 5 слов при отсроченном воспроизведении ($r=-0,42$; $p < 0,05$), тест рисования часов ($r=-0,35$; $p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что с увеличением времени ИК ухудшаются результаты тестирования по шкалам MMSE ($r=-0,35$; $p < 0,05$), тесту рисования часов ($r=-0,35$; $p < 0,05$), шкалам Шульте ($r=-0,33$; $p < 0,05$).

Побочных эффектов при применении компьютерных программ коррекции у больных, перенесших КШ, выявлено не было.

До сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [3,13,16,18], существует мнение ряда авторов, которые считают когнитивное снижение после КШ не значимым, полностью обратимым. Такая оптимистичная точка зрения на течение ПОКД не может считаться окончательной. Показано, что ранние послеоперационные когнитивные дисфункции могут носить преходящий характер [2,5,9]. Тем не менее, именно

Динамика показателей когнитивных функций до операции, через 12 суток после коронарного шунтирования ($M \pm m$)

Нейропсихологический тест	I группа компьютерные программы (n = 37)		II группа (контрольная) (n = 37)		p - Манна-Уитни	
	до операции	после	до операции	после		
MMSE	27,2±1,34 p=0,075	27,7±1,17	27,3±,55 p=0,001	26,4±1,91	0,002	
FAB	16,3±0,91 p=0,001	16,9±0,77	16,3±1,35 p=0,001	15,5±0,9	0,001	
Тест рисования часов	9,27±0,65 p=0,529	9,35±0,78	9,3±0,7 p=0,690	9,24±0,76	0,491	
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,43±0,76 p=0,67	5,48±0,65	5,51±0,9 p=0,04	5,13±0,85	0,006
	2 этап	35,7±3,33 p=0,661	36,1±2,65	36,1±4,66 p=0,002	32,9±3,75	0,001
	3 этап	5,35±1,2 p=0,749	5,24±1,06	5,21±0,62 p=0,131	4,72±0,72	0,022
Зрительное запоминание непосредственное	4,45±0,6 p=0,04	4,7±0,46	4,37±0,63 p=0,255	4,2±0,71	0,005	
	3,05±0,77 p=0,374	3,13±0,67	3,3±0,91 p=0,041	2,8±0,67	0,145	
Тест ассоциации	16,7±1,49 p=0,206	16,9±0,88	16,9±2,13 p=0,001	15,5±1,98	0,001	
Тест Шульте	58,3±10,2 p=0,01	55,1±7,06	57,0±16,9 p=0,045	60,4±14,1	0,053	
Шкала Маттиса прямой счет	5,2±0,98 p=0,670	5,1±0,81	5,2±0,96 p=0,178	5,0±0,98	0,036	
	3,43±0,83 p=0,831	3,45±0,64	3,75±1,05 p=0,004	3,3±1,02	0,747	

Примечание: *Статистически значимым принимался уровень различий при значении $p < 0,05$, тест Вилкоксона.

Повторное тестирование после операции выявило следующие изменения когнитивного статуса больных.

В послеоперационном периоде на 12 сутки когни-

ПОКД является причиной низкого качества жизни, а также приверженности к терапии у больных в течение полугода после операции, что, в свою очередь, снижает эффективность последней [3].

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что использование у больных с ИБС после операции коронарного шунтирования когнитивной тренировки с применением компьютерных стимулирующих программ является безопасным и уменьшают выраженность ПОКД.

Курс реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ в коррекции когнитивных функций у больных ИБС после коронарного шунтирования в течение 10 дней 1 раз в день, продолжительностью одного занятия 20 мин. является эффективным. Необходимо проведение дополнительных исследований когнитивных функций больных в более отдаленном периоде для оценки характера течения ПОКД и долговременного эффекта компьютерных стимулирующих программ.

В настоящее время в теории и практике когнитивной реабилитации остается немало нерешенных вопросов. Однако, несмотря на множество проблем, все большее число специалистов указывают на важность когнитивной реабилитации у больных с ИБС, нуждающихся в реваскуляризирующих операциях.

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: 15.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии // Фарматека. – 2011. – №19. – С.20-28.
2. Еремина О.В., Петрова М.М., Прокопенко С.В. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. №6. – С.48-56.
3. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования // Врач. – 2014. – №8. – С.75-78.
4. Прокопенко С.В., Черных Т.В., Можейко Е.Ю. и др. Оценка когнитивных нарушений и эффективность их коррекции с использованием компьютерных программ в остром периоде ишемического инсульта // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 74. №2. – С.59-62.
5. Шрадер Н.И., Шайбакова В.Л., Лихванцева В.В. и др. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – №3. – С.76-81.
6. Cicerone K.D., Langenbahn D.M., Braden C., et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008 // Arch Phys Med Rehabil. – 2011. – Vol. 92. №4. – P.519-530.
7. Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 112. – P.1179-1185.
8. Fontes M.T., Swift R.C., Phillips-Bute B., et al. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery // Anesth. Analg. – 2013. – Vol. 116. – P.435-442.
9. Hudetz J.A., Gandhi S.D., Iqbal Z., et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery // J Anesth. – 2011. – P. 25. – P 1-9.

10. Jensen B.O., Hughes P, Rasmussen L.S., et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.2790-2795.
11. Kellermann K., Jungwirth B. Avoiding stroke during cardiac surgery // Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – Vol. 14. – P.95-101.
12. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction // Acta Anaesthesiol Scand. – 2010. – Vol. 54. – P.951-956.
13. McKhann G.M., Grega M.A., Borowicz Jr L.M., et al. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: An update // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P.562-571.
14. Maekawa K., Goto T., Baba T., et al. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann ThoracSurg. – 2008. – Vol. 86. – P.1563-1569.
15. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., et al. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs // Journal of the Neurological Sciences. – 2013. – Vol. 325. №1-2. – P.148-153.
16. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P., et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P.694-703.
17. Panza F., D'Introno A., Colacicco A.M., et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. // Dement GeriatrCognDisord. – 2008. – P. 25. №4. – P.336-346.
18. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systemic review // ActaAnaesthesiol Scand. – 2010. – Vol. 54. – P.663-677.
19. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366. – P.250-257.

REFERENCES

1. Damulin I.V. Cognitive disorders in vascular diseases of brain: some aspects of diagnostics and therapy // Farmateka. – 2011. – №19. – P.20-28. (in Russian)
2. Eremina O.V., Petrova M.M., Prokopenko S.V., et al. Cognitive disorders in patients with ischemic heart disease // Bulletin Sibirskoj Meditsiny. – 2014. – Vol. 13. №6. – P.48-56. (in Russian)
3. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., et al. Use of cytotolin after coronary artery bypass surgery // Vrach. – 2014. – №8. – P.75-78. (in Russian)
4. Prokopenko S.V., Chernyh T.V., Mozeyko E.Yu., et al. Evaluation of cognitive disorder and effectiveness of correction by the use of computer program in the acute period of ischemic stroke // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – 2012. – Vol. 74. №2. – P.59-62. (in Russian)
5. Shrauder N.I., Shajbakova V.L., Lihvantseva V.V., et al. Neurological complications of coronary artery bypass surgery // Zhurnal Nevrologii i psikiatrii. – 2012. – №13. – P.76-81. (in Russian)

6. Cicerone K.D., Langenbahn D.M., Braden C., et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008 // Arch Phys Med Rehabil. – 2011. – Vol. 92. №4. – P.519-530.
7. Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 112. – P.1179-1185.
8. Fontes M.T., Swift R.C., Phillips-Bute B., et al. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery // Anesth. Analg. – 2013. – Vol. 116. – P.435-442.
9. Hudetz J.A., Gandhi S.D., Iqbal Z., et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery // J Anesth. – 2011. – P. 25. – P 1-9.
10. Jensen B.O., Hughes P, Rasmussen L.S., et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial

// Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.2790-2795.

11. Kellermann K., Jungwirth B. Avoiding stroke during cardiac surgery // Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – Vol. 14. – P.95-101.

12. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction // Acta Anaesthesiol Scand. – 2010. – Vol. 54. – P.951-956.

13. McKhann G.M., Grega M.A., Borowicz Jr L.M., et al. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: An update // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P.562-571.

14. Maekawa K., Goto T., Baba T., et al. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann Thorac Surg. – 2008. – Vol. 86. – P.1563-1569.

15. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., et al. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer

programs // Journal of the Neurological Sciences. – 2013. – Vol. 325. №1-2. – P.148-153.

16. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P., et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P.694-703.

17. Panza F., D'Introno A., Colacicco A.M., et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2008. – P. 25. №4. – P.336-346.

18. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systemic review // Acta Anaesthesiol Scand. – 2010. – Vol. 54. – P.663-677.

19. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366. – P.250-257.

Информация об авторах:

Петрова Марина Михайловна – заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, д.м.н., профессор, e-mail: stk99@yandex.ru; Прокопенко Семен Владимирович – заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, д.м.н., профессор, e-mail: s.v.proc.58@mail.ru; Еремина Оксана Васильевна – докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, к.м.н., e-mail: eryomina@mail.ru; Можейко Елена Юрьевна – доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, д.м.н., e-mail: el_mozhejko@mail.ru; Каскаева Дарья Сергеевна – доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, к.м.н., 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, 1, e-mail: Dashakas.ru@mail.ru.

Information About the Authors:

Petrova Marina Michajlovna – department of Polyclinic therapy and family medicine, Doctor of Medical Science, professor; e-mail: stk99@yandex.ru; Prokopenko Semen Vladimirovich – department of neurological diseases with the course of medical rehabilitation, Doctor of Medical Science, professor; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru; Eremina Oxana Vasilevna – department of Polyclinic therapy and family medicine, Candidate of Medical Science, e-mail: eryomina@mail.ru; Mozheyko Elena Yur'evna – docent department of neurological diseases with the course of medical rehabilitation, Doctor of Medical Science, e-mail: el_mozhejko@mail.ru; Kaskaeva Darya Sergeevna – docent department of Polyclinic therapy and family medicine, 660022; 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, e-mail: dashakas.ru@mail.ru.

© ЕЛСУКОВА О.С., НИКИТИНА Е.А., ЖУРАВЛЕВА О.Л. – 2015
УДК 616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ольга Сергеевна Елсукова^{1,2}, Елена Александровна Никитина², Ольга Леонидовна Журавлева²

(¹Кировская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.В. Шешунов, кафедра внутренних болезней, зав. каф. – д.м.н., проф. Е.Н. Чичерина, ²Кировская клиническая больница №7 им. В.И. Юрловой, гл. врач – А.А. Соболев)

Резюме. С целью исследования частоты кардиальной нейропатии и оптимизации ее диагностики у 30 больных с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей коморбидной патологией были проведены стандартные кардиоваскулярные тесты и суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей variability ритма сердца. При исследовании данной популяции, выявлена высокая распространенность кардиальной нейропатии у 83,3% больных по результатам «прикроватных тестов» и у 96,6% больных при проведении Холтеровского мониторирования. Выявлены преимущества суточного мониторирования ЭКГ в диагностике доклинической стадии кардиальной нейропатии у больных с ожирением и сопутствующей сердечно-сосудистой и дыхательной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, коморбидность, variability ритма сердца, кардиальная автономная нейропатия.

FACILITIES OF CARDIAL NEUROPATHY DIAGNOSTICS IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND COMORBID PATHOLOGY

O.S. Elsukova^{1,2}, E.A. Nikitina², O.L. Zhuravleva²
(Kirov State Medical Academy, Russia)

Summary. For investigation of the frequency of cardiac neuropathy and diagnostical optimization there were examined 30 patients with diabetes mellitus type 2 and comorbid pathology. Cardiovascular tests and 24 hour ECG monitoring with definition of indices of variability of cardiac rhythm were conducted. There was revealed a high prevalence of cardiac neuropathy in 83,3% of patients by “bedside tests” and 96,6% by Holter monitoring. The advantages of 24 hour ECG monitoring in diagnostics of cardiac neuropathy in preclinical stage were detected in the patients with obesity and accompanied cardiovascular and respiratory system pathologies.

Key words: Diabetes mellitus type 2, comorbidity, variability of cardiac rhythm, cardiac autonomous neuropathy.

В ряду пандемий хронических заболеваний особое место в мире занял сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. Сегодня

это 382 млн больных, а к 2030 году ожидается 592 млн. По данным Государственного регистра больных СД в РФ на 01.01.2014 года зарегистрировано 3,96 млн боль-

ных, из них почти 90% составляют больные СД 2 типа [1]. Помимо высокой распространенности, СД является основной причиной инвалидизации и летальности больных вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического генеза [2]. Так, у больных с СД 2 типа в 2-4 раза выше риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), в 6-10 раз выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в 4-7 раз – ишемического инсульта и в 3-4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения [7]. Кроме осложнений, течение СД неизменно сопровождают коморбидные заболевания, ухудшающие прогноз и увеличивающие риск полипрагмации [3]. Одним из коморбидных состояний, отягощающих сердечно-сосудистые осложнения, является кардиальная форма автономной нейропатии. Кардиальная автономная нейропатия (КАН) увеличивает риск развития внезапной остановки сердца, безболевой ишемии миокарда, фатальных аритмий, апное во сне [11]. Установлено, что с момента появления клинической симптоматики КАН, ожидаемая смертность в течение следующих 5-6 лет может достигать 56% [5]. Таким образом, выявление вегетативной дисфункции в регуляции сердечной деятельности на доклиническом этапе важно для стратификации риска и последующего лечения. Однако КАН трудно распознать, так как ее проявления нередко трактуются как признаки соматической патологии. Поэтому КАН указана в диагнозе лишь у 2,7-3,3% от общего числа больных с этим осложнением СД, что говорит о большей распространенности доклинических форм, так и недостаточной диагностике этого заболевания клиницистами [4]. Облегчает диагностику несколько факторов. Во-первых, часто параллельное развитие КАН в контексте сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, обусловленное общностью механизмов повреждения нервных волокон. Во-вторых, проводятся специальные пробы для оценки функции вегетативной системы (ВНС). Оценить деятельность ВНС можно с помощью методик анализа ритма сердца. В отношении больного с подозреваемой КАН существуют следующие методы исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые могут быть применены в клинической практике: методики интервалографии RR у постели больного («прикроватные тесты») и временного анализа при 24-часовой записи ЭКГ с последующей оценкой традиционных параметров. Следует отметить, что ожирение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания являются факторами, ограничивающими проведение кардиоваскулярных тестов.

Цель работы: оценить распространенность КАН у больных СД 2 типа и коморбидной патологией по результатам кардиоваскулярных тестов и показателям ВСР, полученных при проведении 24-часового мониторинга, оптимизировать диагностику данного осложнения.

Материалы и методы

В работе представлены результаты обследования 30 больных с СД 2 типа, 13 мужчин и 17 женщин, возрастом 55 [52; 57] лет (от 39 до 67 лет), длительностью диабета 10 [7; 11] лет, уровнем HbA_{1c} 9,6 [8; 10] %. Все обследуемые получали сахароснижающую терапию, из них инсулин – 5 (16,7%), пероральные сахароснижающие препараты – 18 (60%), комбинированную терапию – 7 (23,3%). В основе организации работы лежали положения Хельсинкской Декларации. Всеми больными подписано добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Критерии исключения из исследования: острые осложнения СД, онкологические заболевания, обострение сопутствующих хронических заболеваний, острый коронарный синдром, острые нарушения церебрального кровообращения, хроническая почечная недостаточность (ХБП 3-5 стадии), злоупотребление алкоголем.

Диагностика периферической нейропатии (ПНП)

проводилась на основании жалоб больного с использованием шкалы NSS и неврологического осмотра с оценкой рефлексов и чувствительности (болевой, температурной, тактильной и вибрационной) в баллах по шкале NDS.

Для диагностики вегетативных нарушений всем больным выполнены кардиоваскулярные ЭКГ-тесты: проба с глубоким дыханием, проба 30:15, проба с активным ортостазом. О выраженности парасимпатических (вагусных) влияний на сердце судили по ВРС при выполнении пробы с заданным ритмом дыхания (6 дыханий в минуту). Результат выражали в виде отношения наибольшего значения интервала R-R на выдохе к его наименьшей величине на выдохе (E/I). Кроме того, оценивали вариабельность сердечного ритма (ВСР) сразу после активного перехода из горизонтального в вертикальное положение тела. Результат выражали в виде отношения длительности 30-го и 15-го интервалов R-R (отношение 30/15). Для оценки выраженности парасимпатического компонента КАН использовали порядковую шкалу G. Jermendy, et al., в соответствии с которой нормальные показатели E/I (≥ 15), 30/15 ($\geq 1,04$) оценивали в 0 баллов, пограничные значения E/I ($\geq 11-14$), 30/15 ($\geq 1,00-1,03$) – в 1 балл, а патологические величины E/I (< 10) и 30/15 ($< 1,00$) – в 2 балла [9]. Аналогичного подхода придерживались при оценке симпатического компонента КАН, о выраженности которого судили по снижению систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно) в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение при проведении пробы Шелонга. Постуральное падение САД и ДАД менее чем на 10 мм рт.ст. оценивали в 0 баллов, пограничное снижение САД (на 10-29 мм рт.ст.) – в 1 балл, проявления ортостатической гипотензии с уменьшением САД на 30 мм рт.ст. и более или ДАД на 10 мм рт.ст. и более – в 2 балла [16]. По результатам проведенных тестов, определяли тип КАН, в зависимости от поражения того или иного отдела ВНС и ее степени тяжести по бальной системе, предложенной P.A. Low и соавт.: легкая (1-3 балла), средняя (4-6 балла), тяжелая (более 7 баллов) [10]. Также каждому из обследуемых для диагностики КАН было проведено суточное мониторирование ЭКГ с последующей оценкой ВСР. Анализировались традиционные параметры ВСР, такие как SDNN, rMSDD, PNN50, циркадный индекс (ЦИ).

Гликированный гемоглобин, биохимические показатели исследовали на автоматическом анализаторе «CobasIntegra 400», уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле Friedewald, С-пептид исследовали на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе «Immolute 2000» с вычислением при помощи математической модели НОМА2 индекса.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ BIOSTAT 9.0 for Windows. Для оценки характера нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилкса. Определение в выборке имело статистически значимое отличие от нормального, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде Me (Q25;Q75).

Результаты и обсуждение

В исследованной группе отмечена высокая распространенность макро- и микрососудистых осложнений на фоне высокой частоты сопутствующих заболеваний (табл. 1, 2).

Из коморбидной патологии преобладали заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ) – 28 (93,3%), ожирение – 17 (68%) с абдоминальным распределением жировой клетчатки $OT=104$ [100; 108] см и неалкогольная жировая болезнь печени (НАБЖ) – 14 (46,6%). По данной литературы, большинство больных СД 2 типа имеют хотя бы одно коморбидное заболевание, при этом у 40% из них – три и более [3,15].

Таблица 1

Клиническая характеристика
исследуемых больных

Показатель	Значение
Возраст, годы	55 [52; 59]
Длительность течения СД, годы	10 [5,2; 11,7]
ИМТ, кг/м ²	30,6 [27,3; 32,9]
ОТ, см	104 [100; 108]
ДПНП н/к, сенсомоторная форма	100% [n=30]
ДРП, непролиферативная стадия	30% [n=9]
ДНФП	23,3% [n=7]
ИБС	20% [n=6]
ЦАС	70% [n=21]
ОАС сосудов н/к	56,7% [n=17]
ГБ, %	93,3 [n=28]
Ожирение, %	68 [n=17]
НАБЖ, %	46,6 [n=14]
Гипотиреоз, %	40 [n=12]
ИМВП, %	33,3 [n=10]

Проанализирован вегетативный статус больных с СД 2 типа. Были выявлены изменения в состоянии парасимпатической и симпатической регуляции деятельности сердца. О нарушении парасимпатической иннервации свидетельствовали положительные и пограничные значения тестов с медленным глубоким дыханием (ТГД) у 24 (80%) больных, средние значения которого составили 12 [9; 14], и 30:15 у 17 (56,7%) обследуемых, со средними значениями 1,03 [1,00;1,04]. Таким образом, показатель парасимпатической дисфункции составил 2,5 [2; 4] балла. Постуральное снижение АД свидетельствовало о нарушениях симпатической регуляции, выявлено у 50 (50%) больных. При этом снижение САД на 1 и 2 минуте составило 10 [10; 5] мм рт.ст., ДАД – 5 [5; 5] мм рт.ст. Таким образом, показатель симпатической дисфункции составил 2,5 [2,5; 1,5] балла. В целом показатель парасимпатической и симпатической дисфункции – 3,5 [2; 6] балла.

Благодаря проведению «прикроватных тестов» КАН выявлена у 25 (83,3%) больных (табл. 2). Определен тип и степень тяжести нарушений. Среди типов КАН преобладал вагусно-симпатический у 15 (60%) обследуемых, соответственно вагусный у 9 (36%) и симпатический у 1 (4%) больных. При этом легкая степень тяжести (1-3 балла) выявлена у 13 (52%) больных, средняя – у 11 (44%) и тяжелая – у 1 (4%) больных. По данным изученной литературы, использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического вегетативного поражения. Они предложены как

Показатели вегетативного статуса больных СД по результатам
кардиоваскулярных тестов

Показатель	Значение
Вариабельность сердечного ритма (показатели парасимпатической регуляции)	
тест с глубоким дыханием	12 [9; 14]
положительный/пограничный	80% (n=24)
отрицательный	20% (n=6)
Тест 30/15	1,03 [1,00; 1,04]
положительный/пограничный	56,7% (n=17)
отрицательный	43,3% (n=13)
Показатель парасимпатической дисфункции	
Тест Шелонга (показатели симпатической регуляции)	2,5 [2; 4]
положительный/ пограничный	50% (n=15)
отрицательный	50% (n=15)
Показатель симпатической дисфункции	
Порядковый показатель парасимпатической и симпатической дисфункции, баллы	3,5 [2; 6]
Тип кардиальной автономной нейропатии	
Вагусный	36% (n=9)
Вагусно-симпатический	4% (n=1)
Симпатический	60% (n=15)
Степень тяжести по прикроватным пробам	
Легкая (1-3 балла)	52% (n=13)
Средняя (4-6 баллов)	44% (n=11)
Тяжелая (более 7 баллов)	4% (n=1)
Наличие КАН, %	83,3 (n=25)

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых больных

Показатель	Значение
НВА1с, %	9,6 [9,3; 11,1]
ОХС, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,5]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,33 [2,6; 3,9]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1 [0,85; 1,22]
ТГ, ммоль/л	2,99 [2,6; 4,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80,3 [74,6; 90,8]
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9 [7,7; 10,1]
С-пептид, нг/мл	3,3 [2,4; 4,6]
НОМА2 В, %	180,1 [141,8; 210,7]
НОМА2 S, %	11,6 [8,4; 15,2]
НОМА2 IR, ед	8,7 [4,3; 11,9]
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,9 [8,6; 14,2]
С-пептид, нг/мл	6,1 [4,7; 7,5]
НОМА2 В, %	214,3 [153; 452]
НОМА2 S, %	5,3 [4,6; 8,6]
НОМА2 IR, ед	18,9 [11,7; 21,7]

стандарт для диагностики диабетической КАН на конференции в Сан-Антонио в 1998 году [12].

При анализе параметров Холтеровского мониторинга выявлено снижение следующих показателей: SDNN, SDNNi, rMSDD, PNN50 и циркадного индекса (ЦИ). Таким образом, кардиальная нейропатия выявлена у 29 (96,6%) больных (табл. 4).

4). ВСР, рассчитанная по 24-часовой холтеровской записи, является более чувствительной, чем прикроватные тесты в диагностике КАН [13]. В проведенных клинических исследованиях доказано, что сниженная ВСР может использоваться как ранний признак диабетической КАН, являющаяся предиктором повышенной смертности и аритмических осложнений у больных с СД [8,14].

R. Freeman с соавт. доказана высокая корреляция между нарушениями, выявленными при проведении «прикроватных» тестов (пробы Вальсальвы, тест 30:15 и изменение ЧСС при глубоком дыхании), и изменениями индексов ВСР – более чем в 83% случаев обе диагностические системы позволили сделать идентичные заключения [6]. При проведении нашего исследования также наблюдалась высокая частота совпадений между нарушениями выявленных при проведении прикроватных тестов и изменениями показателей ВРС.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую распространенность кардиальной формы автономной нейропатии у больных с СД и коморбидной патологией. Связи с чем больным СД 2 типа с ожирением и сопутствующими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь, с целью диагностики доклинической стадии кардиальной автономной нейропатии, оптимально проведение суточного ЭКГ мониторингов, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. В клинической практике с целью диагностики доклинической стадии КАН, необходимо предусмотреть проведение «прикроватных тестов» и суточного ЭКГ мониторингов следующим больным: с индексом массы тела более 25 кг/м², с коморбидной патологией,

Таблица 4

Показатели вегетативного статуса больных
СД по результатам суточного
ЭКГ мониторинга

Показатель	Значение
Изменения показателей variability сердечного ритма	
умеренно/резко снижены	80% (n=24)
отсутствуют	20% (n=6)
SDNN	106 [89,7; 119,7]
SDNNi	41 [36,2; 53,2]
rMSDD	21 [20; 25]
PNN50	3,5 [3; 12]
ЦИ	1,16 [1,12; 1,22]
Наличие КАН, %	96,6 (n=29)

Таблица 3

принимающих бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем), а так же в случае выявления сомнительных результатов «прикроватных тестов». Применение данного алгоритма делает возможным оценку автономной дисфункции в широкой клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело

спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

Работа поступила в редакцию: 20.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь А.А., Демина А.А., Шабельникова О.Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С.41-46.
2. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. – 2013. – №3. – С.4-10.
3. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – №31. – С.27-36.
4. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии // Актуальные проблемы медицины. – 2013. – Т. 1. №5. – С.75-79.
5. Ewing D.J., Campbell I.W., Clark B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy // Q. J. Med. – 1980. – Vol. 49. – P.95-108.
6. Freeman R., Weir G., Kahn J.K., King G.L. The peripheral nervous system and diabetes – Philadelphia: Lippincot, 2002. – 538 p.
7. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., et al. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction // The New England Journal of medicine. – 1998. – Vol. 339. №4 – P.229-234.
8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society

- of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.
9. Jermendy G., Davidovits Z., Khoor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy // Diabet care. – 1994. – №17. – P.1231-1232.
10. Low P.A., ed. Clinical Autonomic disorders. – Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997. – P.179-208.
11. Maser R.E., Lenhard M.J. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment // Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90. №10. – P.5896-5903.
12. Piette J.D., Kerr E.A. The Impact of Comorbid Chronic Conditions on Diabetes Care // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P.725-731.
13. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes / Metabolism Research and Reviews. – 2011. – Vol. 27. №7. – P.639-653.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.
15. Toyry J.P., Niskanen L.K., Lansimies E.A., et al. Autonomic neuropathy in the development of stroke in patients with non-insulindepend diabetes mellitus // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P.1316-1318.
16. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // Diabet care. – 2003. – №26. – P.1553-1579.

REFERENCES

1. Bondar I.A., Demin A.A., Shabelnikova O.Yu. Morphological and functional parameters of the heart and vessels in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy // Sakharniy diabet. – 2014. – №2. – P.41-46. (in Russian)
2. Dedov I.I. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications // Sakharniy diabet. – 2013. – №3. – P.2-10. (in Russian)
3. Elskova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. Research of comorbid diseases among patients with diabetes mellitus type 2 // Sovremennaya medicina: aktualniye voprosy. – 2014. – №31. – P.27-36. (in Russian)
4. Mukhtarova R.R. Early detection of cardiovascular type of diabetic autonomic neuropathy // Aktualniye problemy mediciny. – 2013. – Vol. 1. №5. – P.75-79. (in Russian)
5. Ewing D.J., Campbell I.W., Clark B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy // Q. J. Med. – 1980. – Vol. 49. – P.95-108.
6. Freeman R., Weir G., Kahn J.K., King G.L. The peripheral nervous system and diabetes – Philadelphia: Lippincot, 2002. – 538 p.
7. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., et al. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction // The New England Journal of medicine. – 1998. – Vol. 339. №4 – P.229-234.
8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society

- P.1043-1065.
9. Jermendy G., Davidovits Z., Khoor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy // Diabet care. – 1994. – №17. – P.1231-1232.
10. Low P.A., ed. Clinical Autonomic disorders. – Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997. – P.179-208.
11. Maser R.E., Lenhard M.J. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment // Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90. №10. – P.5896-5903.
12. Piette J.D., Kerr E.A. The Impact of Comorbid Chronic Conditions on Diabetes Care // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P.725-731.
13. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes / Metabolism Research and Reviews. – 2011. – Vol. 27. №7. – P.639-653.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.
15. Toyry J.P., Niskanen L.K., Lansimies E.A., et al. Autonomic neuropathy in the development of stroke in patients with non-insulindepend diabetes mellitus // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P.1316-1318.
16. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // Diabet care. – 2003. – №26. – P.1553-1579.

Информация об авторах:

Елсукова Ольга Сергеевна – ассистент кафедры внутренних болезней Кировской государственной медицинской академии, заведующая эндокринологическим отделением районного эндокринологического центра Кировской клинической

больницы №7, к.м.н., 610014, Кировская область, г. Киров, ул. Красина 56, тел. (8332) 465112, e-mail: oselsukova@mail.ru; Никитина Елена Александровна – врач-эндокринолог Кировской клинической больницы №7, 610014, Кировская область, г. Киров, ул. Красина 56, e-mail: nikitinae1991@mail.ru; Журавлева Ольга Леонидовна, врач-эндокринолог Кировской клинической больницы №7, 610014, Кировская область, г. Киров, ул. Красина 56, e-mail: miracle_zhuzhu@inbox.ru.

Information About the Authors:

Elsukova Olga Sergeevna – assistant of internal diseases department at Kirov State Medical Academy, head of endocrinological department at regional endocrinological centre of Kirov clinical hospital №7, candidate of Medical Science, 610014, Kirovskaya oblast, Kirov, ul. Krasina 56, tel. (8332) 465112, e-mail: oselsukova@mail.ru; Nikitina Elena Alexandrovna – endocrinologist of Kirov clinical hospital №7, 610014, Kirovskaya oblast, Kirov, ul. Krasina 56, e-mail: nikitinae1991@mail.ru; Zhuravleva Olga Leonidovna – endocrinologist of Kirov clinical hospital №7, 610014, Kirovskaya oblast, Kirov, ul. Krasina 56, e-mail: miracle_zhuzhu@inbox.ru.

© БОРИСЕНКО А.Ю., ДЖИОЕВ Ю.П., ПАРАМОНОВ А.И., БУКИН Ю.С., СТЕПАНЕНКО Л.А., КОЛБАСЕЕВА О.В., ЗЛОБИН И.В. – 2015
УДК 576.8

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОИНФОРМАЦИОННЫХ ПРОГРАММНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ПОИСКА CRISPR/CAS СИСТЕМ В ГЕНОМАХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Андрей Юрьевич Борисенко¹, Юрий Павлович Джиоев^{1,2}, Алексей Игоревич Парамонов², Юрий Сергеевич Букин³,
Лилия Александровна Степаненко¹, Ольга Владимировна Колбасеева¹, Владимир Игоревич Злобин¹
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, НИИ Биомедицинских технологий, директор – акад. РАН, д.м.н., проф. В.И. Злобин; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, и.о. директора – д.м.н., проф. Л.В. Рычкова; ³Лимнологический институт СО РАН, директор – акад. РАН, д.б.н., проф. М.А. Грачев)

Резюме. Целью исследования являлось разработка программного алгоритма поиска структур CRISPR/Cas-системы в геномных последовательностях штаммов *Staphylococcus aureus*. Использовали методы программного моделирования MacSyFinder (Macromolecular System Finder, ver. 1.0.2.). Поиск точной гомологии последовательностей осуществляли посредством установленных вспомогательных пакетов makeblastdb (версии 2.2.28), HMMER (ver. 3.0). Впервые поисковыми программными методами в геномных последовательностях *Staphylococcus aureus* были выявлены сайты CRISPR/Cas систем. Представлены касетные сайты CRISPR со структурами последовательностей – спейсеров и межспейсерных повторов. Определены структуры и позиции Cas белков, показано, что выявленная CRISPR/Cas-система относится к IIIA типу. Разработан алгоритм программного поиска сайтов CRISPR/Cas-системы, позволяющий проводить биоинформационный поиск.

Ключевые слова: биоинформатика, CRISPR/Cas система, *Staphylococcus aureus*.

THE USE OF BIOINFORMATIC SOFTWARE METHODS FOR SEARCH CRISPR / CAS SYSTEMS IN GENOMES OF THE STRAINS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

A. Y. Borisenko¹, Y. P. Dzhioev^{1,2}, A. I. Paramonov², Y. S. Bukin³, L. A. Stepanenko¹, O. V. Kolbaseeva¹, I. V. Zlobin¹
(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia; ³Limnological Institute of SB RAS, Irkutsk)

Summary. The aim of the study was to develop a software algorithm of search structures CRISPR / Cas-system in the genome sequences of strains of *Staphylococcus aureus*. The method of software simulation MacSyFinder (Macromolecular System Finder, ver. 1.0.2.) has been used. The search of exact sequence homology was carried out by establishing the subsidiary packages makeblastdb (version 2.2.28), HMMER (ver. 3.0), for the first time the search of software methods in genomic sequences *Staphylococcus aureus* identified sites CRISPR / Cas systems. The cluster sites CRISPR with structures of sequences – spacers and mezhspaysernyh repetitions were presented. The structure and the position of Cas proteins have been determined, it has been shown that this CRISPR / Cas-system refers to a type IIIA. The algorithm of search software sites CRISPR / Cas-system allowing to conduct a bioinformatic search, has been developed.

Key words: bioinformatics, CRISPR / Cas system, *Staphylococcus aureus*.

В современной медицине по-прежнему актуальными остаются инфекции, вызываемые стафилококками. Они способны вызывать широкий спектр заболеваний – от «малых» кожных инфекций до тяжелых септических состояний с возможным летальным исходом [1,2,3]. Антибиотикотерапия из-за множественной устойчивости бактерии становится неэффективной и во многом является причиной возникновения новых высоко патогенных форм бактерий [3]. Поэтому, чтобы вернуть прежние позиции в области антибактериальной терапии, необходимы новые подходы к поиску и созданию эффективных способов и технологий борьбы с патогенными микроорганизмами [5,7]. Одной из передовых технологий исследования генетической природы бактерий стал метод расшифровки генов и геномов методом секвенирования. Современная технология секвенирования позволяет быстро получать информацию о последовательностях ДНК в огромных объемах. Для обработки этих данных широко применяются методы биоинформатики. [5,7].

Исследования геномов при помощи биоинформационных программ, основанных на математических методах компьютерного анализа, открывают новый путь в изучении молекулярных процессов и поиска решений многих медицинских проблем. Такие решения имеют дополнительное преимущество при работе с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами: они снижают вероятность развития лекарственной резистентности [12].

Длительное время считалось, что бактерии беззащитны в отношении бактериофагов. Однако в последние годы была открыта система «адаптивного иммунитета» у бактерий, названная CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) [6,8,11,12]. Эта система позволяет интегрировать в определенные области генома бактерий ДНК-фрагменты бактериофагов. CRISPR locus представляет собой набор коротких палиндромных повторов ДНК, разделенных спейсерами – участками ДНК одинаковой длины, но различающимися по последовательности нуклеотидов. В непо-

средственной близости от большинства CRISPR-кассет находятся cas-гены (CRISPR-associated genes – гены, ассоциированные с CRISPR-кассетой), продукты которых обеспечивают функционирование CRISPR-локусов. CRISPR-системы способны придавать клетке устойчивость к бактериофагам, геномные последовательности которых содержат участки, полностью совпадающие с последовательностями хотя бы одного из спейсеров CRISPR-кассеты [14]. Важным свойством CRISPR/Cas-системы является адаптивность: бактерия получает информацию о том, от какой чужеродной ДНК (бактериофаги, плазмиды) ей необходимо защищаться, лишь после проникновения этой ДНК в клетку. Было обнаружено, что в ходе инфекции бактериофагом в CRISPR-кассеты этого микроорганизма встраиваются новые спейсеры, идентичные участкам генома фага. Клетки, несущие новые вставки (спейсеры), становятся устойчивыми к данному бактериофагу [13,14].

Для многих видов бактерий этот механизм остается совершенно неизученным, в связи с чем, особенно важной задачей является создание удобной экспериментальной модели для исследования этого процесса. Исходя из этого, целью данной работы являлись исследование и поиск сайтов CRISPR/Cas-систем методами биоинформатики в расшифрованных полногеномных последовательностях *Staphylococcus aureus*.

Материалы и методы

Материалом служили 73 полногеномных последовательности *Staphylococcus aureus* из международной базы данных GenBank. Для поиска сайтов CRISPR/Cas-систем использовали методы программного моделирования MacSyFinder (Macromolecular System Finder, ver. 1.0.2.) [4]. Данная программа основана на поиске через белковый профиль геномных последовательностей, закодированных как скрытые Марковские модели (HMM), которые доступны в базах данных: PFAM, TIGRFAM или PRODOM. Поиск точной гомологии последовательностей осуществляли при помощи установленных вспомогательных пакетов makeblastdb (версии 2.2.28), HMMER (ver. 3.0), а также выявлении структурных и функциональных характеристик, обнаруженных cas-генов каждого анализируемого генома [8]. Визуализацию полученных результатов в MacSyFinder осуществляли через веб-интерфейс MacSyView. В качестве языка программирования использовали Python (ver. 2.7) [13].

Поиски расшифровку CRISPR-кассет производили при помощи онлайн-приложения «CRISPR: a CRISPR Rinteractive database» на Gen Oquest Bioinformatics Platform. Геномы бактерий и архей в приложении загружены из NCBI FTP Server и реализованы в C и Java 1.5.0.12. Метод обнаружения данного приложения основан на ограничении расположения в геноме числа максимальных повторений, формирующее количество повторений. Используемые предполагаемые единицы измерения совпадений, группировались и накладывались на исследуемые максимальные повторения. Фактически минимальный необходимый процент идентичности для обнаружения фиксирован и составлял 60%, во избежание детекции ошибочных структур. Все веб-страницы реализовались с помощью PHP (ver. 4.3.9), Java (ver. 1.5.0.12) [8].

Результаты и обсуждение

В результате анализа полногеномных последовательностей *Staphylococcus aureus*

из базы данных Genbank на наличие CRISPR/Cas-системы было выяснено, что в геноме у 43 полных геномов CRISPR/Cas-система относится к IIIA типу. При помощи MacSyFinder были обнаружены и визуализированы участки генома *Staphylococcus aureus* – гены, кодирующие Cas-белки:

- обязательные (Mandatory), присутствие которых в геноме указывает на наличие CRISPR системы (рис. 1);
- дополнительные (Accessory), соответствующие генам, которые могут быть найдены в нескольких системах и которые трудно идентифицировать с помощью одного профиля белка, но также указывающие на наличие CRISPR системы у бактерии.

При помощи MacSyFinder удалось не только обнаружить Cas-гены в CRISPR/Cas-системе каждого анализируемого генома *Staphylococcus aureus*, но и визуализировать полученную информацию XML через MacSyView. Пример обнаруженных Cas-генов и их расположение в геноме

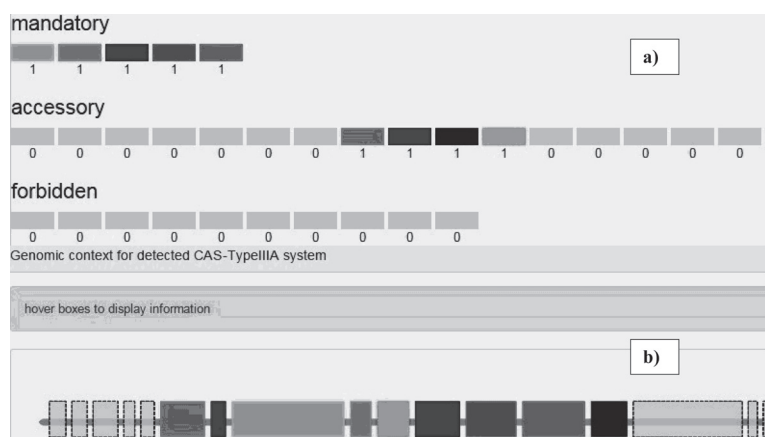


Рис. 1. Cas-гены (а) и их расположение в геноме (б) *Staphylococcus aureus* штамма 08BA02176, NC_018608.1, обнаруженные при помощи.

Staphylococcus aureus штамма 08BA02176, NC_018608.1, обнаруженные при помощи MacSyFinder и визуализированных через MacSyView приводится на рисунке 1.

В ходе анализа у 16 полногеномных последовательностей *Staphylococcus aureus* были обнаружены гены Forbidden, наличие которых указывает на отсутствие или упрощение CRISPR/Cas системы. При помощи программных пакетов HMMER (3.0) и makeblastdb (версии 2.2.28) у обнаруженных Cas-генов в каждом анализируемом геноме, были получены структурные и функциональные характеристики: gene (профиль), system (система, к которой принадлежит ген), id (идентификатор), seq length (длина последовательности совпаде-

Hits summary for detected CAS-System IIIA													
Color	Sequence Id	Position	Profile Match	Function	Gene status	System	Protein length (aa)	Score	E-value	Profile coverage	Sequence coverage	Begin match	End match
	klcIP003808_1_prot_C248_0047_45	45					112						
	klcIP003808_1_prot_C248_0048_46	46					103						
	klcIP003808_1_prot_C248_0049_47	47					167						
	klcIP003808_1_prot_C248_0050_48	48					73						
	klcIP003808_1_prot_C248_0051_49	49					91						
	klcIP003808_1_prot_C248_0052_50	50	cas1_TypeII		accessory	CAS- TypeIIU	301	311	9.5e-94	1.00	0.93	2	280
	klcIP003808_1_prot_C248_0053_51	51	cas2_TypeII-III		accessory	CAS	101	86.9	1.2e-25	1.00	0.99	1	100
	klcIP003808_1_prot_C248_0054_52	52	cas10_TypeIIIA		mandatory	CAS- TypeIIIA	757	683	7.3e-206	1.00	0.85	7	647
	klcIP003808_1_prot_C248_0055_53	53	cas2_TypeIIIA		mandatory	CAS- TypeIIIA	141	83.4	2.3e-24	1.00	0.69	43	139
	klcIP003808_1_prot_C248_0056_54	54	cas3_TypeIIIA		accessory	CAS- TypeIIIA	214	253.1	3.2e-76	1.00	0.90	3	194
	klcIP003808_1_prot_C248_0057_55	55	cas4_TypeIIIA		mandatory	CAS- TypeIIIA	302	162.1	2.7e-48	0.99	0.97	5	298
	klcIP003808_1_prot_C248_0058_56	56	cas5_TypeIIIA		mandatory	CAS- TypeIIIA	340	41.8	1.3e-11	0.53	0.53	149	329
	klcIP003808_1_prot_C248_0059_57	57	cas6_TypeIIIA		mandatory	CAS- TypeIIIA	422	435.8	1.6e-131	0.99	0.85	63	421
	klcIP003808_1_prot_C248_0060_58	58	cas6_TypeIII		accessory	CAS	244	86.1	6.1e-25	0.92	0.79	49	241

Рис. 2. Структурные и функциональные характеристики cas-генов *Staphylococcus aureus* штамма 08BA02176, complete genome, NC_018608.1, реализованных в MacSyFinder.

ния), replicon name (имя репликона), position (позиция во входном файле), i-eval («независимый Evalue»), score (оценка), profile coverage (процент профиля, который соответствует последовательности), sequence coverage (процент от последовательности, который соответствует профилю), begin match (начало совпадения с профилем в последовательности), end match (конец совпадения с профилем в последовательности). На примере штамма *Staphylococcus aureus* 08BA02176 схема этих результатов представлены на рисунке 2.

Поиски расшифровку CRISPR-кассет осуществляли в режиме реального времени при помощи онлайн-приложения «CRISPI: a CRISPR Interactive database–база данных CRISPR-кассет и генов», основанного главным образом на гомологии повторяющихся участков. Наличие CRISPR было проверено во всех доступных

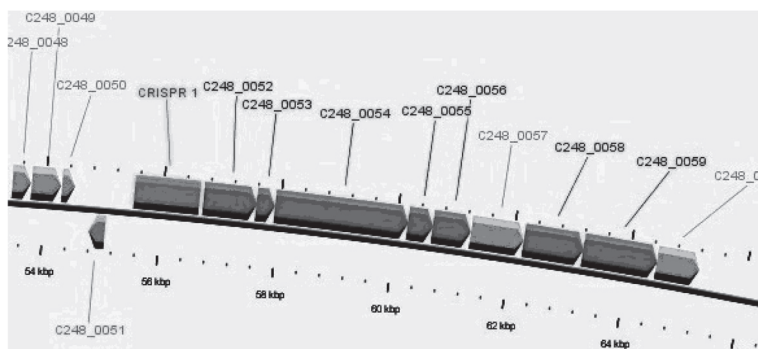


Рис. 4. Расположение cas-генов и CRISPR-касеты в геноме *Staphylococcus aureus* штамма 08BA02176, NC_018608.1.

геномах были получены и идентифицированы повторяющиеся (repeat) последовательности в CRISPR-кассетах анализируемых геномов. Чередующиеся повторы в геноме штамма *Staphylococcus aureus* 08BA02176, NC_018608.1, представлены на рисунке 3.

После обнаружения повторов в приложении «CRISPI: a CRISPR Interactive database» удалось расшифровать CRISPR-касеты: повторы, разделяющие «спейсерные» (spacer) участки, которые представлены в таблице 1.

При помощи Java были визуализированы CRISPR-касеты и Cas-гены в геномах бактерий и схематически показаны на рисунке 4.

Анализ расшифрованных CRISPR-кассет, а именно спейсерных участков, позволит определить степень защищенности бактерий, что важно при подборе фагов для проведения фаготерапии.

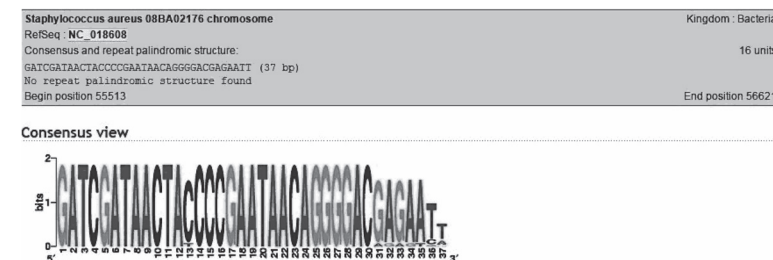


Рис. 3. Чередующиеся повторы в геноме *Staphylococcus aureus* штамма 08BA02176, NC_018608.1, полученные при помощи приложения «CRISPI: a CRISPR Interactive database».

геномах и результаты были сохранены в базе данных MySQL 4.1.12. В результате в полногеномных последова-

телях были получены и идентифицированы повторяющиеся (repeat) последовательности в CRISPR-кассетах анализируемых геномов. Чередующиеся повторы в геноме штамма *Staphylococcus aureus* 08BA02176, NC_018608.1, представлены на рисунке 3.

После обнаружения повторов в приложении «CRISPI: a CRISPR Interactive database» удалось расшифровать CRISPR-касеты: повторы, разделяющие «спейсерные» (spacer) участки, которые представлены в таблице 1.

При помощи Java были визуализированы CRISPR-касеты и Cas-гены в геномах бактерий и схематически показаны на рисунке 4.

Анализ расшифрованных CRISPR-кассет, а именно спейсерных участков, позволит определить степень защищенности бактерий, что важно при подборе фагов для проведения фаготерапии.

Таблица 1
Список последовательностей в CRISPR-кассете: спейсерные участки (spacer) разделенные повторами (repeat-unit), обнаруженные при помощи «CRISPI: a CRISPR Interactive database» в геноме *Staphylococcus aureus* штамма 08BA02176, NC_018608.1.

	BEGIN	END	SEQUENCE	SIZE
unit 1	55513	55549	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 1	55550	55584	CTATAAGTTCATTAATCCGATACCTAGATTATCT	35
unit 2	55585	55621	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 2	55622	55654	TTTTCCACCCTTTCAGATCATCTATGATCTTG	33
unit 3	55655	55691	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATA	37
spacer 3	55692	55724	ATTTTCTAATTCATTAAGTTCATTAATCCCGAT	33
unit 4	55725	55761	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 4	55762	55796	ATACTATTTACATAAATTTTTATGTTGCTGCTAC	35
unit 5	55797	55833	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 5	55834	55869	AATAGTGTGTCTCTAATTAAGATACAACTCCTGT	36
unit 6	55870	55906	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 6	55907	55939	AGAATGTTATTTATCTAAGTGGTCGATGTTATCC	33
unit 7	55940	55976	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 7	55977	56012	CATACTAGCACCCTCTCTCTAGCAAGTATCA	36
unit 8	56013	56049	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATC	37
spacer 8	56050	56083	TTAAATCTAATTCGATTTGTTATCAATTCCTTTA	34
unit 9	56084	56120	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 9	56121	56157	CTGTAATGTAATCAATTAATGTAATCAATTTTTTC	37
unit 10	56158	56194	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 10	56195	56230	AGACCAATTAACCTCAATTAATTTATAGCTTTAATA	36
unit 11	56231	56267	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 11	56268	56301	TTTCTTTAAGTGTCTTTACTGCCAATTTAATAGT	34
unit 12	56302	56338	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATA	37
spacer 12	56339	56373	TATTTCTCCATGAATAACACCCTCTTTTTTCTA	35
unit 13	56374	56410	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATA	37
spacer 13	56411	56444	AGTTAACGGCATTACCTAATAAATAATTTTAGG	34
unit 14	56445	56481	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATT	37
spacer 14	56482	56513	CATCTTTCATGTCACGATTAATTCATTTGTA	32
unit 15	56514	56550	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAATC	37
spacer 15	56551	56584	GTAATAGTTGCTCAATAGGTAATAAAGCTCGGT	34
unit 16	56585	56621	GATCGATAACTACCCCGAATAACAGGGGACGAGAGTGT	37

серные участки, разделенные повторами. Анализ этих участков позволит определить степень защищенности бактерий, что важно при подборе фагов для проведения фаготерапии.

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: 08.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопова И.С., Новицкий И.А. Санитарно-микробиологический контроль за распространением инфекций в лечебно-профилактических учреждениях // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Т. 11. №1. – С.78-21.
2. Бакишева С. С., Гребенникова В.В., Новицкий И.А. Диагностика уровня антропогенного загрязнения территорий с использованием микробиологических тестов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100. №1. – С.149-151.
3. Маркова Ю.А., Алексеенко А.Л., Крамарский А.В. и др. Растения как одно из звеньев цепи циркуляции патогенных для человека бактерий в окружающей среде // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 114. №7. – С.11-14.
4. Abby S.S., Néron B., Ménager H., et al. MacSyFinder: A Program to Mine Genomes for Molecular Systems with an Application to CRISPR-Cas Systems // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. №10. – P.110-125.
5. Abedon S., Kuhl S., Blasdel B., et al. Phage treatment of human infections // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1. №2. – P.66-85.
6. Babu M., Beloglazova N., Flick R., et al. A dual function of the CRISPR-Cas system in bacterial antiviral immunity and DNA repair // Mol. Microbiol. – 2011. – Vol. 79. №2. – P.484-502.
7. Bolotin A., Quinquis B., Renault P., et al. Complete sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium

- Streptococcus thermophiles // Nat. Biotechnologie. – 2004. – Vol. 22. №12. – P.1554-1558.
8. Gaj T., Gersbach C.A., Barbas C.F. ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering // Trends Biotechnol. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.397-405.
9. Gasiunas G., Sinkunas T., Siksnys V. Molecular mechanisms of CRISPR-mediated microbial immunity // Cell. Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71. №3. – P.449-465.
10. Kunne T., Swarts D. C., Brouns S. J. Planting the seed: target recognition of short guide RNAs // Trends Microbiol. – 2014. – Vol. 22. №2. – P.74-83.
11. Lott P.C., Korf I. Stoch HMM: a flexible hidden Markov model tool and C++ library // Bioinformatics. – 2014. – Vol. 30. №11. – P.1625-1626.
12. Pougach K., Semenova E., Bogdanova E., et al. Transcription, processing and function of CRISPR cassettes in Escherichia coli // Mol Microb. – 2010. – Vol. 77. №6. – P.1367-1379.
13. Qi L.S., Larson M.H., Gilbert L.A., et al. Repurposing CRISPR as an RNA guided platform for sequence-specific control of gene expression // Cell. – 2013. – Vol. 152. №5. – P.1173-1183.
14. Wang H., Yang H., Shivalila C.S., et al. One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering // Cell. – 2013. – Vol. 153. №4. – P.910-918.

REFERENCES

1. Akopova I.S., Novitsky I.A. Sanitary-microbiological control the spread of infections in health care settings // Zurnal Infekcionnoj Patologii. – 2011. – Vol. 11. №1. – P.78-21. (in Russian)
2. Baksheeva S., Grebennikov V., Novitsky I.A. Diagnosis of the level of anthropogenic pollution areas with microbiological tests // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – Vol. 100. №1. – P.149-151. (in Russian)
3. Markov Y.A., Alexeenko A.L., Kramarskiy A.V., et al. Plants as one of the links in the chain of circulation pathogenic bacteria in the environment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 114. №7. – P. 11-14. (in Russian)
4. Abby S.S., Néron B., Ménager H., et al. MacSyFinder: A Program to Mine Genomes for Molecular Systems with an Application to CRISPR-Cas Systems // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. №10. – P.110-125.
5. Abedon S., Kuhl S., Blasdel B., et al. Phage treatment of human infections // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1. №2. – P.66-85.
6. Babu M., Beloglazova N., Flick R., et al. A dual function of the CRISPR-Cas system in bacterial antiviral immunity and DNA repair // Mol. Microbiol. – 2011. – Vol. 79. №2. – P.484-502.
7. Bolotin A., Quinquis B., Renault P., et al. Complete sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium

- Streptococcus thermophiles // Nat. Biotechnologie. – 2004. – Vol. 22. №12. – P.1554-1558.
8. Gaj T., Gersbach C.A., Barbas C.F. ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering // Trends Biotechnol. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.397-405.
9. Gasiunas G., Sinkunas T., Siksnys V. Molecular mechanisms of CRISPR-mediated microbial immunity // Cell. Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71. №3. – P.449-465.
10. Kunne T., Swarts D. C., Brouns S. J. Planting the seed: target recognition of short guide RNAs // Trends Microbiol. – 2014. – Vol. 22. №2. – P.74-83.
11. Lott P.C., Korf I. Stoch HMM: a flexible hidden Markov model tool and C++ library // Bioinformatics. – 2014. – Vol. 30. №11. – P.1625-1626.
12. Pougach K., Semenova E., Bogdanova E., et al. Transcription, processing and function of CRISPR cassettes in Escherichia coli // Mol Microb. – 2010. – Vol. 77. №6. – P.1367-1379.
13. Qi L.S., Larson M.H., Gilbert L.A., et al. Repurposing CRISPR as an RNA guided platform for sequence-specific control of gene expression // Cell. – 2013. – Vol. 152. №5. – P.1173-1183.
14. Wang H., Yang H., Shivalila C.S., et al. One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering // Cell. – 2013. – Vol. 153. №4. – P.910-918.

Информация об авторах:

Борисенко Андрей Юрьевич – аспирант; Джиоев Юрий Павлович – ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории, к.б.н.; Парамонов Алексей Игоревич – младший научный сотрудник; Букин Юрий Сергеевич – старший научный сотрудник, к.б.н.; Степаненко Лилия Александровна – старший научный сотрудник, к.м.н.; Колбасеева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Злобин Владимир Игоревич – академик РАН, д.м.н., профессор.

Information About the Authors:

Borisenko Andrei – post-graduate Institute; Dzhioev Yuri – leading researcher, PhD; Paramonov Alexei – junior researcher; Bukin Yuri – senior researcher, PhD; Stepanenko Lilya – senior researcher, PhD; Kolbaseeva Olga – senior researcher, PhD; Zlobin Vladimir – academician, MD, professor.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ВОСТРОКНУТОВ И.В., КОЛЯДО В.Б., КОЛЯДО Е.В., ТРИБУНСКИЙ С.И., РАУ Ф.Ф. - 2015
УДК: 617-089; 617.5

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПРИ ТРАВМЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ПЕРИТОНИТОМ НА ТЕРРИТОРИИ С НИЗКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Игорь Владимирович Вострокнутов¹, Владимир Борисович Колядо², Елена Владимировна Колядо²,
Сергей Иванович Трибунский², Фёдор Фридрихович Рау¹

(¹Республиканская больница, Горно-Алтайск, Республика Алтай, гл. врач – Ф.Ф. Рау; ²Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н., проф. И.П. Салдан)

Резюме. Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с травмой живота, осложнённой перитонитом, в зависимости от хирургической тактики на этапах оказания медицинской помощи в условиях низкой плотности населения. В статье представлены результаты лечения 471 пациента с травмой живота, из которых, в соответствии с целью исследования, выделена группа, состоящая из 34 пациентов, оперированных повторно по причине развития перитонита. Исследуемая группа разделена на две подгруппы, в первую вошли 17 пациентов, которым после устранения причин перитонита брюшная полость была зашита наглухо. Во второй подгруппе пациентам (17 чел.) после устранения источника перитонита наложена лапаростома. В результате исследования во второй подгруппе установлен более низкий уровень летальности.

Ключевые слова: перитонит, лапаростома, транспортировка, летальность.

SPECIFICS OF MEDICAL TREATMENT OF THE PATIENTS WITH ABDOMINAL INJURY COMPLICATED BY PERITONITIS IN THE AREAS OF LOW POPULATION DENSITY

I.V. Vostroknutov¹, V.B. Kolyado², E.V. Kolyado², S.I. Tribunsky², F.F. Rau¹

(¹Altai Republican Hospital, Gorno-Altai, Altai Republik, Russia; ²Altai State Medical University, Barnaul, Russia)

Summary. The objective of this research paper is to analyse the response to treatment of the patients with the abdominal injury complicated by peritonitis during medical treatment in the areas with low population density. The composition and structure of the injuries, complications, mortality, and specificity of medical treatment of the patients with the abdominal injury treated at the Surgical Department of the Budgetary Institution of Health Care of Altai Republic "The Republican Hospital" for the period from 2003 to 2013 have been presented in the paper. The response to treatment of the patients who were underwent reoperation has been analysed individually.

Key words: peritonitis, laparostomy, transportation, mortality.

По данным литературы повреждения живота составляют от 1,5 до 18,0% от числа всех травм мирного времени [2]. При этом закрытые травмы живота сопровождаются большим числом осложнений и высокой летальностью, которая при изолированной травме одного органа колеблется от 5,1 до 20,4%, при сочетанных повреждениях – от 18,3 до 64,0% [1]. Колото-резанные раны передней брюшной стенки у 70,0% пострадавших проникают в брюшную полость, и повреждения органов отмечены у каждого четвертого. Одной из главных проблем в лечении этой категории пациентов является развитие послеоперационного распространенного перитонита [6]. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой осложнений, трудностями ранней диагностики развития перитонеального воспалительного процесса, определения тяжести процесса и прогнозирования его течения, непредсказуемостью динамики процесса даже на фоне своевременной, адекватной фармакологической и хирургической санации [3,4]. При этом организация медицинской помощи пациентам с распространённым перитонитом наиболее сложно осуществляется в территориях с низкой плотностью населения [5].

Качество медицинской помощи пациентам с послеоперационным распространённым перитонитом определяется возможностями медицинских организаций на этапах ее оказания, необходимостью рационального использования в интересах пациента средств и методов медицинской эвакуации. Так, параметры «золотого стандарта» в определении прогноза исхода перитонита шкалы APACHE II и APACHE III практически не применимы в большинстве центральных районных больниц Республики Алтай (РА) по причине отсутствия необходимого оборудования и специалистов, работающих на нём. При этом врачу-консультанту, оказываю-

щему высококвалифицированную медицинскую помощь на уровне субъекта РФ, оценить тяжесть состояния пациента во время консультаций по телефону бывает в значительной степени трудно, а иногда и невозможно, другие возможности проведения дистанционных консультаций в настоящее время ограничены.

Следует отметить, что проблемы обеспечения доступности и качества медицинской помощи населению определяются медико-географическими особенностями РА, площадь которой равна 92,6 км². Численность населения по данным Госкомстата России на 1 января 2014 года составила 211645 чел., отсюда низкая плотность населения – 2,28 чел./км², а в пересчете на сельское население плотность населения уменьшается в 2 раза (1,6 чел./км²). С учетом специфики плотности населения субъекты РФ разделены на 3 группы: 1 группа – с низкой плотностью населения – до 20 человек на 1 км²; 2 группа – со средней плотностью населения – от 20 до 80 человек на 1 км²; 3 группа – с высокой плотностью населения – свыше 80 человек на 1 км² [8]. При этом РА относится к регионам РФ с низкой степенью урбанизации – удельный вес городского населения составляет 28,6%, сельского – 71,4%.

В настоящее время медицинская помощь населению РА оказывается медицинским комплексом, имеющим в своем составе 32 медицинские организации, из них 11 сельских, включающих структурно-обособленные подразделения при ЦРБ: 10 участковых больниц, 18 сельских врачебных амбулаторий и 138 фельдшерско-акушерских пунктов [7].

Медико-географические особенности территории РА, включающие маломощную сеть медицинских организаций, низкую плотность населения, большое количество малонаселённых пунктов, пастушьих и охотничьих стоянок, при отсутствии автодорог, создают сложные условия в оказании

экстренной медицинской помощи.

Особую актуальность исследования определяет такой фактор, как выбор врачом-консультантом адекватного тактического решения на основании не всегда объективной оценки тяжести состояния пациентов, находящихся в ЦРБ. Трудности прогнозирования ситуации на фоне непредсказуемости динамики перитонеального процесса приводят к тому, что врач-консультант из Республиканской больницы поздно выезжает в ЦРБ, в результате хирургическое вмешательство проводится несвоевременно, что отрицательно отражается на результатах лечения. Важно, что в данной ситуации квалификация врача-консультанта не имеет первостепенного значения, а в большей степени результат лечения определяется несовершенством организационных процессов при оказании медицинской помощи.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с травмой живота, осложнённой перитонитом, в зависимости от хирургической тактики на этапах оказания медицинской помощи в условиях низкой плотности населения.

Материалы и методы

Настоящая работа является обобщением опыта лечения группы пациентов (34 чел.) с травмой живота, осложнённой перитонитом, и которым потребовалась повторная лапаротомия, за период с 2003 по 2013 гг. Всего за исследуемый период в хирургических отделениях медицинских организаций РА пролечен 471 пациент с травмой живота. По характеру повреждения пациенты с травмой живота распределились следующим образом: закрытые повреждения составили 35,6% (168 пациентов), открытые – 64,3% (303 пациента). В зависимости от наличия повреждений других органов закрытые травмы живота встречались, как изолированные – 90,2% случаев (425 пациентов), так и сочетанные – 9,8% (46 пациентов). Причиной сочетанной травмы были дорожно-транспортные происшествия и падения с высоты, при этом повреждение органов живота чаще сочетались со скелетной травмой или травмой органов грудной клетки.

Для достижения поставленной цели основная группа пациентов (34 чел.), в зависимости от тактики хирургического лечения разделена на две подгруппы. В первой подгруппе, включающей 17 пациентов, после удаления источника перитонита (санация брюшной полости, наложение швов на несостоятельные участки кишки, либо резекции этого участка) брюшная полость была защищена наглухо. Во второй подгруппе, также включающей 17 пациентов, после ликвидации источника перитонита, была наложена лапаростома, и в последующем проводились программированные санации.

Среди пациентов, которым проведена релапаротомия по поводу тупой травмы живота, мужчин было – 16 больных, женщин – 3. В группе пациентов с проникающими колото-резанными ранениями брюшной полости мужчин было – 12 чел., женщин – 3 чел. Возраст мужчин в группе с тупой травмой живота варьировал от 26 лет до 71 года (Me = 44 годам), причем возраст 50% пациентов находился в интервале от 30,8 лет до 51,5 года ($Q_1 = 30,8$ лет, $Q_2 = 51,5$ год). Женщины с тупой травмой живота имели возраст от 32 до 47 лет (Me = 39 лет), возраст 50% пациенток находился в интервале от

39 до 43 лет ($Q_1 = 39$ лет, $Q_2 = 43$ года). В группе мужчин с проникающими колото-резанными ранениями брюшной полости возраст варьировал от 15 до 49 лет (Me = 33,5 года), возраст 50% мужчин находился в интервале от 25 до 40,3 лет ($Q_1 = 25$ лет, $Q_2 = 40,3$ года). Возраст женщин с проникающими колото-резанными ранениями брюшной полости варьировал от 30 до 45 лет (Me = 38 лет), возраст 50% пациенток находился в интервале от 34 лет до 41,5 года ($Q_1 = 34$ года, $Q_2 = 41,5$ год).

Для проведения аналитической работы и достижения цели был использован комплекс социально-гигиенических методов: медико-статистический, выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), аналитический, организационный, сравнительного анализа. Программа обработки материала заключалась в систематизации полученной информации путем группировки и декомпозиции данных, составления таблиц. Статистическая обработка проводилась на основе расчета экстенсивных показателей, расчета медианы и интерквартильного интервала. Кроме того, использовалась автоматизированная обработка данных на персональном компьютере с использованием текстового редактора Microsoft Word, электронных таблиц Microsoft Excel из пакета Microsoft Office-2010, прикладных программ Statistica, АРМ-статистика.

Результаты и обсуждение

Из всех пролеченных пациентов с травмой органов брюшной полости (471 пациент), в послеоперационном периоде у 34 (7,2%) развились осложнения, которые привели к повторному вмешательству (релапаротомии). Структура повреждений органов брюшной полости, при которых в по-

Таблица 1

Структура повреждений органов брюшной полости

Повреждения органов	Тупая травма живота			Проникающие колото-резанные ранения брюшной полости		
	абс.	уд. вес. (%)	ранг	абс.	уд. вес. (%)	ранг
Повреждение стенки тонкой кишки	9	47,4	1	3	20,0	1
Повреждение стенки толстой кишки	6	31,6	2	2	13,3	3
Повреждение стенки 12-перстной кишки	1	5,3	3-6	1	6,7	4-5
Повреждение стенки желудка	-	-	-	1	6,7	4-5
Повреждение поджелудочной железы	1	5,3	3-6	4	26,7	2
Повреждение селезенки	1	5,3	3-6	2	13,3	6-7
Повреждение почки	1	5,3	3-6	2	13,3	6-7
Всего:	19	100,0	-	15	100,0	-

слеоперационном периоде применён метод релапаротомии, представлена в таблице 1.

Необходимо отметить, что неблагоприятное течение перитонита при первой операции у этих пациентов не прогнозировалось.

Показания к повторной лапаротомии определялись прогрессированием интраабдоминального воспалительного процесса или его осложнениями, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура осложнений в послеоперационном периоде

Причины	Тупая травма живота			Проникающие колото-резанные ранения брюшной полости		
	абс.	уд. вес. (%)	ранг	абс.	уд. вес. (%)	ранг
Прогрессирующий перитонит	8	42,1	1	2	13,3	4-5
Несостоятельность швов	6	31,6	2	1	6,7	6-7
Абсцессы брюшной полости	3	15,8	3	3	20,0	1-3
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	-	-	-	3	20,0	1-3
Посттравматический панкреонекроз	1	5,3	4-5	3	20,0	1-3
Пропущенные повреждения при первой операции	1	5,3	4-5	1	6,7	6-7
Кровотечение	-	-	-	2	13,3	4-5
Всего:	19	100,0	-	15	100	-

В процессе исследования установлены показания для релапаротомии при тупой травме живота, которые ранжированы по величине удельного веса: 1 ранговое место – прогрессирующий перитонит (42,1%), 2 ранговое место – несостоятельность швов (31,6%), 3 ранговое место – абсцессы брюшной полости (15,8%), 4 ранговое место – посттравматический панкреонекроз (5,3%) и пропущенные повреждения

при первой операции (5,3%). Релапаротомия у пациентов с тупой травмой живота в среднем проведена на 6 сутки после первой операции. При этом сравнительный анализ показал, что при проникающих колото-резаных ранениях структура показаний для релапаротомии отличается как по причинам, так и по величине удельного веса. С 1 по 3 ранговое место занимают абсцессы брюшной полости, ранняя спаечная кишечная непроходимость и посттравматический панкреонекроз, с удельным весом по 20,0%, 4 и 5 ранговые места – прогрессирующий перитонит и кровотечение, с удельным весом по 13,3%, 6 и 7 ранговые места – несостоятельность швов и пропущенные повреждения при первой операции, с удельным весом по 6,7%. У пациентов с проникающими колото-резанными ранениями брюшной полости, релапаротомия проводилась в среднем на 7 сутки.

Пациенты из обеих групп имели клинику абдоминального сепсиса, которая характеризовалась наличием симптомов системного воспалительного ответа и органной недостаточности, оцениваемые по шкале SOFA, для описания органной дисфункции/недостаточности. Объективная оценка тяжести состояния больного обусловлена следующими факторами:

- необходимостью принятия адекватного решения о тактике ведения больного, его транспортировке, об оптимальном месте терапии больного в ЦРБ и Республиканской больнице (хирургическое отделение, отделение интенсивной терапии);

- проведением своевременной коррекции в терапии, а также определением показаний для хирургических методов детоксикации и санации очагов инфекции.

Хирургические методы лечения имели цель: ликвидировать источник перитонита и адекватно санировать брюшную полость. Выбор хирургической тактики в отношении санации перитониальных проявлений не зависел от механизма развития патологического процесса (несостоятельность швов, прогрессирующий перитонит и т.д.), а зависел от степени тяжести определенной по шкале SOFA и характера перитонеального выпота. Тяжесть пациентов по шкале SOFA определялась в баллах, от 0 до 5 баллов – пациенты этой группы, как правило, не имели признаков органной недостаточности, от 6 до 10 баллов – отмечалась недостаточность одного или двух органов и оценивалась средняя степень тяжести, от 11 до 16 баллов – отмечалась недостаточность двух и более органов и состояние расценивалось как тяжелое, больше 16 баллов – состояние трактовалось как инфекционно-токсический шок. В послеоперационном периоде среди 17 пациентов первой подгруппы, которым операция закончена зашиванием брюшной стенки наглухо, было выполнено 12 релапаротомий в связи с развившимися осложнениями, что составило 74,2%. Основными причинами, определившими показания к релапаротомии, были следующие: продолжающейся перитонит – 6 чел. (36,5%), несостоятельность швов анастомоза – 4 (22%), абсцесс брюшной полости – 2 (13,2%), послеоперационная кишечная непроходимость – 3 (15,1%), подтекание желчи – 2 чел. (13,2%). Продолжающийся перитонит диагностировали, начиная с 3-х суток после операции, самое большое количество пациентов выявлено на 5 сутки, когда появилась ярко выраженная «классическая» клиника перитонита: формировались черты лица Гиппократова, имелся выраженный парез кишечника, тахикардия, лейкоцитоз, эйфория и учащенное дыхание. Проведение релапаротомии сводилось к стандартным приемам: снимались швы с передней брюшной стенки, и удалялся выпот, если имелся источник перитонита, то его по возможности удаляли или ввиду тяжести состояния ограничивали от брюшной полости, впоследствии по улучшению состояния его ликвидировали. Основным вопросом стоял как быстро и тщательно санировать брюшную полость и по возможности удалить как можно больше воспалительного выпота. Прямым показанием к назоинтестинальной интубации кишечника считаем кишечную непроходимость любого генеза. Заканчивали оперативное вмешательство, как правило, наложением лапаростомы с последующими программированными санациями. Все повторные вмешательства проводились хирургом-консультантом в ЦРБ, если позволяло состояние пациента и возможность оказания необходимой медицинской помощи в данной медицинской организации. В случае необходимости осуществлялась медицинская эвакуация пациентов в Республиканскую больницу. Учитывая отдаленность сельских муниципальных

районов от г. Горно-Алтайска и необходимость проведения мониторинга функций организма с оказанием необходимой помощи, пациенты эвакуировались в Республиканскую больницу, выездными экстренными консультативными бригадами скорой медицинской помощи (хирург, анестезиолог-реаниматолог, медсестра-анестезистка) отделения экстренной консультативной скорой медицинской помощи. В случаях, когда повторные операции проводились в условиях ЦРБ, после стабилизации состояния, все пациенты на 2-3 сутки переведены в Республиканскую больницу. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Алтай от 05.04.2005 г. №86 «Стандарты хирургической помощи населению Республики Алтай на этапах её оказания», все повторные вмешательства на брюшной полости проводятся хирургом-консультантом из Республиканской больницы. Региональные клинично-экономические стандарты разработаны на основе федеральных стандартов оказания медицинской помощи, которые в объеме не ниже федеральных стандартов, конкретизируют их требования и содержат оценку стоимости оказания медицинской помощи. Летальность в этой группе пациентов составила 29,4% (5 случаев).

У 17 пациентов, которым при первичном хирургическом вмешательстве была наложена лапаростома (вторая подгруппа), преобладали признаки системной воспалительной реакции с начальными симптомами абдоминального сепсиса. Во всех случаях источник перитонита по возможности удалялся, и накладывалась лапаростома. Суть ее заключалась в следующем: после туалета брюшной полости петли кишечника закрывались, большим салфетником сверху которого ложилась марлевая салфетка до боковых каналов, поверх салфетки укладывались тампоны, брюшная стенка слегка сводилась двумя, тремя швами, проведенными через все слои. Интубация тонкого кишечника проводилась по показаниям, когда петли были раздуты до 5-6 см в диаметре. В последующем проводились плановые санации брюшной полости через 48 часов. При выборе интраоперационной тактики учитывали вид исходной нозологической формы, степень тяжести состояния пациента, степень тяжести перитонеального процесса, характер, количество и распространенность выпота в брюшной полости. В послеоперационном периоде этим пациентам в среднем проведено от 3 до 5 санаций брюшной полости. Критерием для закрытия брюшной полости служили положительная динамика заболевания, восстановление перистальтики кишечника, стабилизация артериального давления, нормализация анализов крови, улучшение общего состояния, отсутствие выпота и запаха в брюшной полости, а также появление грануляционной ткани на ране брюшной стенки.

Из 17 пациентов с лапаростомами (вторая подгруппа), 6 пациентов доставлены из сельских муниципальных районов Республики Алтай, релапаротомия в ЦРБ не проводилась ни в одном случае. Во время консультации хирургом из республиканского Центра медицины катастроф у всех пациентов своевременно, на основе использования предложенных критериев оценки степени тяжести состояния и течения процесса, была заподозрена вероятность прогрессирования перитонита и развития угрожающих жизни осложнений. Поэтому все пациенты своевременно эвакуированы выездными экстренными консультативными бригадами скорой медицинской помощи в Республиканскую больницу. Данные организационные мероприятия позволили предотвратить развитие последующих осложнений. Летальность в этой группе пациентов составила 17,6% (3 случая).

Таким образом, на территории с низкой плотностью населения необходимы организационно-лечебные технологии, улучшающие доступность высококвалифицированной медицинской помощи пациентам с острой хирургической патологией независимо от места их проживания. Разработанная и внедренная нами технология, включающая организационную часть – этапность оказания медицинской помощи и лечебную – наложение лапаростомы с последующим проведением программированных санаций брюшной полости при распространенном перитоните, позволила уменьшить летальность с 29,4 до 17,6%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и ди-

зайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 14.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В. Лечение больных с политравмами за последние 10 лет // Политравма. – 2006. – №3. – С.5-8.
2. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Редько И.А. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – №2. – С.59-63.
3. Бордаков В.Н. Санация брюшной полости при послеоперационном перитоните // Актуальные проблемы хирургических инфекций: V Всероссийская научно-практическая конференция. – М., 2006. – С.17-18.
4. Габдулхаков Р.М., Галеев Ф.С., Гизатуллин Р.Х. Профилактика гнойно-септических осложнений при тяжелой механической травме и массивных кровотечениях // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2004. – №2. – С.78-84.
5. Каширин А.К. Организация медицинской помощи населению в сельском районе: современные аспекты // Здравоохранение. – 2008. – №3. – С.36-41.

6. Мустафин Р.Д., Кучин Ю.В., Кутуков В.Е. Программированная релапаротомия при распространенном гнойном перитоните // Хирургия. – 2004. – № 10. – С.27-30.
7. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Республики Алтай за 2012 г. Статистический сборник. Изд. Министерство здравоохранения Республики Алтай, МИАЦ. г. Горно-Алтайск, 2012 г.
8. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 г. № 1706 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации».
9. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю. Вопросы повышения качества и доступности медицинской помощи сельскому населению // Здравоохранение. – 2008. – №12. – С.15-20.

REFERENCES

1. Agadganyan V.V. Treatment of patients with multiple injuries for the last 10 years // Politravma. – 2006. – №3. – P.5-8. (in Russian)
2. Andreeva T.M., Ogryzko E.V., Redko I.A. Injury rate in the Russian Federation in the early 2000s // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priopova. – 2007. – №2. – P.59-63. (in Russian)
3. Bordakov V.N. Sanitation of abdominal cavity for post-operative peritonitis // Challenging issues of surgical infections: V All-Russian Research and Practice Conference. – Moscow, 2006. – P.17-18. (in Russian)
4. Gabdulkhakov R.M., Galeev F.S., Gizatullin R.H. Prevention of purulent-septic complications at severe mechanical injury and profuse bleedings // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priopova. – 2004. – №2. – P.78-84. (in Russian)
5. Kashirin A.K. Provision of health care to rural population: Actual issues // Zdravookhranenie. – 2008. – №3. – P.36-41. (in

- Russian)
6. Mustafin R.D., Kuchin Y.V., Kutukov V.E. Planned relaparotomy at diffuse purulent peritonitis // Khirurgiya. – 2004. – №10. – P.27-30. (in Russian)
7. Basic indicators of public health and health care in the Altai Republic for 2012. Statistical Yearbook. Edition of the Ministry of Health of the Republic of Altai Republic, Medical Information and Analytical Centre. City of Gorno-Altaysk, 2012. (in Russian)
8. Decree of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dd. December 29, 2012 No. 1706 "On approval of the guidelines for development of the action plans (road maps) by the executive bodies of the Russian Federation. Changes in the social sectors targeted at improvement of healthcare efficiency in the constituent entity of the Russian Federation". (in Russian)
9. Yurgel N.V., Khubiyeva M.Y. Challenges of quality improvement and access to health care of rural population // Zdravookhranenie. – 2008. – №12. – P.15-20. (in Russian)

Информация об авторах:

Вострокнутов Игорь Владимирович – заведующий хирургическим отделением БУЗ Республики Алтай «Республиканская больница», к.м.н., 649002, г. Горно-Алтайск, пр. Коммунистический, д. 130, e-mail: vostroknut@narod.ru; Колядо Владимир Борисович – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, д.м.н., профессор, e-mail: ozizagmu@agmu.ru; Колядо Елена Владимировна – доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, к.м.н., 656038, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 106, e-mail: evk.lic@mail.ru; Трибунский Сергей Иванович – профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, д.м.н., e-mail: tribunskiysi@mail.ru; Рау Фёдор Фридрихович – главный врач БУЗ Республики Алтай «Республиканская больница», e-mail: resbol@yandex.ru.

Information About the Authors:

Vostroknutov Igor Vladimirovich – chief of surgery of Budgetary Institution of Health Care of Altai Republic "The Republican Hospital", Candidate of Medical Science, 130 pr. Kommunisticheskiy, Gorno-Altaysk, 649002, e-mail: vostroknut@narod.ru; Kolyado Vladimir Borisovich – head of public health and healthcare department, Doctor of Medical Science, professor, e-mail: ozizagmu@agmu.ru; Kolyado Elena Vladimirovna – assistant professor of public health and healthcare department, Candidate of Medical Science, 106 pr. Komsomolskiy, Barnaul, 656038, e-mail: evk.lic@mail.ru; Tribunskiy Sergey Ivanovich – professor of public health and healthcare department, Doctor of Medical Science, e-mail: tribunskiysi@mail.ru; Rau Fyodor Fridrikhovich – head doctor of Budgetary Institution of Health Care of Altai Republic "The Republican Hospital", e-mail: resbol@yandex.ru.

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Дина Яковлевна Жукова, Галина Николаевна Ковальская
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. – д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская)

Резюме. В статье представлен анализ литературных данных по вопросу клинической эффективности и безопасности антиангинальных лекарственных средств, используемых при ишемической болезни сердца, который свидетельствует о существенном различии оригинальных и дженерических лекарственных средств как по терапевтической эквивалентности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций. Авторами статьи обсуждается проблема выбора между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиангинальные лекарственные средства, оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность, нежелательные побочные реакции.

THE ISSUES OF EFFICIENCY AND SAFETY OF MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

D. Ya. Zhukova, G. N. Kovalskaya
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The article presents the analysis of literature data on clinical efficacy and safety of antianginal drugs used in ischaemic heart disease, shows significant difference between of the original and generic medicines in the therapeutic equivalence, in the frequency and severity of adverse effects. The authors of the article discuss the problem of choose between the original and generic drugs.

Key words: coronary heart disease, antianginal medicines, the original drug, generic therapeutic equivalence, adverse effects.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. ИБС остается одной из наиболее серьезных проблем современной медицины, ее доля в структуре заболеваемости трудоспособного населения занимает около 50%, и в настоящее время ИБС является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всем мире [1,9,10].

Причины возникновения ИБС: атеросклероз коронарных артерий (занимает более 90%); спазм коронарных артерий под влиянием биологически активных веществ; повышенная вязкость крови и тромбообразование в коронарных артериях.

Факторы риска ИБС: возраст (мужчины >55 лет, женщины > 65 лет); наследственная предрасположенность; высокий холестерин и нарушение липидного спектра плазмы крови; артериальная гипертензия; гиподинамия; увеличение массы тела; абдоминальное ожирение, сахарный диабет; табакокурение; большие дозы алкоголя. Эти факторы способствуют повреждению эндотелия сосудов, образованию и разрыву атеросклеротических бляшек, что, в конечном счете, ведет к тромбозу коронарных артерий и различным осложнениям.

Трудности лечения ИБС обусловлены разнообразием ее клинических форм, вариантов течения, осложнениями, многочисленностью применяемых лекарственных препаратов, эффективность которых нередко не подтверждена достоверными клиническими данными. В последние годы кардиология все больше переходит на стандарты «доказательной медицины», и лишь те лечебные вмешательства, включая лекарственные средства (ЛС), которые убедительно доказали свою эффективность в клинических испытаниях, рекомендуются к повсеместному применению [1,9,10,12,15].

Основными целями лечения ИБС являются – улучшение прогноза (профилактика острого инфаркта миокарда и повышение выживаемости) и улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии. Основой лечения хронической ИБС являются модификация устранимых факторов риска (отказ от курения, физическая активность, диета) и комплексная лекарственная терапия.

Лекарственная терапия ИБС включает две группы ЛС:

А. Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС – бета-адреноблокаторы; антитромботические ЛС; статины; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Б. Препараты, уменьшающие симптомы заболевания – антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные средства, ивабрадин, метаболики.

Сложности лечения ИБС в нашей стране в значительной степени определяются тем, что при недостатке финансовых ресурсов в системах государственного и страхового финансирования медицинской помощи и дороговизне оригинальных лекарственных средств (ОЛС) все чаще используются более дешевые воспроизведенные (дженерические) лекарственные

средства (ДЛС). Отличительной чертой современного фармацевтического рынка РФ является преобладание ДЛС как импортного, так и отечественного производства – 78-95% от общего объема продаж ЛС.

Эффективность политики дженерических замен зависит от их качества и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. В 2000 г. в официальных материалах ВОЗ подчеркивалась необходимость доказывать качество ДЛС при их регистрации, представляя документы, подтверждающие, что препарат был произведен с соблюдением принципов надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP), что он соответствует критериям качества, снабжен адекватной инструкцией по медицинскому применению и является терапевтически эквивалентным (взаимозаменяемым) аналогичным ЛС, уже находящимся на фармацевтическом рынке. Но, как показывает клиническая практика, ОЛС и ДЛС существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций (НПР). В связи с этим, вопросы их эквивалентности и взаимозаменяемости представляют большой практический интерес.

Оригинальный препарат (инновационный препарат, одноисточниковый препарат, «бренд») – впервые синтезированное и прошедшее полный цикл исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок (обычно 12-20 лет). Отличительные характеристики оригинальных препаратов: высокие показатели качества, эффективности и безопасности; патентование химической формулы, методов синтеза и производства; полный спектр доклинических и клинических исследований; информативная инструкция; производство осуществляется только по правилам GMP; высокая стоимость за упаковку. Разрабатываются и производятся ОЛС ведущими фармацевтическими компаниями стран Европы, США и Японии. В мире зарегистрировано около 500 производителей инновационных ЛС, они располагаются в странах высокого уровня промышленного и социального развития, четко взаимодействуют между собой и придерживаются единых правил в своей деятельности. По истечении срока патентной защиты ОЛС любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального препарата, т.е. создать дженерик.

Дженерический (генерический) препарат – воспроизведенное лекарственное средство, взаимозаменяемое с его патентованным аналогом (оригинальным препаратом) и выведенное на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала. Отличительные характеристики дженерических препаратов: копирование оригинального препарата, т.к. фирма-патентообладатель передает неполное досье на оригинал; более низкие показатели качества, эффективности и безопасности; появление на рынке после окончания срока патентной защиты оригинального препарата; отсутствие доклинических и клинических исследований; как правило,

малоинформативная инструкция; допускается в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных биоэквивалентности; производство не всегда осуществляется по правилам GMP; невысокая стоимость за упаковку.

Формальные требования для производства ОЛС и ДЛС должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам GMP, которые в международном масштабе регламентируют жесткие стандарты организации производства и контроля качества ЛС, включая производственные помещения, оборудование, сырье, персонал, методы контроля и т.д.

Дженерические препараты производятся фармацевтическими предприятиями стран Европы, Азии, Латинской Америки, СНГ, включая РФ. Производителей дженериков во всем мире насчитывается несколько десятков тысяч, они

функционируют в совершенно различных экономических и регуляторных условиях от США до стран, не имеющих контрольно-разрешительной системы, и действуют чаще всего разрозненно. Именно рынок дженериков порождает огромное количество синонимов и проблему ранжирования их по качеству и выбора [3,4,5,7,8]. В РФ отсутствует свободный доступ к официальной информации о качестве, эффективности и безопасности оригинальных и ДЛС, поэтому их правильная оценка и выбор оптимального варианта вызывает затруднения у специалистов.

В таблице представлены торговые наименования оригинальных и ДЛС, применяемых для лечения ИБС (в таблице и по тексту все названия ЛС выделены жирным шрифтом, торговые названия ОЛС обозначены заглавными буквами, названия ДЛС с большой заглавной буквы, международные

Таблица 1

Оригинальные и дженерические лекарственные средства

Бета-адреноблокаторы
Карведилол – Дилатренд (Roche S.p.A., Италия); Атрам, Кориол (KRKA, Словения); Таллитон (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия); Карведигамма (Artesan Pharma, Германия); Карведилол (Replek Pharm Ltd Skopje, Республика Македония); Акридиллол; Карведилол; Ведикардол (Россия).
Атенолол – Тенормин (AstraZeneca UK Ltd, Великобритания); Атенолол Никомед (Nycomed Danmark ApS, Дания); пр.: Nycomed GmbH, Германия); Атенолол Белупо (BELUPO d.d. Республика Хорватия); Атенолол ШТАДА (Stada Arzneimittel AG, Германия); Атенолол-ратиофарм (Ratiopharm GmbH, Германия); пр.: Merckle, Германия); Бетакард (Torrent Pharmaceuticals, Индия); Атенолол (Россия).
Метопролол – Беталок (AstraZeneca AB, Швеция); БЕТАЛОК ЗОК (AstraZeneca AB, Швеция); Вазокардин (Zentiva a.s., Словацкая Республика); Корвитол (Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия); Метокард (Polpharma Pharmaceutical Works S.A., Польша); Метопролол ратиофарм (Ratiopharm GmbH, Германия); Сердол (LaborMed Pharma S.A., Румыния); Эгилок, Эгилок ретард (Egis Pharmaceutical PLC, Венгрия); Эмзок (Galena A/S, Чешская республика); Метопролол (Россия) .
Бетаксолон – ЛОКРЕН (Sanofi-Winthrop Industrie, Франция); Бетак (Medochemie Ltd (Kunp).
Бисопролол – КОНКОР (Merck KGaA, Германия); Бисопролол-ратиофарм (Ratiopharm GmbH (Германия); пр.: Merckle (Германия); Кординорм (Actavis Group hf. (Исландия); пр.: Catalent Germany Schorndorf GmbH (Германия); Бисопролол-Тева (Teva, Израиль); пр. Teva Pharmaceutical, Венгрия); Nycomed, Норвегия); Бисогамма (Worwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия); пр.: Artesan Pharma (Германия); Бисопронкор, Коронал (Zentiva a.s (Словацкая Республика); Бидоп КОР (Gedeon Richter (Венгрия); пр.: Niche Generics (Ирландия); пр.: Геден Рихтер-РУС (Россия); Нипертен (KRKA-Рус, Россия); Бипрол (Россия).
Блокаторы кальциевых каналов
Нифедипин – АДАЛАТ, АДАЛАТ СЛ, Осмо-АДАЛАТ (Bayer Pharmaceuticals AG (Германия), Коринфар, Коринфар ретард , (AWD.pharma (Германия); пр.: Menarini-Von Heyden GmbH (Германия); Кордафен, Кордафлекс (EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия); Кордафлекс (EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия); пр.: Сердикс ООО (Россия); Кордипин ретард; Кордипин ХЛ (KRKA, (Словения); Нифедипин (Balkanpharma-Dupnitsa (Болгария), Нифекард ХЛ (Lek (Словения); Фенигидин (Украина) Нифедипин (Россия) .
Фелодипин – ПЛЕНДИЛ (AstraZeneca AB, Швеция); Фелодип (IVAX Pharmaceuticals s.r.o. (Чешская Республика); Фелодипин СЗ (Россия).
Амлодипин – НОРВАСК (Pfizer GmbH, manufactured by Heinrich Mack Nachf. GmbH and Co.KG, Германия); Амлодигамма (Worwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия); пр.: Maiermann-Arzneimittel Franz Maiermann OHG (Германия); Эксфорж (Novartis Pharma Stein AG (Швейцария); Амлокард Сановель (Sanovel Pharmaceutical Products Ind. Inc. (Турция); Амлодипин Тева (Teva (Израиль); пр.: Teva Pharmaceutical Works Private Co. (Венгрия); Амлодипин Зентива (Zentiva k.s (Чешская Республика); Нормодипин (Gedeon Richter (Венгрия); Кардилопин (EGIS Pharmaceuticals PLC Венгрия); Сталло М (Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Индия); Калчек (Ipca Laboratories (Индия); Амлонорм (Adipharm EAD (Болгария); Амлорус, Амлотоп Амлодипин (Россия).
Верапамил – ИЗОПТИН (Abbott GmbH & Co.KG; Knoll/Abbott (Германия); ИЗОПТИН SR ретард (Abbott Lab., Германия); Финоптин (Orion Corporation (Финляндия); пр.: Orion Corporation/ORION PHARMA (Финляндия); Верогилид EP 240 (IVAX Pharmaceuticals s.r.o. (Чешская Республика); пр.: IVAX Laboratories Ltd. (США); Верапамил Софарма (Unipharm AD (Болгария); Верапамил (Россия).
Дилтиазем – КАРДИЗЕМ CD (Aventis Pharma,Франция/Германия); Кардил (Orion Corporation (Финляндия); Дилтиазем Ланнахер (Lannacher Heilmittel (Австрия); Дилтиазем Тева (Teva (Израиль); Дилтиазем (Alkaloid AD (Республика Македония); Дилтиазем ретард (C.O. Rompharm Company S.R.L. (Румыния).
Ингибиторы АПФ
Каптоприл – КАПОТЕН (Bristol-Myers Squibb (США,Австралия); Капотен (Bristol-Myers Squibb Company, США); пр.: Акрихин (Россия); Каптоприл-ГЕКСАЛ (Hexal AG, Германия); пр.: Salutas Pharma, Германия); Каптоприл Сандоз (Sandoz d.d., Словения); пр.: Salutas Pharma, Германия); Блокордил (KRKA, Словения); Каптоприл; Капофарм (Россия).
Эналаприл – РЕНИТЕК (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды); Эднит (Gedeon Richter, Венгрия); Энап (KRKA, Словения); Берлиприл (Berlin-Chemie, Германия); Эналаприл-ГЕКСАЛ (Hexal AG, Германия); пр.: Salutas Pharma, Германия); Энам (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия); Энвас (Cadila Pharmaceuticals, Индия); Эналаприл-Аджио (Agiopharmaceuticals, Индия); Эналаприл; Рениприл (Россия).
Рамиприл – ТРИТАЦЕ (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия); Амприлан (KRKA, Словения); Хартил (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия); пр.: Actavis Group hf., Исландия); Рамигамма (Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия); пр.: Artesan Pharma, Германия); Пирамил (Lek (Словения); пр.: Lek S.A., Польша); Корприл (Ranbaxy, Индия); Рамепресс; Рамиприл; Дилапрел (Россия).
Фозиноприл – МОНОПРИЛ (Bristol-Myers Squibb, Италия); Фозиноприл-Тева (Teva (Израиль); Фозикард (Actavis hf. (Исландия); Фозинотек (Ranbaxy Laboratories Limited, Dewas (Индия); Моноприл (Bristol-Myers Squibb S.r.L., Италия); Фозиноприл; Фозинап (Россия).
Периндоприл – ПРЕСТАРИУМ (Les Laboratoires Servier Industrie, Франция); Коверекс (EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия); Периндоприл-РИХТЕР (Gedeon Richter (Венгрия); пр.: Gedeon Richter Poland Co Ltd (Польша); Периндоприл-Пфайзер (Pfizer (США); пр.: Aurobindo Pharma (Индия); Периндоприл (Россия).
Статины
Ловастатин – МЕВАКОН (MSD, Нидерланды); Медостатин (Medochemie Ltd (Kunp); Холетар (KRKA, Словения); Ловастатин (Replekpharm AD, Республика Македония); Апекстатин (Россия); Кардиостатин (Россия).
Симвастатин – ЗОКОР, ЗОКОР-форте (MSD, Нидерланды); Акталипид (Actavis Group hf., Исландия); Вазилип (KRKA (Словения); Овенкор (Россия); Зорстат (Pliva Hrvatska d.o.o., Республика Хорватия); Симвастатин Зентива (Zentiva k.s., Чешская Республика); Симвагексал (Salutas Pharma, Германия); Симгал (IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Чешская Республика); Симвор (Ranbaxy (Индия); Симвастол (Gedeon Richter Romania (Румыния).
Правастатин – ЛИПОСТАТ (Бристоль Майер, Франции); Правастатин (Россия)
Флувастатин – ЛЕСКОЛ (Новартис,Испания).
Аторвастатин – ЛИПРИМАР (Pfizer, США); Липримар (Goedecke GmbH,Германия); Тулип (Lek, Словения); Аторис (KRKA, Словения); Торвакард (Zentiva a.s., (Словацкая Республика); Аторвокс (Pliva Hrvatska d.o.o., Республика Хорватия); Атомакс (Hetero Drugs, Индия); пр.: Россия).
Розувастатин – КРЕСТОР (AstraZeneca UK Limited, США); Розукард (Zentiva k.s., Чешская Республика); Тевастор (Teva, Израиль); Розулип (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия); Роксева (KRKA, Словения); Мертенил (Gedeon Richter (Венгрия); пр.: Геден Рихтер-РУС (Россия); Розувастатин-СЗ (Россия).

Антитромботические ЛС (антиагреганты, антикоагулянты)
Ацетилсалициловая кислота – АСПИРИН (Bayer AG, Германия); АСПИРИН кардио (Bayer Bitterfeld GmbH, Германия); Тромбо АСС (Lannacher Heilmittel, Австрия); Кардиомагнил (Nycomed Danmark ApS, Дания); Аспикор (Россия); КардиАСС (Россия).
Клопидогрел – ПЛАВИКС (Sanofi-Winthrop Industry, Франция); Зилт (КРКА-Рус (Россия))
Тиклопидин – ТИКЛИД (Sanofi, Франция).
Тикагрелор – БРИЛИНТА (AstraZeneca UK Ltd, Великобритания); пр.: AstraZeneca, Швеция)
Дипиридамол – КУРАНТИЛ (Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Германия); Дипиридамола сусп. – (Rosemont Pharmaceuticals Ltd, Великобритания); Дипиридамола таб. – (Россия).
Гепарин – Гепарин-Сандоз (Nycomed Austria, Австрия); 2008 Гепарин (Россия).
Далтепарин – ФРАГМИН (Parnacia N.V./S.A.[Belgium]; Pfiser MFG. Belgium N.V., Бельгия)
Надропарин – ФРАКСИПАРИН (Glaxo Wellcome Production, Франция).
Эноксапарин – КЛЕКСАН (Avevris Pharma, Франция).
Варфарин – ВАРФАРИН НИКОМЕД (Nycomed Danmark A/S, Дания); comed , (Норвегия); Варфарекс (Гриндекс, Латвия); Варфарин (Россия).
Аценокумарол – СИНКУМАР (ICN Hungari Co.Ltd, Венгрия); Аценокумарол (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa, Польша).
Ривароксабан – КСАРЕЛТО (Bayer Schering Pharma AG, Германия).
Дабигатран – ПРАДАКСА (Boehringer Ingelheim Pharma, Германия).
Апиксабан – ЭЛИКВИС (BRISTOL-MYERS SQUIBB Company (США)).
Нитраты и нитратоподобные ЛС
Нитроглицерин – НИТРОГЛИЦЕРИН (Novartis, Швейцария); Нитроминт (EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия); Нитро ПОЛЬ инфуз (G.-Boskamp GmbH & Co. KG, Германия); Нитро (Orion Corporation, Финляндия); Нитроглицерин (Россия); Нитроспринт (Россия, Украина).
Изосорбида динитрат – Изокет (UCB Pharma GmbH, Германия); пр.: Colep CCL Rapid-Spray GmbH & Co.KG , Германия); Нитросорбид (Россия).
Изосорбида мононитрат – Пектрол (КРКА-Рус (Россия); пр: Valpharma S.A. (Сан-Марино); Эфокс (Schwarz Pharma Produktions, Германия); Моносан (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика); Изосорбида мононитрат (Teva, Израиль); пр.: Merckle , Германия); Изосорбида мононитрат (Белорусь); Моночинкве (Berlin-Chemie, Германия).
Молсидомин – КОРВАТОН (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия); производитель: Sanofi-Aventis S.A. , спания); Сиднофарм (Sofarma AD, Болгария); Диласидом (Warsaw Pharmaceutical Works Polfa, Польша).
Никорандил – Кординик (Россия); Коронель (Россия).
Ивабрадин – КОРАКСАН (Les Laboratoires Servier (Франция); производитель: Les Laboratoires Servier Industrie , Франция); Бравадин (КРКА-Рус, Россия).
Метаболики
Триметазидин – ПРЕДУКАЛ (Лаборатория Сервье, Франция); Триметазид (Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A., Польша); Триметазидин ратиофарм (Ratiopharm GmbH, Германия); пр.: Merckle , Германия); Депренорм МВ ; Римекор ; Тридукард (Россия).

непатентованные названия ЛС выделены курсивом.

При выборе ДЛС должен вставать вопрос о его эквивалентности ОЛС. Различают следующие виды эквивалентности ЛС: **фармацевтическая эквивалентность**; **биологическая** (фармакокинетическая) эквивалентность; **терапевтическая эквивалентность** [4,5,6,7,11].

Фармацевтическая эквивалентность. Лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечающие требованиям одних и тех же или сходных стандартов.

Биологическая или фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность). Биоэквивалентные лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные препараты, которые имеют сравнимую биологическую доступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях. Однако биоэквивалентность у ДЛС может значительно отличаться от оригинального препарата согласно российским требованиям и регламенту FDA. Допускаются различия по отдельным показателям фармакокинетики до 15-20%, что не является препятствием для регистрации дженерика в РФ и позволяет «уравнять в правах» дорогое ОЛС и дешевое ДЛС. Но при этом биоэквивалентность ДЛС не гарантирует его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. Реальная ситуация требует ужесточения и расширения требований к фармакокинетическим исследованиям. Планируемое в ближайшие годы уменьшение различий в параметрах с 15-20% до 10-15% позволит уменьшить число «низкосортных» дженериков.

Терапевтическая эквивалентность. Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого уже установлены. Клиническая практика показала, что лекарственные препараты, содержащие одни и те же субстанции в одинаковой дозе, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций [5,6,8,11,13].

В РФ отсутствует база данных по результатам сравнительных клинических исследований дженериков между собой и с оригинальными препаратами. Проведение рандомизированных сравнительных исследований между многочисленными

дженериками, находящимися на фармацевтическом рынке России, достаточно сложно в связи с отсутствием у государства финансовых средств на эти цели, неэтичностью спонсирования таких исследований производителями оригинальных препаратов и незаинтересованностью в их проведении большинства производителей ДЛС. Поэтому основным источником данных об эффективности, безопасности и переносимости дженериков в РФ могут быть фармакоэпидемиологические исследования, основанные, в частности, на анализе баз данных, содержащих спонтанные сообщения медицинских работников и производителей ЛС о НПП и о случаях терапевтической неэффективности ЛС. Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость ОЛС и ДЛС (при кратковременном применении), давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным, в других, напротив, выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком.

Очень интересен и неоднозначен этот вопрос в отношении статинов. В России зарегистрировано более 25 дженериков симвастатина и около 20 дженериков аторвастатина [10]. Результаты клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность оригинальных препаратов статинов и их дженериков [8,11], показали, что некоторые дженерики статинов, снижая уровень общего холестерина почти так же, как и оригинальный препарат, в меньшей степени влияют на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и меньше снижают индекс атерогенности. Так, например, установлено, что оригинальный препарат Зокор в дозе 20 мг снижал индекс атерогенности на 62%, а дженерик Вазилип, назначаемый в такой же дозе, – на 50% [11]. Аналогичные данные получены при сравнении оригинального симвастатина и дженерика Симло [1,2], и вопрос – могут ли такие дженерики снижать риск сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии, как оригинальные препараты, до сих пор остается открытым [7,8].

Результаты другого сравнительного исследования позволили сделать вывод о близкой клинической эффективности оригинального **симвастатина** и дженерика **Симвалимита**, в котором не наблюдалось существенных различий действия ОЛС и ЖЛС на уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, ЛПВП, ТГ. Одинаковым было влияние изучаемых препаратов на содержание печеночных ферментов и креатинфосфокиназы. Частота побочных эффектов в двух группах больных также была практически одинаковой.

В кардиологической практике, известны факты повышения частоты рецидивов мерцания предсердий при замене оригинального **амиодарона** на дженерики и увеличения количества госпитализированных пациентов по поводу НПП при их использовании [13].

Интересны результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования [14], показавшие, что дженерический препарат **Эгитромб** (Egis, Венгрия) и оригинальный **клопидогрел ПЛАВИКС** (Sanofi-Aventis, Франция) эквивалентны по дезагрегационному эффекту.

Таким образом, неоднозначные результаты некоторых клинических сравнительных исследований ОЛС и ДЛС и отсутствие объективной информации о качестве существующих дженериков, привело многих клиницистов и клинических фармакологов к мысли о необходимости проведения ограниченных, но строгих по протоколу, сравнительных клинических испытаний оригинального препарата и дженерика.

На сегодняшний день проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков между собой еще плохо изучена, поэтому ВОЗ рекомендует подразделять ДЛС на две категории: **категория А (код А)** – препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ препаратами для сравнения. Код «А» присваивается ДЛС, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия биоэквивалентности от ОЛС не более 3-4%. ДЛС с кодом «А» могут являться заменой ОЛС по финансовым соображениям; **категория В (код В)** – код «В» присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. ДЛС с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому ДЛС с кодом «А».

В США подобная классификация ДЛС публикуется и находится в свободном доступе в ежегодных справочниках и на сайте FDA («Orange Book» - <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>).

В России такой классификации нет, поэтому ориентироваться в выборе ДЛС крайне сложно. В настоящее время надлежащая практика производства (GMP) внедрена лишь на относительно небольшом количестве отечественных фармацевтических предприятий (менее 10% от общего числа);

в стране зарегистрировано достаточно много препаратов зарубежных производителей, на заводах которых также не внедрены правила GMP. К сожалению, наши врачи не имеют полной и объективной информации о том, какое торговое наименование соответствует оригинальному препарату, а какое дженерическому, и практика, сложившаяся в РФ, разрешающая медицинское применение ДЛС на основании данных только о его биоэквивалентности, весьма порочна.

Основным источником данных об эффективности, безопасности и переносимости дженериков в РФ могут быть фармакоэпидемиологические исследования, основанные, в частности, на анализе баз данных, содержащих спонтанные сообщения медицинских работников и производителей ЛС об НПП и о случаях терапевтической неэффективности ЛС.

В фармакотерапии ИБС предпочтительно применение ОЛС или дженериков с реально доказанной эффективностью и безопасностью. Обилие антиангинальных ЛС дает большие перспективы для проведения рационального лечения, с другой стороны это определяет сложность выбора ЛС, особенно, если требуется длительная экономически затратная терапия. Важно, что выбору врача значительно мешают регламентирующие указания – выписывание рецептов только по международному непатентованному наименованию, запрет выбора конкретного ЛС, указания по использованию в основном дженерических отечественных препаратов. Поэтому только достоверная информация о конкретном препарате-дженерике поможет выбрать терапию безопасную и эффективную, реально снижающую риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ишемической болезни сердца.

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: 14.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2010. – №1. – С.11-17.
2. Воронина В.П., Серажим А.А., Загребальный А.В. Дженерики статинов – эффективность и безопасность // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №6. – С.59-62.
3. Государственный реестр лекарственных средств России 2015. Официальный сайт [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
4. Духанин А.С., Шимановский Л.Н. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность // Международный медицинский журнал. – 2014. – №1. – С.81-88.
5. Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я. Оригинальные и дженерические лекарственные средства: качество, эффективность и безопасность: монография. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. – 164 с.
6. Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Ващурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика), как ее доказать? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. №2. – С.241-245.
7. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? // Вестник Росздравнадзора. – 2009. – №4. – С.48-51.
8. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статидами: помогут ли дженерики? // Медицинские новости. – 2008. – №6. – С.73-75.
9. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Всероссийское научное общество кардиологов. URL: <http://www.com/file/809920>.
10. Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. №3. – С.5-7.
11. Ольбинская Л.И., Данилоторская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами // Терапевтический архив. – 2003. – №12. – С.47-50.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XIV. – М.: Эхо, 2013. – 996 с.
13. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Ушкалова Е.А. и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков // Здравоохранение. – 2010. – №11. – С.15-27.
14. Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.А. и др. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. №1. – С.19-25.
15. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 11. №5. Прил. – 72 с.

REFERENCES

1. Aronov D.M., Bubnova M.G. A real way of reducing coronary heart disease mortality in Russia // *Pravovye voprosy v zdravooхранenii*. – 2010. – №1. – P.11-17. (in Russian)
2. Voronina V.P., Serazhim A.A., Zagrebaly A.V. Generics of statin – efficiency and safety // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. – 2009. – №6. – P.59-62. (in Russian)
3. State register of medicines of Russia 2015. Official site. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian)
4. Dukhanin A.S., Szymanowski L.N. The original and reproduced medicines: myths and reality // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. – 2014. – №1. – P.81-88. (in Russian)
5. Kovalskaya G.N., Zhukova D.Ya. Original and generics medicines: quality, efficiency and safety. – Irkutsk: RIO SEI DPO IGMАPO, 2014. – 164 p. (in Russian)
6. Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Vashurina I.V. What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. – 2011. – Vol. 7. №2. – P.241-245. (in Russian)
7. Martsevich S.Yu., Kutishenko N. P., Deyev A.D. Original products and generics preparations in cardiology. It is possible to solve the problem of compatibility? // *Vestnik Roszdravnadzora*. – 2009. – №4. – P.48-51. (in Russian)
8. Martsevich S.Yu. Problem of treatment with statins: will generics help? // *Medicinskie novosti*. – 2008. – №6. – P.73-75. (in Russian)
9. National recommendations about efficiency and safety of medicinal therapy at primary and secondary prevention of cardiovascular diseases // *The All-Russian scientific organization of cardiologists*. – URL: <http://www.com/file/809920>. (in Russian)
10. Oganov R.G., Gerasimenko N.F., Pogosova G.V. Cardiovascular prevention: development strategies // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. – 2011. – Vol. 10. №3. – P.5-7 (in Russian)
11. Olbinskaya L.I., Danilogorsky Yu.A. Efficacy, safety and pharmacoeconomic aspects of treatment of dislipidemiya with original and generic statins // *Terapevticheskij arhiv*. – 2003. – №12. – P.47-50. (in Russian)
12. Federal guideline of medicines use (official system). – Is. XIV. – Moscow: Ekho, 2013. – 996 p. (in Russian)
13. Hubiyeva M.Yu., Yurgel N. V., Ushkalova E.A., et al. Problems of quality and therapeutic equivalence of generics // *Zdravookhranenie*. – 2010. – №11. – P.15-27. (in Russian)
14. Yakusevich V.V., Petrochenko A.S., Simonov V.A., et al. Therapeutic equivalence of original clopidogrel (Plavix) and its generic (Egitromb). Results of comparative randomized cross-over blind study // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. – 2011. – Vol. 7. №1. – P.19-25. (in Russian)
15. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Recommendations VNOK, 2011 // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. – 2011. – Vol. 7. №5. Suppl. – 72 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Жукова Дина Яковлевна – к.м.н., доцент кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, 664079 г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, кафедра фармации, тел. (3952) 465386, e-mail: dina41@mail.ru;
Ковальская Галина Николаевна – д.ф.н., профессор, заведующая кафедрой фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru

Information About the Authors:

Zhukova Dina Yakovlevna – MD, PhD, assistant professor, 100, Yubileiniy mikrorajon, Irkutsk, 664079, Russia. Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education. Pharmacy department, tel. (3952) 46-53-86, e-mail: dina41@mail.ru;
Kovalskaya Galina Nikolaevna – The Leader of Pharmacy Department, PharmDr, professor, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru

© БУЙНОВА С.Н., ШИНКАРЕВА В.М., ПАВЛОВА Т.Б. – 2015
УДК 616-053.2:612.017.1(571.53)

СОЗДАНИЕ РЕГИСТРА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Светлана Николаевна Буйнова¹, Вера Михайловна Шинкарева², Татьяна Борисовна Павлова²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, зав. – д.м.н., проф. Б.А. Черняк;
²Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

Резюме. Первичные иммунодефициты относятся к редким (орфанным) заболеваниям, поэтому осведомленность врачей первичного звена в отношении этой патологии низкая, что приводит к высокой инвалидизации и смертности пациентов. Для улучшения системы диагностики и лечения с 2009 года в Иркутской области ведется регистр детей с первичными иммунодефицитами. За этот период отработан алгоритм обследования больных, в том числе иммунологического и генетического, а также система обеспечения препаратами человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, регистр, дети.

CREATING A REGISTRY OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN CHILDREN OF IRKUTSK REGION

S.N. Buynova¹, V.M. Shinkareva², T.B. Pavlova²

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia;
²Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Russia)

Summary. Primary immunodeficiencies are classified as rare (orphan) diseases, however awareness of primary care physicians against this pathology is low, resulting in high disability and mortality of patients. To improve the system of diagnostics and treatment in the Irkutsk region a register of children with primary immunodeficiencies maintained since 2009. During this period the algorithm of examination of patients was worked out, including immunological and genetic methods, as well as the system for ensuring preparations of human normal immunoglobulin for intravenous administration.

Key words: primary immunodeficiencies, register, children.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими

дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы [1].

Структура ПИД у детей в Иркутской области

Нозологическая форма	Количество больных
Преходящая гипогаммаглобулинемия детского возраста	108
Селективный дефицит IgA	18
Общая вариабельная иммунная недостаточность	1
Наследственная агаммаглобулинемия	2
Гипер- IgM - синдром	2
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	2
Хроническая гранулематозная болезнь	1
Синдром ДиДжорджи	2
Синдром Маршалла	2
Всего	138

На сегодняшний день известно более 230 форм ПИД, у 190 из них определены генетические дефекты [8,13,15]. ПИД относятся к редким (орфанным) заболеваниям. Их частота в общей популяции, по данным Европейского Общества по Первичным Иммунодефицитам (ESID), составляет 1 случай на 10000 человек [8,12]. Распространенность ПИД в разных странах варьирует от 0,35 на 100000 человек в Швеции до 1 на 1200 – в США [12]. В России число значимо диагностированных пациентов в настоящее время составляет порядка 1,5-2 тысяч человек. Такой разброс показателей связан, с одной стороны, с этническим полиморфизмом, с другой – низкой осведомленностью врачей об этой патологии и, соответственно, недостаточной ее диагностикой и лечением. Средний интервал от момента появления симптомов до постановки диагноза составляет 2,7 года [12]. Для улучшения качества эпидемиологического анализа, идентификации новых генов, а также разработки новых диагностических и терапевтических стратегий с начала 70-х годов во многих странах (в Италии, Швейцарии, Голландии, Японии, США, Австралии) начали разрабатываться национальные регистры ПИД [9,11,14,15]. Регистр пациентов – это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих или получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения. В 2004 году ESID разработало на основе Интернета европейскую базу данных пациентов с ПИД. На сегодняшний день она включает в себя 26 стран и 13708 больных. Согласно европейскому регистру, максимальная распространенность ПИД зарегистрирована во Франции (5:100 000 жителей) и Испании (3,6:100000). Лица старше 18 лет составили 52% больных. Почти у трети больных диагноз установлен старше 16 лет, средняя отсрочка в постановке диагноза составила 4,7 лет. Наиболее частыми заболеваниями среди зарегистрированных ПИД являются общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) и селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA) [10,14].

Общероссийский регистр ПИД начал работу с 2010 года и в настоящий момент включает в себя сведения о 708 пациентов, что составляет 0,5 случаев на 100 000 [2,3]. Такие низкие показатели свидетельствуют о недостаточной диагностике ПИД и несвоевременному оказанию им специализированной медицинской помощи. Между тем, в постановлении Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 г. «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» определен порядок ведения Федерального и регионального регистров пациентов. С мая 2014 года в Перечень редких (орфанных) заболеваний включены иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител, комбинированные иммунодефициты, иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами, общий вариабельный иммунодефицит, другие иммунодефициты, дефект в системе комплемента, а также другие уточненные иммунодефицитные нарушения. На сегодняшний день имеются данные о ведении субрегистров ПИД в Ростовской области [5], Ростовской области [6], Свердловской области [7], в Челябинской области [4] и некоторых других регионах. Частота ПИД в центрах, где ведутся регистры, варьирует незначительно. Так, в Ростовской области выявлено 165 больных с ПИД, что составило 3,87 на 100000 населения [5], в Свердловской области – 163 (3,7:100000) [7], в Челябинской области – 99 больных (2,7:100000) [4]. В структуре ПИД независимо от регионов преобладает группа преимущественно дефектов антителопродукции (от 60 до 95% пациентов), комбинированная иммунная недостаточность составляет от 10 до 23%. Доля других ПИД (дефекты фагоцитоза, комплемента и т.д.) варьирует, что, вероятно, связано с разными диагностическими возможностями в регионах.

В Иркутской области база данных детей, страдающих ПИД, ведется с 2009 года. На сегодняшний день зарегистрировано 137 больных до 18 лет. Структура ПИД представлена в таблице 1.

В структуре ПИД основную группу составляют больные

с преимущественными дефектами антителопродукции: 131 ребенок (94,9%).

Преходящая гипогаммаглобулинемия детского возраста диагностирована у 108 (78,3% всех ПИД) человек. Это состояние представляет собой затяжной вариант физиологической гипогаммаглобулинемии, характерной для младенцев 3-6 месячного возраста. При транзиторной гипогаммаглобулинемии детей уровень собственных иммуноглобулинов постепенно нормализуется к 3-5 годам, что позволяет считать это состояние доброкачественным [1]. Клиническая картина у наших пациентов характеризовалась частыми респираторными заболеваниями (более 6 раз в год) в виде бронхитов, риносинуситов, отитов и т.д., по поводу которых дети и обращались на консультацию к аллергологу-иммунологу. Лабораторными критериями постановки диагноза служили показатели иммуноглобулинов сыворотки крови: IgG менее 0,5 г/л, IgA менее 0,2 г/л, IgM менее 0,4 г/л при исключении других иммунодефицитных состояний. У 21 ребенка уровень иммуноглобулинов нормализовался к 5 годам, 87 детей еще состоят на диспансерном учете у аллерголога-иммунолога.

Селективный дефицит IgA выявлен у 18 (13,0%) детей согласно следующим критериям: лица старше 4 лет со снижением концентрации сывороточного IgA менее 0,07 г/л, нормальными уровнями IgG и IgM, при исключении других причин гипогаммаглобулинемии [1]. В клинической картине преобладали частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей. У 8 пациентов выявлен аллергический ринит, у 4 – аллергический ринит и бронхиальная астма. Это подтверждает данные литературы о высокой частоте аллергических заболеваний у пациентов с селективным дефицитом IgA [1].

На данный момент в регистр включен только один пациент с ОВИН; 2 пациента в 2014 году по достижении 18 лет переведены в терапевтический регистр ПИД. У обоих пациентов с наследственной агаммаглобулинемией по результатам генетического исследования подтвержден X-сцепленный характер наследования (болезнь Брутона). Диагноз пациенту с ОВИН выставлен в 12 месяцев, в одном случае с наследственной агаммаглобулинемией 14 месяцев, в другом – только в возрасте 5 лет. Пациенты с ОВИН и болезнью Брутона получают регулярную заместительную терапию препаратами человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения под контролем иммунограммы.

Клинические проявления гипер- IgM – синдрома у наших пациентов напоминали таковые при ОВИН (повторные бактериальные инфекции: отиты, синуситы, пневмонии, гнойно-воспалительный заболевания кожи и подкожной клетчатки). У одного ребенка уровень IgM был в пределах возрастных границ. Только генетическое исследование позволило определить вариант ПИД. Оба пациента получают заместительную терапию препаратами человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения, планируется проведение трансплантации костного мозга.

В регистр включены 2 ребенка с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН). В обоих случаях диагноз установлен в возрасте 7-8 месяцев на основании клинической картины и иммунограммы, позднее – и генетического исследования. Одному ребенку в возрасте 1 года 7 месяцев успешно проведена аллогенная трансплантация костного мозга от неродственного донора, второму ребенку в 1 год 9 месяцев проведена гаплоидентичная трансплантация костного мозга с развитием осложнений (отторжение трансплантата). В 3 года 9 месяцев мальчику успешно проведена

трансплантация костного мозга от неродственного донора. В настоящее время оба ребенка чувствуют себя удовлетворительно, в течение последнего года пневмония не болели. К сожалению, с 2009 года в области погибли 2 ребенка с генетически подтвержденной ТКИН из-за поздней диагностики заболевания и, соответственно, позднего начала терапии.

У пациента с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) с 1 года отмечалось рецидивирующее течение гнойного лимфаденита (шейных, паховых лимфатических узлов), потребовавшее хирургических вмешательств, а с 1 года 4 месяцев – рецидивирующее гнойно-воспалительное поражение легких. В 1 год 8 месяцев впервые был заподозрен ПИД. При объективном осмотре выявлены ежедневные субфебрильные подъемы температуры тела, профузная потливость, увеличение шейных, подмышечных, паховых лимфатических узлов до 1,5 см, гепатоспленомегалия. В общем анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз до $8 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 40 мм/ч. При иммунологическом обследовании изменений в клеточном и гуморальном звене не выявлено, но обнаружено снижение показателей НСТ-теста (как спонтанного, так и индуцированного), а также хемилюминесценции лейкоцитов до 50 имп/сек. (при норме от 250 до 800 имп/сек.). По данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлены многочисленные очаги поражения лёгочной ткани с двух сторон, гиподенсивный очаг в селезёнке, увеличение лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, полости таза, а также внутригрудных и аксиллярных. В возрасте 2 лет 2 месяцев ребёнок был направлен в отделение иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева. По результатам молекулярно-генетического обследования выявлена мутация с. 1019 1020ins 11 в 9 экзоне гена *SUVB*, был поставлен диагноз X-сцепленной ХГБ. Пациент начал получать терапию препаратом интерферона (Ингарон) в дозировке 500 тыс. МЕ через день. В 3 года (1.05.2014 г.) мальчику проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного донора. Операция прошла успешно, реакции отторжения трансплантата не было. В настоящий момент сохраняется стабильный химеризм – 23% клеток периферической крови собственного происхождения. В течение 10 месяцев после трансплантации стволовых клеток ребёнку проводится профилактическая стандартная противогрибковая, антибактериальная, противовирусная терапия. Состояние мальчика стабильное, обострений инфекционного процесса не было. Начата плановая вакцинация неживыми вакцинами.

У одной девочки с синдромом ДиДжорджи ведущими

симптомами были гематологические проявления: выраженные анемия, тромбоцитопения, умеренная лейкопения. Инфекционный синдром был минимальным и включал в себя только проявления рецидивирующего гингивита, стоматита. Наличие дисморфий лицевого скелета (раздвоение язычка мягкого неба, скрытая расщелина неба, с возможной небо-глоточной недостаточностью), а также отставание в умственном развитии позволили заподозрить синдром ДиДжорджи, который был подтвержден на основании генетического исследования (подтверждена делеция 22 хромосомы). Диагноз установлен только в возрасте 9 лет. У второго ребенка синдром ДиДжорджи заподозрен в 7 месяцев на основании порока формирования лицевого скелета (челюстно-лицевой дизостоз) и затяжного течения внебольничной пневмонии, потребовавшей длительной антибактериальной терапии. Диагноз также подтвержден генетически. Этому ребенку начата терапия препаратами человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения.

В обоих случаях наблюдаемого нами синдром Маршалла отмечалось классическое течение заболевания с проявлениями в виде периодической лихорадки, стоматита, фарингита и шейного лимфаденита, которые длительно расценивались врачами первичного звена как проявления банального рецидивирующего ринофарингита, в этой связи диагноз ПИД был установлен достаточно поздно – в возрасте 5-6 лет.

Таким образом, создание регистра ПИД у детей Иркутской области позволило, с одной стороны, улучшить качество диагностики и лечения этих пациентов: отработан алгоритм обследования больных, в том числе иммунологического и генетического, а также система обеспечения препаратами человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения. С другой стороны, выявлены проблемы диагностики ПИД, связанные с низкой осведомленностью врачей первичного звена, что приводит к высокой инвалидизации и смертности этих 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: 19.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 649 с.
2. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7. №5-6. – С.467-476.
3. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. №6. – С.73-77.
4. Пищальников А.Ю., Теплова С.Н. Регистр первичных иммунодефицитов Южно-Уральского региона // Аллергология. – 2000. – №1. – С.25-29.
5. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов // Педиатрическая фармакология. – 2013. – №10 (5). – С.94-96.
6. Слабкая Е.В., Аксенова С.А., Барсукова В.В. и др. Создание регистра первичных иммунодефицитов Смоленской области // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2012. – №4. – С.25-28.
7. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. №6. – С.485-496.
8. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L., et al. and Tang MLK (2014) Primary immunodeficiency diseases. An update on

the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P.162.

9. Chinnabhandar V., Yadav S.P., Kaul D., et al. Primary immunodeficiency disorders in the developing world: data from a hospital-based registry in India // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2014. – Vol. 31. №3. – P.207-211.

10. Gathmann B., Binder N., Eh S., et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011 // *Clin Exp. Immunol.* – 2012. – Vol. 167. №3. – P.479-491.

11. Kirkpatrick P., Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. №5. – P.517-524.

12. Reust C.E. Evaluation of Primary Immunodeficiency Disease in Children // *Am. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 87. №11. – P.773-778.

13. Schmidt R.E., Ochs H.D. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunodeficiencies // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – S. 1. – P.3-4.

14. Sullivan K.E., Puck J.M., Notarangelo L.D., et al. USIDNET: a strategy to build a community of clinical immunologists // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34. №4. – P.428-35.

15. Takada H. Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis // *Pediatrics International.* – 2013. – Vol. 55. I. 6. – P.671-674.

REFERENCES

1. Allergy and Immunology: nats. ruk. / Ed. R.M. Haitov, N.I. Plyina. – Moscow: GEOTAR Media, 2009. – 649 p. (in Russian)
2. Kondratenko I.V. Primary immunodeficiencies // Meditsinskaya immunologiya. – 2005. – Vol. 7. №5-6. – P.467-476. (in Russian)
3. Latysheva E.A. Primary Immunodeficiency: Status of a Problem Today. Russian Network of JMF-Centers // Voprosi sovremennoi pediatrii. – 2013. – Vol. 12. №6. – P.73-77. (in Russian)
4. Pishalnikov A.Y., Teplova S.N. Register primary immunodeficiencies South Ural region // Allergologia. – 2000. – №1. – P.25-29. (in Russian)
5. Sizyakina L.P., Andreeva I.I. Register of Patients as an Effective Method of Diagnosing Primary Immunodeficiencies // Pediatricheskaya farmakologiya. – 2013. – №10 (5). – P.94-96. (in Russian)
6. Slabko E.V., Aksenova S.A., Barsukov V.V., et al. Creating a registry of primary immunodeficiencies Smolensk region // Allergologia i immunologia v pediatrii. – 2012. – №4. – P.25-28. (in Russian)
7. Tousankina I.A. Some issues of diagnostics in immune pathology // Med. Immunol. – 2010. – Vol. 12. №6. – P.485-496. (in Russian)
8. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L., et al. and Tang MLK (2014) Primary immunodeficiency diseases. An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P.162.
9. Chinnabhandar V., Yadav S.P., Kaul D., et al. Primary immunodeficiency disorders in the developing world: data from a hospital-based registry in India // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2014. – Vol. 31. №3. – P.207-211.
10. Gathmann B., Binder N., Eh S., et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011 // Clin Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 167. №3. – P.479-491.
11. Kirkpatrick P., Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand // J. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 27. №5. – P.517-524.
12. Reust C.E. Evaluation of Primary Immunodeficiency Disease in Children // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 87. №11. – P.773-778.
13. Schmidt R.E., Ochs H.D. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunodeficiencies // Clin. Exp. Immunol. – 2014. – S. 1. – P.3-4.
4. Sullivan K.E., Puck J.M., Notarangelo L.D., et al. USIDNET: a strategy to build a community of clinical immunologists // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34. №4. – P.428-35.
15. Takada H. Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis // Pediatrics International. – 2013. – Vol. 55. I. 6. – P.671-674.

Информация об авторах:

Буйнова Светлана Николаевна – ассистент, к.м.н., 664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, тел. (3952) 46-53-26, e-mail: 33s1@rambler.ru; Шинкарева Вера Михайловна – врач аллерголог-иммунолог; Павлова Татьяна Борисовна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог.

Information About the Authors:

Buynova Svetlana N. – assistant, MD, PhD, 664079, Irkutsk, Yubilejni district, 100, tel. (3952) 465326, e-mail: 33s1@rambler.ru; Shinkareva Vera M. – doctor allergist-immunologist; Pavlova Tatiana B. – doctor allergist-immunologist, MD, PhD.

© КОЗЫРЕВ П.Н. – 2015

УДК 338.824.5 : 61

К ВОПРОСУ О ПОДГОТОВКЕ ЗАЯВОК В СФЕРЕ ЗАКУПОК ТОВАРОВ, РАБОТ, УСЛУГ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ И МУНИЦИПАЛЬНЫХ НУЖД В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (ПО ДАННЫМ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Павел Николаевич Козырев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Цель исследования: провести социологическую оценку знаний руководителей структурных подразделений медицинских организаций о подготовке заявок для проведения торгов в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд. В исследовании автором выявлен недостаточный уровень профессиональных компетенций по формированию заявки в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд в медицинских организациях. Результаты исследования показывают, что около 70,0% респондентов знакомы с требованиями законодательства только в общих чертах. По отдельным элементам профессиональных компетенций, необходимых при оформлении Заявки от 85,3 до 27,3% респондентов имеют недостаточность знаний. На основании данных был предложен алгоритм оформления заявки.

Ключевые слова: закупка товаров, работ, услуг, торги, нарушения действующего законодательства, планирование и размещение заказов, социологический опрос.

THE QUESTION OF PREPARATION OF APPLICATIONS IN THE FIELD PROCUREMENT OF GOODS, WORKS AND SERVICES FOR STATE AND MUNICIPAL NEEDS IN MEDICAL INSTITUTIONS (ACCORDING TO THE SURVEY)

P.N. Kozyrev

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Objective is to conduct a sociological assessment of knowledge of departmental medical organizations' heads on the preparation of applications for bidding in the procurement of goods, works and services for state and municipal needs. In this paper author identified insufficient professional competencies of preparing applications in the field of procurement of goods, works and services for state and municipal needs in medical institutions. The survey results show that about 70.0% of the respondents have knowledge about the requirements of the legislation only in general terms. As individual elements of professional competence required in the design of applications from 85,3 to 27,3% of respondents have a lack of knowledge. On the basis of datum the algorithm of registration order was proposed.

Key words: procurement of goods, works, services, trading, violations of the law, planning and ordering, a sociological poll.

XX век является беспрецедентным в истории развития общества по масштабам социально-политических преобразований и степени научно-технических достижений. Сказанное в полной мере относится и к сфере медицины. Ю.П. Лисицыным была предпринята попытка систематизировать достижения теоретической и практической медицины в прошедшем столетии и определить наиболее значимые из них [8].

Система здравоохранения в современных условиях может эффективно выполнять свои задачи только при достаточном уровне медико-технического оснащения [3,4,6,9,10,11,21].

В Советском Союзе существовала единая государственная система обеспечения учреждений здравоохранения соответствующей медицинской техникой, начиная с этапа ее планового производства и заканчивая распределением с помощью организаций «Союзмедтехники», которые обеспечивали все возможные процессы, связанные с медицинской техникой, от реализации, монтажа, технического обслуживания и до метрологического контроля. Это была, по-своему, достаточно логичная система, однако, в результате радикальных социально-экономических преобразований в стране она была в значительной степени разрушена. В силу этого, в условиях формирующихся в РФ рыночных отношений проблема рационального выбора медицинской техники и оснащения медицинских организаций резко осложнилась.

В целях разрешения сложившейся ситуации в последние годы в области государственного регулирования производства и оборота медицинской техники и предметов медицинского назначения был принят ряд нормативных документов:

– постановление Правительства РФ от 30.06.1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и медицинских организаций лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [12];

– постановление Правительства РФ от 21.05.2001 г. №402 «Об утверждении положения о лицензировании медицинской деятельности» с приложением Перечня работ и услуг, входящих в медицинскую деятельность [13];

– решение коллегии Минздрава России «Об организации государственного контроля качества, эффективности, безопасности медицинской техники, эксплуатируемой в медицинских организациях» (протокол от 25.09.2001 г. №16) [14];

– постановление Правительства РФ от 16.08.2002 г. №612 «Об утверждении Положения лицензирования производства медицинской техники» [19];

– постановление Правительства РФ от 24.06.1998 г. №650 «О федеральной целевой программе «Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года» [18].

Последний из перечисленных документов особенно важен, поскольку в нем была сделана ставка на плановое развитие отечественного медицинского оборудования, в том числе в рамках конверсионных программ на предприятиях военно-промышленного комплекса.

Оснащение медицинских организаций медицинской техникой, формирование рациональной структуры их потребностей во многом определяются состоянием и перспективами развития отрасли и научно-технического прогресса, наличием квалифицированного персонала, способного обслуживать сложные, наукоемкие медико-технические системы.

В связи со вступлением в силу с 01.01.2014 г. нового Федерального закона от 05.04.2013 г. №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» особую актуальность приобрел вопрос подготовки квалифицированных кадров в сфере закупок.

В настоящее время перераспределение ответственности с органов управления здравоохранением на медицинские организации в вопросах определения перспектив развития и оснащения медицинской техникой, требуют от специалистов, осуществляющих лечебно-диагностический процесс наличия дополнительных знаний в вопросах обеспечения медицинских организаций медицинской техникой. Однако, до настоящего времени в системе здравоохранения Российской Федерации отсутствует единый подход к определению элементов профессиональных компетенций медицинских работников в вопросах обеспечения медицинской техникой.

Понятие профессиональной компетентности, широко распространённое за рубежом, в связи со стремлением России интегрироваться в европейское сообщество становится в отечественном образовании базисным для определения стратегии, подходов, методов, средств обучения персонала. Под профессиональной компетентностью понимают совокупность качеств личности и профессиональных умений, необходимых для реализации его функций в изменяющихся условиях протекания профессиональной деятельности [1].

Проблема повышения квалификации медицинского персонала становится в последние годы все более острой, поскольку научно-технический прогресс привел к стремительному развитию медицинской техники как в функциональной, так и технологической сферах. В современных условиях от медицинских работников требуются не только знания и умения работы на высокотехнологичной медицинской технике, но и умения правильно формировать потребность в необходимой медицинской технике, обладающей оптимальными функционально-стоимостными характеристиками, соответствующими действительной потребности медицинской организации. В системе здравоохранения требуется серьезная реформа системы обучения и повышения квалификации медицинского персонала [2,5,7].

Цель работы: провести социологическую оценку информированности руководителей структурных подразделений медицинских организаций о подготовке заявок для проведения торгов в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд.

Материалы методы

Исходя из того, что первым этапом обеспечения медицинских организаций медицинской техникой является подготовка ответственными специалистами Заявки на размещение заказа на поставку товара (выполнение работ, оказание услуг), нами с целью получения субъективных данных по вопросам планирования и приобретения медицинской техники (оборудования) было проведено социологическое исследование руководителей профильных подразделений, участвующих в планировании закупки медицинской техники. Было проведено анкетирование 317 заведующих профильными отделениями 69 медицинских организаций системы здравоохранения Иркутской области.

Социологический опрос по комплексной методике исследования профессиональной направленности включал оценку знаний по следующим блокам: определение потребности, планирование закупки, формирование заявок на приобретение необходимой медицинской техники.

Результаты и обсуждение

По структуре медицинских организаций, по территориальной принадлежности респонденты, отвечающие за определение потребности и участвующие в закупке медицинской техники, распределились следующим образом: 42,6% респондентов осуществляют свою профессиональную деятельность в районных медицинских организациях, 30,6% респондентов в межрайонных медицинских организациях и 26,8% респондентов в городских медицинских организациях.

На вопрос: «Знакомы ли Вы с требованиями законодательства в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», были получены следующие ответы (табл. 1).

Таблица 1

Варианты ответов респондентов, участвующих в планировании и приобретении медицинской техники, в зависимости от территориальной принадлежности медицинской организации (на 100 опрошенных)

Номенклатура медицинской организации по территориальному признаку	Варианты ответов				итого
	знаком	знаком в общих чертах	прошел обучение, знаком	не знаком	
Городские	11,8	71,8	7,1	9,4	26,8
Межрайонные	12,4	70,1	7,2	10,3	30,6
Районные	11,9	71,1	6,7	10,4	42,6
Итого	12,0	71,0	6,9	10,1	100,0

Из таблицы 1 видно, что независимо от территориальной принадлежности медицинских организаций был получен незначительный разброс субъективных мнений специалистов, участвующих в планировании закупки медицинской техники, в части знания законодательной базы по вопросам планирования и закупки товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд. Так, специалисты, работающие в городских медицинских организациях в 71,8% случаев, дали ответ, что знакомы с требованиями законодательства только в общих чертах, в 9,4% ответов респонденты указали, что не знакомы с требованиями законодательства. Таким образом, варианты ответов «знаком в общих чертах» и «не знаком» составили 81,2% случаев, что указывает на отсутствие знаний и слабую осведомленность персонала в области действующего законодательства. В межрайонных медицинских организациях структура ответов респондентов распределилась следующим образом: вариант ответа «знаком в общих чертах» составил 70,1% случаев, вариант «не знаком с требованиями законодательства» – 10,3% случаев, «знаком с требованиями законодательства» – 12,4% и «знаком с требованиями законодательства» и «прошел специальное обучение» – 7,2% ответов респондентов. В районных медицинских организациях, не знакомых с требованиями законодательства – 10,1%, знакомых в общих чертах – 71,1%, знакомых с требованиями законодательства – 11,9% и знакомых с требованиями законодательства и прошедших специальное обучение – 6,7% респондентов. Исходя из относительно симметричного распределения профессиональных компетенций специалистов, участвующих в планировании и приобретении медицинской техники, в зависимости от территориальной принадлежности медицинских организации, можно взять за основу общие значения без учета территориальной принадлежности.

Изучение компетентности специалистов в части структуры и содержания Заявки на размещение заказа на поставку товара (выполнение работ, оказание услуг) при организации закупки медицинской техники представлено в таблице 2.

Варианты ответов респондентов в части содержания Заявки на закупку медицинской техники (на 100 опрошенных)

Наименования элементов профессиональной компетенции специалистов	Варианты ответов				
	прошел обучение, знаком	знаком	знаком в общих чертах	не знаком	итого
технические характеристики закупаемого оборудования и его стоимость	11,0	2,2	85,3	1,5	100,0
требования к гарантии медицинской техники	8,2	5,4	71,7	1,2	86,5
требования к сопроводительной документации	7,1	4,1	62,6	5,8	79,6
требований к качеству товара	7,2	5,5	51,2	7,2	71,1
Другие варианты	6,3	4,2	27,3	7,4	45,2

Среди предложенных респондентами вариантов 100,0% опрошенных указали, что заявка должна содержать технические характеристики закупаемого оборудования и его стоимость. Вариант ответа – требования к гарантийному обслуживанию медицинской техники также указали 11,0% респондентов, знакомых с требованиями законодательства и прошедших специальное обучение, 2,2% респондентов, знакомых с требованиями законодательства, 85,3% респондентов, знакомых в общих чертах с требованиями законодательства, 1,5% респондентов, не знакомых с требованиями законодательства. Требования к гарантии медицинской техники указали 86,5% респондентов, из них 8,2%, знакомых с требованиями законодательства и прошедших специальное обучение, 5,4% респондентов, знакомых с требованиями законодательства, 71,7% респондентов, знакомых в общих чертах с требованиями законодательства, 1,2% респондентов, не знакомых с требованиями законодательства. Требования к сопроводительной документации указали 79,6% респондентов, из них 7,1%, знакомых с требованиями законодательства и прошедших специальное обучение, 4,1% респондентов, знакомых с требованиями законодательства, 62,6% респондентов, знакомых в общих чертах с требованиями законодательства, 5,8% респондентов, не знакомых с требованиями законодательства. Требования к качеству товара указали 71,1% респондентов, из них 7,2%, знакомых с требованиями

законодательства и прошедших специальное обучение, 5,5% респондентов, знакомых с требованиями законодательства, 51,2% респондентов знакомых в общих чертах с требованиями законодательства, 7,2% респондентов, не знакомых с требованиями законодательства, предложивших данное требование не было. На другие варианты (сроки поставки, обоснование начальной (максимальной) цены контракта, требования к техническому обслуживанию в гарантийный период, наличие подтверждающих полномочия поставщика документов, выданных производителем и др.) ответило менее половины респондентов 45,2%, из них 6,3% респондентов, знакомых с требованиями законодательства и прошедших специальное обучение, 4,2% респондентов, знакомых с требованиями законодательства, 27,3% респондентов, знакомых в общих чертах с требованиями законодательства, и 7,4% респондентов, не знакомых с требованиями законодательства в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд.

Анализ Заявок показал, что к наиболее частым нарушениям формы заявки в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд в медицинских организациях можно отнести:

- отсутствие в заявках заказчиков пунктов и (или) разделов, предусмотренных формой заявки, подписи руководителя на заявке и приложениях к заявке, регистрационного номера и даты регистрации заявки заказчиком;
- предоставление вместе с заявкой неполного пакета документов (отсутствие расчета начальной (максимальной) цены контракта, некорректно составленного технического задания, отсутствие проекта контракта (гражданско-правового договора), отсутствие решения о включении представителя заказчика в состав комиссии уполномоченного органа и т.д.);
- указание в заявке необоснованно коротких сроков выполнения работ;
- математические ошибки при расчете начальной (максимальной) цены контракта, в том числе при наличии в заявке нескольких лотов;

Таблица 2

- включение в состав заявки неправомерных требований к участникам размещения заказа, таких как, наличие у фирм свидетельств саморегулируемых организаций или лицензий;
- отсутствие в заявке необходимых требований, касающихся упаковки, условий и сроков поставки, вводе в эксплуатацию медицинской техники. А так же требований к гарантийному сроку и организации проведения технического обслуживания как в период гарантии, так и в пост гарантийный период.

Таким образом, выявленные проблемы в части формирования Заявок на закупку медицинской техники, на наш взгляд, могут быть решены систематическим проведением обучения руководителей подразделений медицинских организаций здравоохранения, участвующих в планировании закупки медицинского оборудования, требованиям законодательства в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд и включением данных вопросов в профессиональные модули образовательных программ высших учебных заведений.

В целях повышения качества подготовок Заявок на поставку товаров, работ и услуг в медицинских организациях Иркутской области и своевременного освоения бюджетных средств нами разработан алгоритм оформления Заявки, содержащий следующие позиции:

1. Заказчик (наименование заказчика);
2. Предмет закупки (поставка товаров – лекарственных средств, расходных материалов, медицинских изделий многократного применения, медицинских изделий однократного применения, имплантируемых медицинских изделий, оборудования и т.д., выполнение работ, оказание услуг);
3. Источник финансирования;
4. Начальная (максимальная) цена контракта с обоснованием;

5. Сроки поставки;

6. Условия поставки (необходимость монтажа и ввода в эксплуатацию оборудования, для медицинского оборудования – в соответствии с Методическими рекомендациями от 27.10.2003 г. «Техническое обслуживание медицинской техники» [15] (проведение комплекса работ по распаковке, расконсервации, установке, монтажу, сборке, настройке и регулировке, сдаче-приемке в эксплуатацию, обучению (инструктажу) медицинского персонала Получателя по безопасной и технически правильной эксплуатации поставленного оборудования), иные дополнительные условия);

7. Требования к качеству товара: дата изготовления и гарантийный срок эксплуатации оборудования, требование к наличию регистрационных удостоверений и сертификатов соответствия; остаточный срок годности (дата окончания срока годности) в зависимости от предполагаемого периода использования, др.;

8. При необходимости требования к проведению технического обслуживания в гарантийный период;

9. Требование к упаковке товара: упаковка товара должна отвечать требованиям ГОСТ, ТУ, обеспечивать целостность и сохранность товара от всякого рода повреждений при транспортировке всеми видами транспорта, с указанием срока годности;

10. Требование к транспортировке;

11. Требование к наличию лицензий, сертификатов и др.;

12. Возможность увеличить или изменить количество поставляемого товара;

13. Предлагаемый способ размещения заказа в соответствии с ФЗ-44 [20];

14. Возможность размещения заказа у субъектов малого предпринимательства.

При необходимости производить ссылку на Инструкцию о порядке приемки продукции производственно-технического

назначения и товаров народного потребления по качеству, утвержденной Постановлением Госарбитража СССР от 25.04.1966 г. № П-7 [17], и Инструкцию о порядке приемки продукции производственно-технического назначения и товаров народного потребления по количеству, утвержденной Постановлением Госарбитража СССР от 15.06.1965 г. № П-6 [16], ввиду того, что наличие ссылки на данные нормативно-правовые акты защищает заказчика. В случае несоблюдения правил, установленных данными инструкциями, это может привести к невозможности удовлетворения исковых требований Заказчика (Получателя), связанных с поставкой некачественной либо не соответствующей условиям контракта (договора) медицинской техники.

Ввод оборудования в эксплуатацию должен выполнять специалист по техническому обслуживанию медицинской техники, который представляет организацию, имеющую лицензию на осуществление технического обслуживания медицинской техники.

Системный подход к оформлению Заявок позволит существенно снизить количество нарушений действующего законодательства при размещении заказов на поставку товаров, работ и услуг в медицинских организациях Иркутской области.

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: 21.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акишкин В.Г., Брумштейн Ю.М., Захаров Д.А. Системный экономический анализ вопросов технической оснащенности медучреждений и эффективности использования в них оборудования // Экономика здравоохранения. – 2010. – №8. – С.52-58.

2. Блинов Н.Н., Мазуров А.И. О национальном проекте «Здоровье» в свете технического переоснащения рентгенологической службы России // Радиология-практика. – 2007. – №2. – С.53-56.

3. Васильева Е.В., Кудрявцев Ю.С. Анализ состояния медицинского оборудования в государственных учреждениях здравоохранения в свете экономического кризиса // Менеджер здравоохранения. – 2009. – №5. – С.30-37.

4. Вишняков Н.И., Петрова Н.Г., Пенючина Е.Н. О некоторых актуальных социально-экономических и управленческих проблемах в реформировании здравоохранения // Экономика здравоохранения. – 1998. – №4-5. – С.15-17.

5. Гуценко В.А., Мирошниченко Ю.В., Горячев А.Б. Роль главного медицинского специалиста в системе обеспечения медицинской техникой и имуществом военно-медицинских частей и учреждений // Военно-медицинский журнал. – 2008. – №8. – С.44-48.

6. Емельянов О.В., Кудрявцев Ю.С., Филонова О.П. О результатах анализа парка медицинского оборудования и оптимизации методов его восстановления // Вестник аритмологии. – 2005. – №41. – С.68-71.

7. Клевасов А.И., Цыцорина И.А., Ральченко К.В. и др. Оценка организации информирования учреждений здравоохранения о новом медицинском оборудовании // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. №1. – С.172-176.

8. Лисицын Ю.П. Десять выдающихся достижений медицины XX века // Здравоохранение Российской Федерации. – 2003. – №2. – С.23-27.

9. Муксунов Д.Д., Саввина Н.В. Оценка влияния уровня оснащения медицинским оборудованием на показатели деятельности учреждений здравоохранения // Экономика здравоохранения. – 2011. – №4. – С.22-28.

10. Перфильев А.А., Щербаков И.Ю., Романов Н.Н. и др. Организация поставок медицинского оборудования в учреждения здравоохранения алтайского края в 2012 году // Диагностический центр Алтайского края: Сборник научно-

практических работ, посвященный 20-летию Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения. – Барнаул, 2013. – С.61-62.

11. Перфильев А.А., Щербина Н.Н., Колядо Е.В. и др. Структура нарушений действующего законодательства при подготовке заявок для проведения торгов на выполнение подрядных работ в медицинских организациях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 2014. – №1 – С.137-139.

12. Постановление Правительства РФ от 25.09.1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и медицинских организаций лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

13. Постановление Правительства РФ от 21.05.2001 г. №402 «Об утверждении положения о лицензировании медицинской деятельности» с приложением Перечня работ и услуг, входящих в медицинскую деятельность.

14. Решение коллегии Минздрава России «Об организации государственного контроля качества, эффективности, безопасности медицинской техники, эксплуатируемой в медицинских организациях» (протокол от 25.09.2001 г. №16).

15. Письмо Минздрава России от 27.10.2003 г. №293-22/233 о введении в действие методических рекомендаций «Техническое обслуживание медицинской техники».

16. Постановление Госарбитража СССР от 15.06.1965 г. № П-6. «Инструкция о порядке приемки продукции производственно-технического назначения и товаров народного потребления по количеству».

17. Постановлением Госарбитража СССР от 25.04.1966 г. № П-7, «Инструкция о порядке приемки продукции производственно-технического назначения и товаров народного потребления по качеству».

18. Постановление Правительства РФ от 24.06.1998 г. №650 «О федеральной целевой программе «Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года».

19. Постановление Правительства РФ от 16.08.2002 г. №612 «Об утверждении Положения лицензирования производства медицинской техники».

20. Федеральный закон от 05.04.2013 г. №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

21. Чуднов В.П., Купряшина Н.В., Махотин М.В. Оснащение медицинским оборудованием муниципальных учреждений

первичной медико-санитарной помощи в условиях реформирования здравоохранения // Главврач. – 2008. – №33 – С.6-97.

REFERENCES

1. Akishkin V.G., Brumshiteyn Yu.M., Zakharov D.A. System analysis of economic issues of technical equipment of medical institutions and efficiency of their equipment // *Ekonomika zdravookhraneniya*. – 2010. – №8. – P.52-58. (in Russian)
2. Blinov H.H., Mazurov A.I. On the national project "Health" in the light of the technical re-equipment of X-ray Service of Russia // *Radiologiya-praktika*. – 2007. – №2. – P.53-56. (in Russian)
3. Vasilyeva Ye.V., Kudryavtsev Yu.S. Analysis of the medical equipment in public health facilities in the light of the economic crisis // *Menedzher zdravookhraneniya*. – 2009. – №5. – P.30-37. (in Russian)
4. Vishnyakov N.I., Petrova N.G., Penyuchina E.H. Urgent socio-economic and administrative problems in the health reformation // *Ekonomika zdravookhraneniya*. – 1998. – №4-5. – P.15-17. (in Russian)
5. Gushchenko V.A., Miroshnichenko Yu.V., Goryachev A.B. The role of the Chief Medical Officer in the provision of medical equipment and property of military medical units and establishments // *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. – 2008. – №8. – P.44-48. (in Russian)
6. Yemelyanov O.V., Kudryavtsev Yu.S., Filonova O.L. On the results of the analysis of the medical equipment and fleet optimization techniques of its recovery // *Vestnik aritmologii*. – 2005. – №41 – P.68-71. (in Russian)
7. Klevasov A.I., Tsytsorina I.A., Ralchenko K.V., et al. Assessment of the organization informed about the new health care medical equipment // *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. – 2012. – Vol. 10. №1. – P.172-176. (in Russian)
8. Lisitsyn Yu.P. Ten outstanding medical achievements of the XX century // *Zdravookhraneniye Rossyskoy Federatsii*. – 2003. – №2 – P.23-27. (in Russian)
9. Muksunov D.D., Savvina N.V. Assessing the impact of the level of medical equipment in the performance of health facilities // *Ekonomika zdravookhraneniya*. – 2011. – №4 – P.22-28. (in Russian)
10. Perflyev A.A., Shcherbakov I.Yu., Romanov N.N., et al. The organization supplies medical equipment to health institutions of Altai Territory in 2012 // *Diagnostic center of Altay region: Collection of papers devoted to 20th anniversary of Regional state budgetary health care facility*. – Barnaul, 2013. – P.61-62. (in Russian)
11. Perflyev A.A., Shcherbina N.N., Kolyado E.V., et al. Structure of violations of applicable laws when preparing the requests for bidding on contract activities in medical organizations of the Altai territory // *Sibirskij medicinskiy zurnal (Irkutsk)*. – 2014. – №1 – P.137-139 (in Russian)
12. Regulation of Russian Federal government of 30.06.1994. №890 «State maintenance of development for medical industry and improvement of provision of supplies of medical goods for population and medical organizations». (in Russian)
13. Regulation of Russian Federal government of 21.05.2001 №402 «Enactment of provision for licensing of medical activities» with supplement of list of workings and services for medical activity». (in Russian)
14. Ministry of health RF Board regulation «Organization of state control of quality, effectiveness, safety of medical equipment used in medical organizations» (protokol of September, 25, 2001 y. №16). (in Russian)
15. Letter of the ministry of health of 27.10.2003 y. № 293-22/233 «Enactment of guidelines «Maintenance of medical equipment». (in Russian)
16. Regulation of Soviet Union's State Arbitration of 15.06.1965 y. № P-6. «Instruction on the reception on number for products for technical and industrial purposes and goods». (in Russian)
17. Regulation of Soviet Union's State Arbitration of 25.04.1966 y. № P-7, «Instruction on the reception on quality for products for technical and industrial purposes and goods». (in Russian)
18. Regulation of Russian Federal government of 24.06.1998 y. № 650 «Federal target program «Development of medical industry in 1998-2000 years and for period before 2005». (in Russian)
19. Regulation of Russian Federal government of 16.08.2002 y. № 612 «Enactment of provision for licensing of medical equipment's production». (in Russian)
20. Federal law of 05.04.2013 №44-FZ «Contract system in the field of procurement of goods, workings, services for provision state and municipal needs». (in Russian)
21. Chudnov V.P., Kupryashina N.V., Makhotin M.V. Provision of medical equipment municipal institutions of primary health care in health care reform // *Glavvrach*. – 2008. – №33 – P.6-97. (in Russian)

Информация об авторе:

Козырев Павел Николаевич – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: mzio@mail.ru

Information about the author:

Kozyrev Pavel N. – graduate student, e-mail: mzio@mail.ru

© ВЛАСОВА И.А. – 2015
УДК 613.95

СКРИНИНГ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Ирина Андреевна Власова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской реабилитации, зав. – д.м.н., проф. Д.Д. Молоков; Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – Д.Г. Губин)

Резюме. В настоящей статье представлены результаты диагностики уровня соматического здоровья у детей на основе разработанного и апробированного алгоритма его количественной оценки. Проведенные исследования позволили определить особенности формирования физического здоровья у девочек 7-16 лет Восточной Сибири и выделить сенситивный период онтогенеза относительно данного показателя. Установлено, что величина физического здоровья детей находится на уровне ниже среднего за счет пограничной степени отклонений антропометрических признаков, изменений со стороны состояния здоровья и функционального состояния сердечно-сосудистой системы при ее реагировании на мышечную деятельность. Полученные результаты показали снижение «количества» соматического здоровья у девочек в онтогенезе, быстрое начало которого регистрировалось в десятилетнем возрасте. Следовательно, данный период развития детей можно считать сенситивным относительно формирования физического здоровья.

Ключевые слова: онтогенез, физическое здоровье, количественная оценка, детский возраст, физическое развитие, функциональное состояние организма.

SCREENING OF PHYSICAL HEALTH OF CHILDREN

I.A. Vlasova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Results of diagnostics of level of somatic health at children on the basis of the developed and approved algorithm of its quantitative assessment are presented in the present article. The conducted researches allowed to define features of formation of physical health at girls of 7-16 years of Eastern Siberia and to allocate the sensitive period of ontogenesis of rather this indicator. It is established that the size of physical health of children is at the level below an average at the expense of boundary degree of deviations of anthropometrical signs, changes from a state of health and a functional condition of cardiovascular system at its response to muscular activity. The received results showed decrease in "amount" of somatic health at girls in ontogenesis which quick start was registered at ten-year age. Therefore, this period of development of children can be considered sensitive concerning formation of physical health.

Key words: ontogenesis, physical health, quantitative assessment, children's age, physical development, functional condition of an organism.

Организм человека представляет собой единую целостную биосистему, развивающуюся во времени и пространстве. Поэтому определение и оценка как отдельных физиологических показателей, так и их комплексных характеристик всегда являлось актуальной проблемой, тем более, что «здоровье» воспринимается как интегральная категория [1]. В последние годы научные исследования демонстрируют неудовлетворённость лишь качественными оценками изучаемых явлений. Считается, что «только совмещение количественных и качественных подходов позволяет правильно определить меру исследуемого явления. Переход к количественным методам всегда обеспечивает подъём исследования на качественно более высокий уровень» [3].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования стала разработка количественного алгоритма определения уровня соматического здоровья у детей с учетом приспособительной деятельности их физиологических систем и его апробация на различных этапах онтогенеза.

Создание данной диагностической системы строилось на основе концепции многокомпонентности категории «здоровье» [3] и опиралось на следующие основные составляющие: физическое развитие, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы как интегрального показателя общих реакций организма, а также наличия каких-либо признаков заболеваний. Количественная оценка физического здоровья складывалась из суммы баллов качественных характеристик вышеуказанных параметров.

Материалы и методы

В процессе исследования в условиях ГБУЗ «Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер» обследовано 229 учащихся общеобразовательных школ в возрасте от 7 до 16 лет, выразивших вместе с их родителями, опекунами или попечителями добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Среди них 89% детей имели отклонения в состоянии здоровья. Проводимое тестирование испытуемых состояло из антропометрических измерений с определением уровня физического развития по центильным таблицам (соматотип, гармоничность) и диагностики функционального состояния сердечно-сосудистой системы (проба с физической нагрузкой 20 приседаний за 30 с). Определялись типы реакций на физическую нагрузку по общепринятой схеме [2]. По данным антропометрического исследования выделялись группы детей с выраженными отклонениями физического развития, пограничная и без выраженных отклонений антропометрических признаков.

Разработка метода осуществлялась исходя из следующих принципов [2]: 1) высший балл получают значения показателя в пределах величин, типичных для данного контингента; его отклонения в обе стороны снижают оценку; 2) комплексные показатели оцениваются по их качественным характеристикам. Наивысший балл получают наилучшие в функциональном отношении признаки. Оценка уровня здоровья предусматривала исследование приспособительной деятельности организма; изучение целостного организма строилось на изменениях различных его показателей; интегральная оценка осуществлялась с помощью набора наиболее типичных признаков соматического здоровья.

Используемая схема количественной оценки уровня соматического здоровья детей 7-16 лет включала:

1. Клинические показатели состояния здоровья.
2. Оценка физического развития.
3. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Общая максимальная сумма баллов составляла 5 единиц (высокий уровень). Она складывалась при условии хорошей оценки реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, отсутствия выраженных отклонений антропометрических признаков (определение группы по центильным таблицам) и патологических изменений со стороны состояния здоровья.

Дальнейшее ранжирование уровней физического здоровья имело вид: 4 балла – выше среднего, 3 – средний, 2 – ниже среднего, 1 – низкий и 0 – очень низкий.

В работе соблюдались требования Хельсинской декларации.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали пакеты прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, USA, 1999). Распределение проверено на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные анализировались путём расчёта среднего значения и его ошибки для каждого исследуемого показателя с вычислением t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного статистического анализа проявился профиль различных уровней соматического здоровья. Так, четырёхбалльной модели соответствовала нижняя граница среднего уровня физического развития, верхняя граница пограничных отклонений антропометрических признаков и оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы на рубеже между удовлетворительной и хорошей.

Трёхбалльная модель соматического здоровья складывалась из такого же уровня физического развития и степени отклонений морфологических признаков, но уже удовлетворительного характера реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

В двухбалльной модели соматического здоровья наблюдалось статистически значимое снижение уровня физического развития до ниже среднего. Аналогичная направленность изменений отмечалась и со стороны антропометрических отклонений, а также функциональных реакций: уровень морфологического статуса находился в зоне пограничных значений признаков, а функциональное состояние сердечно-сосудистой системы – в коридоре неудовлетворительных характеристик.

В однобалльной модели соматического здоровья уровни физического развития и характеристика адаптационных процессов сердечно-сосудистой системы соответствовали таковым предыдущей модели. Однако данный уровень отличался статистически значимым снижением оценки морфологического статуса за счет увеличения степени отклонений антропометрических признаков.

Нулевая модель соматического здоровья формировалась за счет верхней границы среднего уровня физического развития с выраженными отклонениями антропометрических признаков и неудовлетворительного типа функционального состояния сердечно-сосудистой системы. В основном этот

уровень соматического здоровья имели дети с крайними значениями морфологических признаков.

Изучение уровня соматического здоровья у девочек 7-16 лет г. Иркутска с апробацией вышеуказанного алгоритма показало, что 73,6% обследованных имели средний и ниже среднего уровни физического здоровья ($41,2 \pm 3,7$; $32,4 \pm 3,5$ соответственно; $p > 0,1$) (рис. 1). Следует отметить, что степень

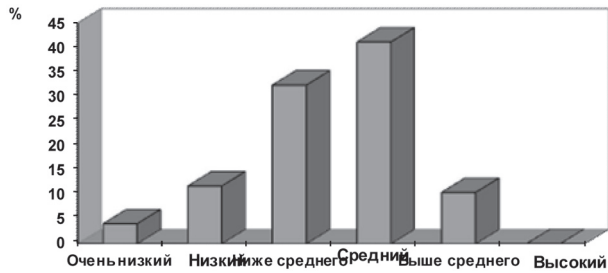


Рис. 1. Частота уровней физического здоровья девочек.

определения средних значений соматического здоровья не достигала даже половины всех случаев. Редко регистрировался уровень выше среднего ($10,5 \pm 2,3\%$) и его частота совпадала с таковой его низких величин ($11,8 \pm 2,5\%$) ($p > 0,1$). Степень выявления других рангов уровня соматического здоровья статистически значимо различалась между собой ($p < 0,01$). Очень низкий уровень соматического здоровья регистрировался в $4,1 \pm 1,5\%$ случаях, а высокий – ни у одного испытуемого.

В среднем величина физического здоровья девочек изменялась в онтогенезе в диапазоне от 2,7 до 2,3 баллов, соответствующая оценке ниже среднего, колебалась в этом коридоре значений во всех возрастных группах. Начиная с 10 лет и, несмотря на повышение «количества» физического развития, отмечалось выраженное снижение уровня соматического здоровья за счет уменьшения частоты удовлетворительных адаптационных реакций и увеличения их напряженных вариантов.

Комплексная оценка уровня физического здоровья об-

следованных детей показала, что в среднем его потери составили $51,7 \pm 1,5\%$ от максимальной величины. В основном это произошло за счет снижения качества функционального резерва сердечно-сосудистой системы ($22,5 \pm 2,1\%$) и состояния здоровья испытуемых ($18,3 \pm 0,5\%$). Однако между ними отмечалась лишь тенденция к преобладанию первого показателя ($0,1 > p > 0,05$). Вклад физического развития девочек в потери их соматического здоровья составил $10,9 \pm 0,9\%$, что оказалось статистически значимо ниже, чем значения предыдущих двух параметров ($p < 0,01$).

Таким образом, разработка доступного, основанного на традиционных методиках обследования детской популяции алгоритма количественной оценки уровня соматического здоровья позволила провести комплексное изучение данного показателя в онтогенезе. В результате проведенных исследований выявлено, что в условиях Восточной Сибири физическое здоровье девочек 7-16 лет находится в зоне ниже среднего уровня и складывается из пограничной степени отклонений антропометрических признаков, низкой «цены» состояния здоровья и показателей реагирования сердечно-сосудистой системы на мышечную деятельность. Анализ полученных результатов показал снижение «количества» физического здоровья у девочек в онтогенезе, быстрое начало которого отмечалось в десятилетнем возрасте, что является основанием для отнесения этого отрезка жизни к сенситивному периоду онтогенеза относительно формирования данного показателя и системному планированию профилактических мероприятий.

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: 19.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасенко Г.Л. Индивидуальное здоровье: сущность, механизмы, проявления // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2006. – №1(16). – С.66-69.
2. Власова И.А. Алгоритм диагностики уровня соматического здоровья: методические рекомендации. – Иркутск: ГОУ РИО ИГИУВ, 2009. – 20 с.
3. Щедрина А.Г. Онтогенез и теория здоровья: Методологические аспекты. – Новосибирск: Наука, 1989. – 135 с.

Информация об авторе:

Власова Ирина Андреевна – доцент, к.м.н., 664049, г. Иркутск, Юбилейный 100, кафедра медицинской реабилитации, тел. (3952) 231312, e-mail: irk_via@mail.ru

Information About the Author:

Vlasova Irina Andreevna - Associate Professor, MD, PhD, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyny 100, tel. (3952) 231312, e-mail: irk_via@mail.ru

REFERENCES

1. Apanasenko G.L. Individual health: essence, mechanisms, manifestations //Physical culture in prevention, treatment and rehabilitation. – 2006. – №1 (16). – P.66-69. (in Russian)
2. Vlasova I.A. Algorithm of diagnostics of level of somatic health: methodical recommendations. – Irkutsk: PD IGIUV, 2009. – 20 p. (in Russian)
3. Shchedrina A.G. Ontogenesis and theory of health: Methodological aspects. – Novosibirsk: Science, 1989. – 135 p. (in Russian)

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КИСЕЛЁВ Д.О., ДЖИОЕВ Ю.П., ПАРАМОНОВ А.И., БУКИН Ю.С., КОЗЛОВА И.В., ТКАЧЕВ С.Е., БОРИСЕНКО А.Ю., СУНЦОВА О.В., ДОРОШЕНКО Е.К., ЛИСАК О.В., ЛЯПУНОВ А.В., ЗЛОБИН В.И. – 2015
УДК: 616.988.25–002.954.2

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ВОЗРАСТОВ ШТАММОВ СИБИРСКОГО И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ГЕНОТИПОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРИРОДНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ ЕВРАЗИИ

Дмитрий Олегович Киселёв¹, Юрий Павлович Джиоев^{1,2}, Алексей Игоревич Парамонов², Юрий Сергеевич Букин³, Ирина Валерьевна Козлова², Сергей Евгеньевич Ткачев⁴, Андрей Юрьевич Борисенко¹, Ольга Владимировна Сунцова², Елена Константиновна Дорощенко², Оксана Васильевна Лисак², Александр Викторович Ляпунов², Владимир Игоревич Злобин¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, НИИ Биомедицинских технологий, директор – д.м.н., проф. акад. РАН В.И. Злобин; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, и.о. директора – д.м.н., проф. Л.В. Рычкова; ³Лимнологический институт СО РАН, Иркутск, директор – акад. РАН, д.б.н., проф. М.А. Грачев; ⁴Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, директор – акад. РАН, д.б.н., проф. В.В. Власов)

Резюме. В работе демонстрируются возможности современных биоинформационных подходов в исследовании молекулярной эпидемиологии и эволюции вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). С помощью программ MEGA, GenGIS и BEAST получена новая информация относительно филогении и филогеографии возбудителя. Результаты исследования свидетельствуют, что ареал сибирского генотипа ВКЭ охватывает регионы Сибири и Восточной Европы. Внутри сибирского и дальневосточного генотипов штаммы подразделились на три станции – восточно-сибирский, западно-сибирский, восточноевропейский, а также дальневосточный (Дальний Восток России), китайский и японский, соответственно. По эволюционному возрасту наиболее древними являются штаммы сибирского генотипа, приблизительно 1324 лет назад они сформировали отдельную эволюционную ветвь, а современные штаммы дальневосточного генотипа – около 1136 лет назад.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, сибирский генотип, дальневосточный генотип, молекулярная эпидемиология, филогенетический и филогеографический анализ.

PHYLOGENETIC STRUCTURE AND AGE CHARACTERISTICS OF STRAINS OF SIBERIAN AND FAR-EASTERN TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS GENOTYPES IN ECOSYSTEMS OF NORTHERN EURASIA

D.O. Kiselev¹, Yu.P. Dzhiyev^{1,2}, A.I. Paramonov², Yu.S. Bukin³, I.V. Kozlova², S.E. Tkachev⁴, A.Yu. Borisenko¹, O.V. Suntsova², E.K. Doroshchenko², O.V. Lisak², A.V. Lyapunov², V.I. Zlobin¹

(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia; ³Limnological Institute, Irkutsk, Russia; ⁴Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia)

Summary. The work demonstrates the possibilities of modern bioinformatics approaches in the study of molecular epidemiology and evolution of the virus of tick-borne encephalitis (TBE). With the program MEGA, GenGIS and BEAST there has been received a new information concerning the phylogeny and phylogeography of the causative agent. The findings suggest that the area of the Siberian genotype TBE covers the regions of Siberia and Eastern Europe. Inside the Siberian and Far Eastern strains genotypes are divided into three habitats – East Siberian, West Siberian, East European and Far East (Russian Far East), Chinese and Japanese, respectively. According to the evolutionary age of the ancient Siberian genotype strains are approximately 1324 years old, they formed a separate evolutionary branch and strains of modern Far East genotype are about 1136 years old.

Key words: tick-borne encephalitis virus, Siberian genotype, Far-Eastern genotype, molecular epidemiology, phylogenetic and phylogeographic analysis.

Как представитель флавивирусов вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) вызывает у человека тяжелые нейроинфекции, в ряде случаев с параличами, парезами и высокой летальностью [2,14]. Геном ВКЭ представлен несегментированной однонитчатой РНК положительной полярности общей длиной около 11000 нуклеотидов, кодирующей 3 структурных и 7 неструктурных генов. Описаны три основных генотипа – дальневосточный, сибирский и западный [6,7,10,13]. В последние годы было выявлено еще два генетических варианта ВКЭ, существенно отличающиеся от них и претендующие на статус генотипов [3,6,8]. Большое видовое разнообразие природных хозяев вируса и обширная лесостепная зона Северной Евразии с разными ландшафтно-климатическими условиями формируют особую структуру изменчивости и эволюции его представителям [15,16,17,18,23].

Несмотря на 76-летнюю историю изучения природа ВКЭ до сих пор остается проблемной областью современной инфекционной медицины и биологии [7,13,14]. Предыдущие периоды были отмечены детальным изучением его эпидемиологических особенностей, установлением уточненной

нозологии заболевания, разработкой стратегии ведения больных, ранней диагностики и профилактики инфекции. В настоящее время изучение клещевого энцефалита сместилось в сторону детального изучения природы возбудителя инфекции [3,4,5,6,8,9,10]. Это связано с появлением перспективных методов исследования изменчивости возбудителей инфекционных заболеваний на основе последних разработок в области молекулярной эпидемиологии, генетики и биоинформатики [5,9,11,12,19,20]. Результаты таких исследований позволяют получать относительно точную информацию о прошлом биологического объекта, факторах, формирующих его генетическое, а, следовательно, фенотипическое настоящее и сделать прогнозы на будущее. С началом эры секвенирования ДНК началось быстрое накопление большого количества расшифрованных последовательностей вирусных геномов и отдельных генов, которые становятся предметом специальных аналитических научных работ, носящих как локальный, так и общий характер. В работе демонстрируются возможности предлагаемых в наше время биоинформационных программных пакетов для исследования филогении

и филогеографии патогенных микроорганизмов и вирусов [5,11,12,16,20]. С помощью набора программ были получены новые аналитические данные для лучшего понимания исторического развития и современной эволюции возбудителя клещевого энцефалита [4,5,15,16].

Исходя из этого, целью работы являлось проведение филогенетического и филогеографического анализа штаммов ВКЭ сибирского и дальневосточного генотипов на основе структуры оболочечного гена E, выделенных в природных очагах на территории Северной Евразии для оценки степени внутривидового и эволюционного разнообразия.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили расшифрованные последовательности структурного гена E ВКЭ, зарегистрированные в базе данных GenBank. В анализ включены последовательности штаммов дальневосточного (58) и сибирского (24) генотипов, выделенных на территории Евразии в разное время (1937-2010 гг.). В качестве аутгруппы использована последовательность вируса омской геморрагической лихорадки. Работа с интернет-ресурсом, выравнивание нуклеотидных последовательностей, построение первичного филогенетического древа выполнено в программе MEGA6 [22]. Филогенетическое древо построено с использованием neighbor-joining метода. В анализе данных учитывались варианты замен в 1, 2 и 3 положениях кодона. Геогеографическое картирование выполнено в программе GenGIS v.2.4.0 [19]. Локации для штаммов нанесены с относительной региональной точностью.

Для исследования возрастных характеристик штаммов ВКЭ моделировалось временное древо в программе BEAST 1.8.2. и ее приложениях (BEAUTi и Tree Annotator) [11,12]. Использовалась модель замен НКУ, подобранная с использованием программы jModelTest [20]. Для построения филогенетического древа байесовским методом применялись строгие молекулярные часы. Заданная длина цепи – 100 млн. Для построения древа использовались данные о времени выделения штаммов, указанные в GenBank. Редактирование полученного древа выполнено в программе Fig Tree 1.4.2. [11].

Результаты и обсуждение

Проведенное филогенетическое моделирование штаммов дальневосточного генотипа на выборке, созданной на основе оболочечного белка гена E ВКЭ, выявило кластерное разнообразие среди штаммов этого генотипа (рис. 1). Четко сформировалось 9 кластеров с разной степенью внутри кластерного родства.

В кластере 1 сгруппировались 8 штаммов – по 4 китайских и дальневосточных штаммов из России, причем более «возрастным» является дальневосточный штамм D1283, а более молодыми – китайские штаммы MDJ-02 и MDJ-03. Кластер 2 сформировали три штамма – 2 японских и 1 китайский. В третьем кластере сгруппировались 12 штаммов, и все они выделены в Японии, этот кластер структурно делится на два подкластера. Четвертый кластер сформировали также два подкластера из 9 штаммов, из которых 8 выделены на Дальнем востоке (Россия), а один штамм выделен в Крыму. Причем, у штаммов кластеров 3 и 4 был общий пре-

док. Пятый кластер, сформирован двумя близкородственными штаммами из Дальнего Востока России и Китая имел общего предка со штаммами кластеров 3 и 4. Интересная группировка из 4 штаммов получился в 6 кластере, где эти штаммы были выделены в различных регионах Северной Евразии – в Латвии, Иркутской области, на Дальнем Востоке

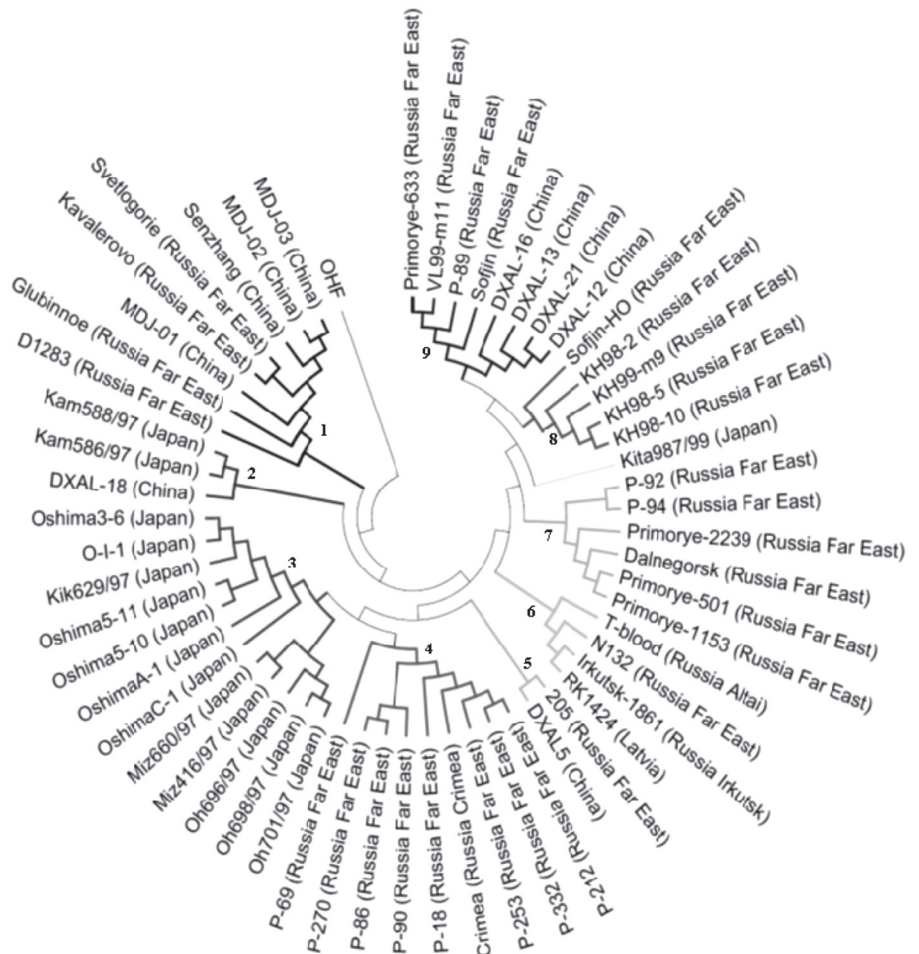


Рис. 1. Филогенетическое древо штаммов дальневосточного генотипа вируса клещевого энцефалита (neighbor-joining метод) с указанием локации выделенных кластеров.

России и Алтайском крае. В 7 кластере все 6 штаммов были выделены на Дальнем Востоке России, и у них был общий предок со штаммами 6 кластера. Особняком стоит японский штамм Kita987/99, который имел общего предка с кластерами 8 и 9, причем он более «возрастной» среди штаммов этих групп. В кластер 8 вошли 5 дальневосточных штаммов, а в кластер 9 – 8 штаммов, которые четко разделились на два японских подкластера из Дальнего Востока России и Японии, причем кластеры 8 и 9 произошли от общего предка. Такая структурная иерархия штаммов дальневосточного генотипа характеризует их как уже сформировавшийся в отдельные стадии ВКЭ. Это также может свидетельствовать о множественных этапах заселения штаммами данного генотипа ВКЭ экосистем природных очагов на Дальнем Востоке России и в Юго-Восточной Азии. Штаммы дальневосточного генотипа, выделенные в Восточной Сибири, Алтае и Латвии, образуют единый кластер – 6, но их территориальная разобщенность может говорить о том, что они были разнесены из одного очага, скорее всего алтайского, возможно птицами или человеческими миграционными потоками. Также, возможно заселение ВКЭ о. Хоккайдо (Япония) могло происходить в 3 этапа, о чём свидетельствуют 3 обнаруженные генетические ветви вируса среди японских штаммов, наиболее древней из которых оказалась ветвь, образующая кластер с «ранним» китайским штаммом.

Иерархическая кластерная структура штаммов сибирского генотипа представлена 3 кластерами (рис. 2). Кластер 1 составили штаммы 178-79 и 886-84, которые по своей близо-

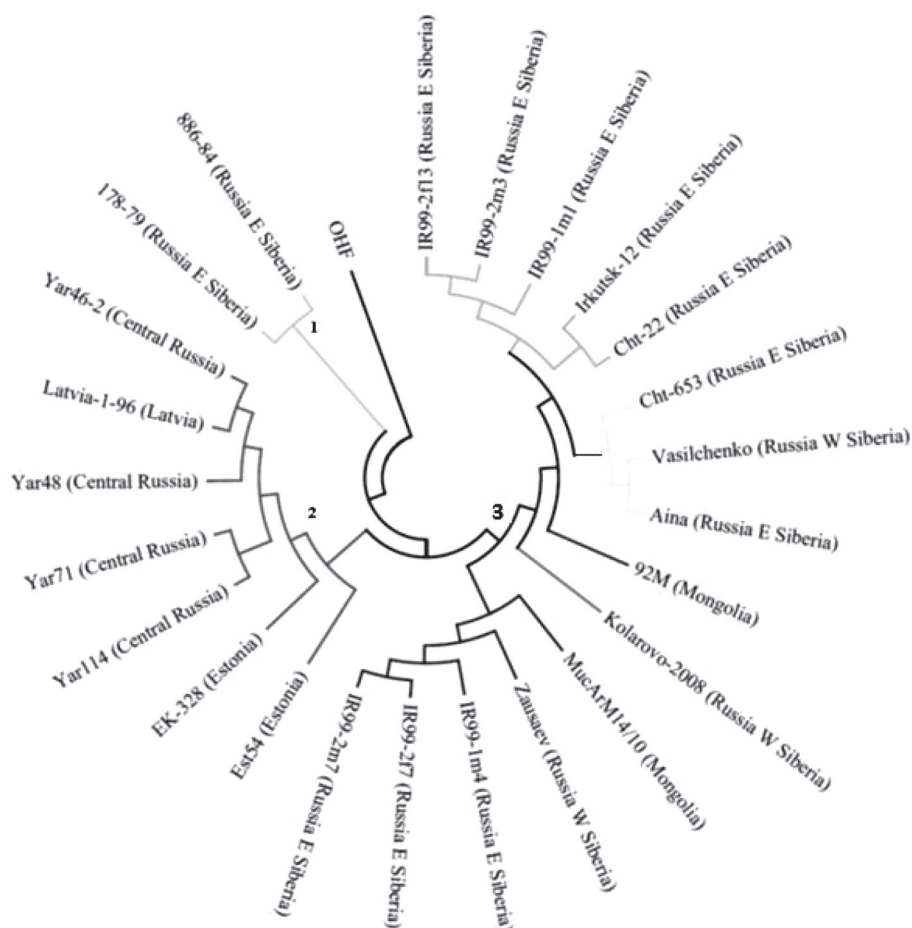


Рис. 2. Филогенетическое древо штаммов сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита (neighbor-joining метод) с указанием локаций выделенных кластеров.

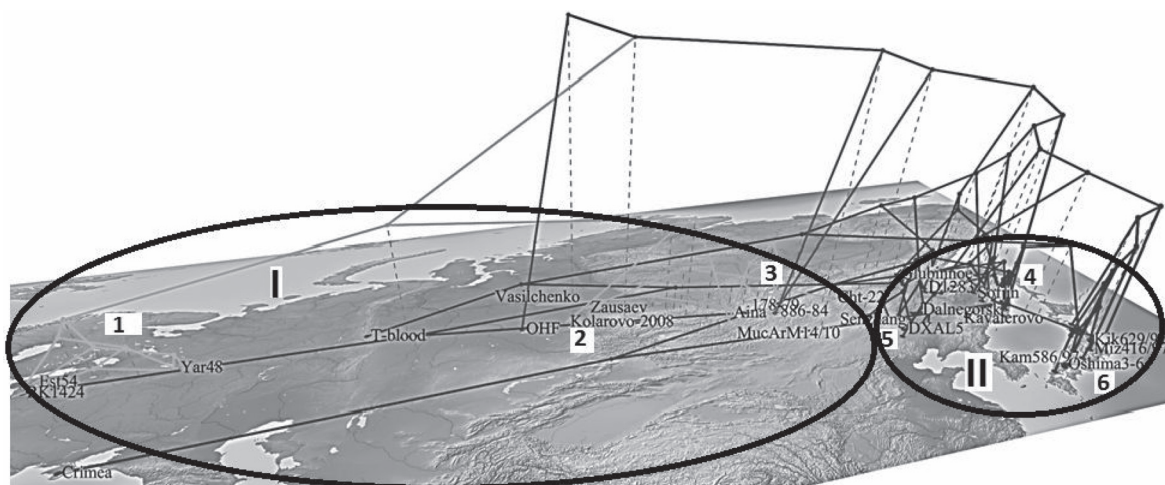
сти к штамму аутгруппы ОНЛ являются наиболее древними представителями сибирского генотипа ВКЭ, и, которые по причине фенотипической близости с другими генотипами ВКЭ ряд авторов предлагают выделять в отдельные самостоятельные генотипы [3,7,8]. Второй кластер представлен только штаммами из Восточной Европы, но с внутренним подразделением на отдельные подкластеры. Внутри самого большого 3 кластера вокруг западно-сибирских штаммов Васильченко и Заусаев сформировались две группы, между которыми в отдаленном родстве расположились два штамма Коларово-2008 из Западной Сибири и 92М из Монголии.

Посредством программного метода BEAST 1.8.2 [12] рассчитаны эволюционно-возрастные характеристики штаммов сибирского и дальневосточного генотипов, представленных на рисунке 4. Временные характеристики штаммов представлены относительно времени разделения между двумя родственными генотипами согласно основополагающему допущению о равной скорости замен в филогенезе ВКЭ. Время разделения указано ретроспективно времени выделения последнего штамма вошедшего в анализ (2010 г).

Как видим, сибирский генотип с неизвестным штаммом

Изучение полученных результатов на филогенетическом древе, образованном штаммами вируса сибирского генотипа указывает на раннее разделение последнего на 2 большие ветви – балтийскую (восточно-европейскую) и сибирскую, существенно различных между собой. При этом забайкальские и монгольские штаммы сибирского генотипа оказались в разных филогенетических кластерах, что свидетельствует о стадийности проникновения вируса в эти регионы.

Результаты географического картирования посредством программного метода GenGIS [19] указывают на возможно раннее, по историческим меркам, формирование генотипов и субгенотипов вируса, которое началось на Юге Сибири (рис. 3.). Об этом же свидетельствует и ареал сибирского генотипа, охвативший регионы Сибири и Восточной Европы. Внутри сибирского генотипа штаммы подразделились на три стации – восточно-сибирский, западно-сибирский и восточно-европейский. Также в рамках дальневосточного генотипа сформировались три стации – дальневосточный (Дальний Восток России), китайский и японский. Один представитель дальневосточного генотипа штамм Crimea, скорее всего, был занесен на полуостров Крым в 50-е годы прошлого столетия перевезенными с Дальнего Востока дикими кабанями [17].



Обозначения: I – ареал сибирского генотипа ВКЭ. 1 – группа штаммов западной ветви сибирского генотипа; 2 – группа штаммов западносибирской ветви сибирского генотипа; 3 – группа штаммов восточносибирской ветви сибирского генотипа; II – ареал дальневосточного генотипа ВКЭ. 4 – группа штаммов дальневосточной ветви (Россия) дальневосточного генотипа; 5 – группа штаммов китайской ветви дальневосточного генотипа; 6 – группа штаммов японской ветви дальневосточного генотипа (о.Хоккайдо).

Рис. 3. Геногеографическая карта гена E вируса клещевого энцефалита сибирского и дальневосточного генотипов.

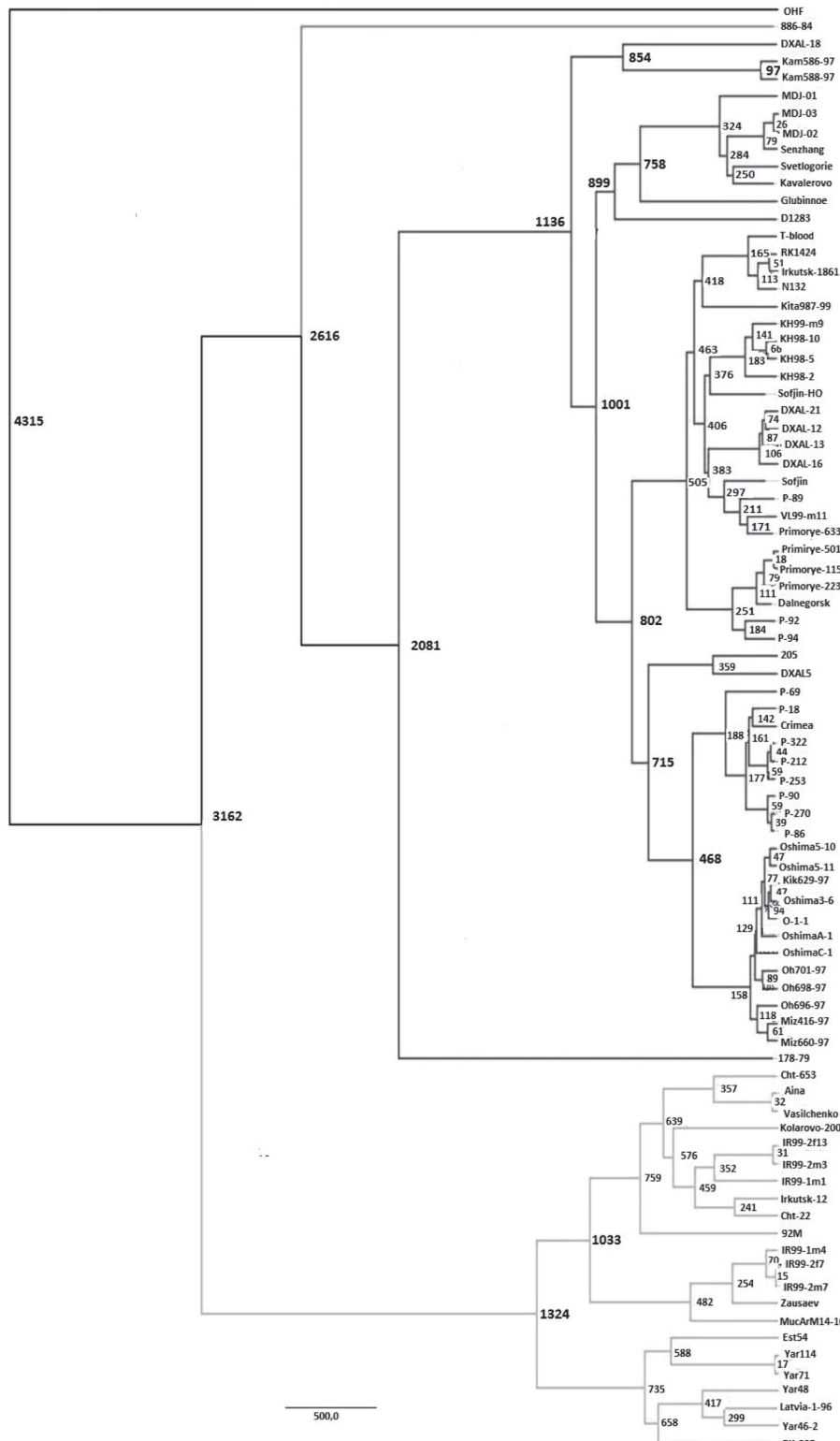


Рис. 4. Филогенетическое древо эволюционных возрастов штаммов сибирского и дальневосточного генотипов вируса клещевого энцефалита ($p < 0,05$).

разошлись от общего предка приблизительно 3162 года назад (рис. 4). Далее, приблизительно 2616 лет назад появился штамм 886-84, а штамм 178-79 возник приблизительно 2081 лет назад. Современная группа штаммов сибирского генотипа стала формироваться приблизительно 1324 года назад и за то время разделилась на три кластера, из которых два представлены сибирскими, а один восточно-европейскими

штаммами. Штаммы сибирских кластеров стали формироваться приблизительно 1033 года назад, а штаммы восточно-европейской группы – 735 лет назад. Эти расчеты фактически подтвердили эволюционные возрасты штаммов и популяции ВКЭ, полученные ранее в работе [4].

Современная группа штаммов дальневосточного генотипа стала формироваться около 1136 лет назад и на сегодняшний день образовала 4 кластера (рис. 4). Среди этих кластеров наиболее древними являются китайские штаммы, далее приблизительно 1000 лет назад начали формироваться группы штаммов из Дальнего Востока России. Наиболее «молодыми» оказались группа японских штаммов, которые приблизительно 468 лет назад разошлись от общего предка со штаммами из Дальнего Востока. Эти возрастные этапы расхождения японской группы штаммов подтверждаются в ранее вышедшей работе [21].

Таким образом, подводя итог результатам исследования можно сказать, что использование методов биоинформационного моделирования (программы GenGis 2.4.0., MEGA6 и BEAST 1.8.2) позволило получить новую информацию о процессах внутривидовой и эволюционной изменчивости ВКЭ во времени и пространстве. Также важным является то, что полученные данные помогут воссоздать этапы формирования различных участков ареала вируса, установить время и место генетических расхождений и определить область возникновения его древнейшей популяции. Поэтому, считаем, что понимание закономерностей внутривидовой изменчивости ВКЭ увеличит возможности разработки более эффективных средств и методов профилактики данного опасного вирусного 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. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта «Программа фундаментальных исследований Президиума РАН № 1 по стратегическим направлениям развития науки на 2014 г. «Фундаментальные проблемы математического моделирования».

Работа поступила в редакцию: 23.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в Европейской России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // Эпидемиология и вакцинопро-

филактика. – 2006. – № 2. – С.27-34.

2. Борисов В.А., Малов И.В., Ющук Н.Д. Клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 2002. – 184 с.

3. Демина Т.В., Дзгоев Ю.П., Козлова И.В. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов возможный сценарий их формирования // Вопросы вирусологии. – 2012. – №4. – С.13-19.

4. Дзгоев Ю.П., Злобин В.И., Беликов С.И., Адельшин Р.В. Эволюционный возраст популяции вируса клещевого энцефалита на азиатской территории России // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2. №4. – С.60-63.

5. Дзгоев Ю.П., Букин Ю.С., Парамонов А.И., и др. Филогеографический анализ популяции вируса клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии. – 2012. – Т. 19. №3. – С.18.

6. Злобин В.И., Газо М.Х., Беликов С.И. и др. Молекулярные зонды для генетического типирования вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. – 2001. – №4. – С.43-47.

7. Злобин В.И., Беликов С.И., Дзгоев Ю.П. и др. Новая концепция природной генетической вариабельности вируса клещевого энцефалита // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2001. – №2. – С.75-78.

8. Козлова И.В., Верхозина М.М., Демина Т.В. и др. Комплексная характеристика оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированного на территории Восточной Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 111. №4. – С.80-85.

9. Тюлько Ж.С., Якименко В.В. Вариабельность нуклеотидных последовательностей геномов вируса клещевого энцефалита, связанная с их структурой // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 111. №4. – С.27-30.

10. Demina T.V., Dzhiyev Yu.P., Verkhozina M.M., et al. Genetic variability research and genotyping of tick-borne encephalitis virus by means of desoxyoligonucleotide probes // J. of Medical Virology. – 2010. – Vol. 82. – P.965-976.

11. Drummond A.J., Ho S.Y., Phillips M.J., Rambaut A. Relaxed phylogenetics and dating with confidence // PLoS Biol. – 2006. – Vol. 4. №5. – P.e88.

12. Drummond A.J., Suchard M.A., Dong X., Rambaut A.

Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 // Mol Biol Evol. – 2012. – Vol. 29. – P.1969-1973.

13. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis // Antiviral Res. – 2003. – Vol. 57. №1-2. – P.129-146.

14. Formanová P, Černý J, Bolfíková BČ, et al. Full genome sequences and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus strains isolated from human patients // Ticks Tick Borne Dis. – 2015. – Vol. 6. №1. – P.38-46.

15. Frey S., Mossbrugger I., Altantuuul D., et al. Isolation, preliminary characterization, and full-genome analyses of tick-borne encephalitis virus from Mongolia // Virus Genes. Dec. – 2012. – Vol. 45. №3. – P.413-425.

16. Gümman R., Růžek D., Mühlemann K., et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis virus field isolates from Switzerland // J Med Virol. – 2011. – Vol. 83. №5. – P.853-863.

17. Iurchenko O.A., Vinograd N.A., Dubina D.A. Molecular genetic characteristics of tick-borne encephalitis virus in the Crimea // VoprVirusol. – 2012. – №3. – P.40-43.

18. Yun S.M., Kim S.Y., Ju Y.R., et al. First complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea // Virus Genes. – 2011. – Vol. 42. №3. – P.307-316.

19. Parks D.H., Porter M., Churcher S., et al. GenGIS: A geospatial information system for genomic data // Genome Res. – 2009. – Vol. 19. №10. – P.1896-1904.

20. Posada D. jModelTest: phylogenetic model averaging // Mol Biol Evol. – 2008. – Vol. 25. №7. – P.1253-1256.

21. Suzuki Y. Multiple transmissions of tick-borne encephalitis virus between Japan and Russia // Genes Genet Syst. – 2007. – Vol. 82. №3. – P.187-195.

22. Tamura K., Nei M. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees // Mol Biol Evol. – 1993. – Vol. 10. №3. – P.512-526.

23. Wu X.B., Na R.H., Wei S.S., et al. Distribution of tick-borne diseases in China // Parasit Vectors. – 2013. – Vol. 23. №6. – P.119.

REFERENCES

1. Adelshin R.V., Zlobin V.I., Belikov S.I., et al. Genetic Epidemiology of Tick-borne Encephalitis in the European part of Russia, Baltic States, Eastern and South-Eastern Europe // Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika. – 2006. – №2. – P.27-34. (in Russian)

2. Borisov V.A., Malov I.V., Yushchuk N.D. Tick-borne encephalitis. – Novosibirsk: Nauka, Sib. Dep-of, 2002. – 184 p. (in Russian)

3. Demina T.V., Dzhiyev Y.P., Kozlova I.V., et al. Genotypes 4 and 5 of the Tick-Borne Encephalitis Virus: Features of the Genome Structure and Possible Scenario for its Formation // Voprosy Virusology. – 2012. – №4. – P.13-19. (in Russian)

4. Dzhiyev Y.P., Zlobin V.I., Belikov S.I., Adelshin R.V. The evolutionary age population encephalitis virus in the Asian territory of Russia // Buletin VSNC SO RAMN. – 2002. – Vol. 2. №4. – P.60-63. (in Russian)

5. Dzhiyev Y.P., Bukin Y.S., Paramonov A.I., et al. Phylogeographic analysis of tick-borne encephalitis virus population // Zurnal Infekcionoy Patologii. – 2012. – Vol. 19. №3. – P.18. (in Russian)

6. Zlobin V.I., Gaso M.H., Belikov S.I., et al. Molecular probes for genetic typing of tick-borne encephalitis virus // Voprosy Virusology. – 2001. – №4. – P.43-47. (in Russian)

7. Zlobin V.I., Belikov S.I., Dzhiyev Y.P., et al. A new concept of the natural genetic variability of the virus encephalitis // Tihookeansky Medicinsky Zurnal. – 2001. – №2. – P.75-78. (In Russian)

8. Kozlova I.V., Verkhozina M.M., Demina T.V., et al. Comprehensive description of the original group of tick-borne encephalitis virus strains isolated on the territory of Eastern Siberia // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 111. №4. – P.80-85. (in Russian)

9. Tyulko J.S., Yakimenko V.V. The nucleotide sequences variability of genomes of tick-borne encephalitis virus associated with their structure // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 111. №4. – P.27-30. (in Russian)

10. Demina T.V., Dzhiyev Yu.P., Verkhozina M.M., et al. Genetic variability research and genotyping of tick-borne encephalitis

virus by means of desoxyoligonucleotide probes // J. of Medical Virology. – 2010. – Vol. 82. – P.965-976.

11. Drummond A.J., Ho S.Y., Phillips M.J., Rambaut A. Relaxed phylogenetics and dating with confidence // PLoS Biol. – 2006. – Vol. 4. №5. – P.e88.

12. Drummond A.J., Suchard M.A., Dong X., Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7 // Mol Biol Evol. – 2012. – Vol. 29. – P.1969-1973.

13. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis // Antiviral Res. – 2003. – Vol. 57. №1-2. – P.129-146.

14. Formanová P, Černý J, Bolfíková BČ, et al. Full genome sequences and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus strains isolated from human patients // Ticks Tick Borne Dis. – 2015. – Vol. 6. №1. – P.38-46.

15. Frey S., Mossbrugger I., Altantuuul D., et al. Isolation, preliminary characterization, and full-genome analyses of tick-borne encephalitis virus from Mongolia // Virus Genes. Dec. – 2012. – Vol. 45. №3. – P.413-425.

16. Gümman R., Růžek D., Mühlemann K., et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis virus field isolates from Switzerland // J Med Virol. – 2011. – Vol. 83. №5. – P.853-863.

17. Iurchenko O.A., Vinograd N.A., Dubina D.A. Molecular genetic characteristics of tick-borne encephalitis virus in the Crimea // VoprVirusol. – 2012. – №3. – P.40-43.

18. Yun S.M., Kim S.Y., Ju Y.R., et al. First complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea // Virus Genes. – 2011. – Vol. 42. №3. – P.307-316.

19. Parks D.H., Porter M., Churcher S., et al. GenGIS: A geospatial information system for genomic data // Genome Res. – 2009. – Vol. 19. №10. – P.1896-1904.

20. Posada D. jModelTest: phylogenetic model averaging // Mol Biol Evol. – 2008. – Vol. 25. №7. – P.1253-1256.

21. Suzuki Y. Multiple transmissions of tick-borne encephalitis virus between Japan and Russia // Genes Genet Syst. – 2007. – Vol. 82. №3. – P.187-195.

22. Tamura K., Nei M. Estimation of the number of nucleotide

substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees // *Mol Biol Evol.* – 1993. – Vol. 10. №3. – P.512-526.

23. Wu X.B., Na R.H., Wei S.S., et al. Distribution of tick-borne diseases in China // *Parasit Vectors.* – 2013. – Vol. 23. №6. – P.119.

Информация об авторах:

Киселёв Дмитрий Олегович – аспирант; Джиоев Юрий Павлович – ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории, к.б.н.; Парамонов Алексей Игоревич – младший научный сотрудник; Букин Юрий Сергеевич – старший научный сотрудник, к.б.н.; Козлова Ирина Валерьевна – старший научный сотрудник, заведующий лабораторией, д.м.н.; Ткачев Сергей Евгеньевич – научный сотрудник; Борисенко Андрей Юрьевич – аспирант; Сунцова Ольга Владимировна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Дорощенко Елена Константиновна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник; Ляпунов Александр Викторович – старший научный сотрудник, к.б.н.; Злобин Владимир Игоревич – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой.

Information About the Authors:

Kiselev Dmitry – graduate student; Dzhioev Yuri – leading researcher, PhD; Paramonov Alexei – junior researcher; Bukin Yuri – senior researcher; Kozlova Irina – senior researcher, DM; Tkachev Sergey – scientific; Borisenko Andrei – graduate student; Suntsova Olga – senior researcher, PhD; Doroshchenko Elena – senior researcher PhD; Lisak Oksana – junior researcher; Lyapunov Alexander – senior researcher, PhD; Zlobin Vladimir – academician RAS, professor, DM.

© ДЖИОЕВ Ю.П., ЗЕЛИНСКАЯ Н.Е., ПАРАМОНОВ А.И., СТЕПАНЕНКО Л.А., МАЛОВ С.И., КОЛБАСЕЕВА О.В., ШМИДТ Н.В., ЗЛОБИН В.И. – 2015
УДК 616.36-002:616.9:575

БИОИНФОРМАЦИОННАЯ ДЕТЕКЦИЯ САЙТОВ РЕКОМБИНАЦИИ В ГЕНОМНЫХ СТРУКТУРАХ ШТАММОВ ГЕНОТИПА 2 ВИРУСА ГЕПАТИТА С

Юрий Павлович Джиоев^{1,2}, Надежда Евгеньевна Зелинская¹, Алексей Игоревич Парамонов²,
Лилия Александровна Степаненко¹, Сергей Игоревич Малов¹, Ольга Владимировна Колбасеева¹,
Надежда Васильевна Шмидт¹, Владимир Игоревич Злобин¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, НИИ Биомедицинских технологий, директор – д.м.н., проф. академик РАН В.И. Злобин; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, и.о. директора – д.м.н., Л.В. Рычкова)

Резюме. В кодируемой части полных геномов 26 штаммов генотипа 2 вируса гепатита С впервые посредством комплекса биоинформационных программ RDP выявлена группа из 10 штаммов-рекомбинантов, в которых зафиксированы 11 сайтов рекомбинации. Для выявленных рекомбинантов определены родительские штаммы, от которых они могли быть получены. Большая часть выявленных сайтов рекомбинации приходится на область структурных генов С, Е1 и Е2 и на область неструктурных генов NS5a и NS5b. В одном штамме выявлен уникальный сайт рекомбинации в высоко консервативном гене NS3. По результатам исследования определены «горячие точки» рекомбинации в штаммах генотипа 2 вируса гепатита С.

Ключевые слова: вирус гепатита С, штаммы генотипа 2 вируса гепатита С, программные методы RDP, сайты рекомбинации, «горячие точки» рекомбинации.

BIOINFORMATIC DETECTION OF RECOMBINATION SITES IN THE GENOMIC STRUCTURE OF THE GENOTYPE 2 STRAINS OF HEPATITIS C VIRUS

Y.P. Dzhioev^{1,2}, N.E. Zielinskaya¹, A.I. Paramonov², L.A. Stepanenko¹, S.I. Malov¹,
O.V. Kolbaseeva¹, N.V. Schmidt¹, V.I. Zlobin¹

(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia)

Summary. In the encoded part of the complete genomes of 26 strains of genotype 2 HCV for the first time through a set of bioinformatics programs RDP there has been identified a group of 10 recombinant strains, in which 11 sites of recombination have been recorded. To identify recombinants there parent strains, from which they can be obtained, have been identified. Most of the identified sites of recombination occur in the region of the structural genes – C, E1 and E2 and the area of non-structural genes - NS5a and NS5b. In one strain a unique recombination site has been revealed in the highly conserved gene NS3. The study identified “hot spots” of recombination in the strains of the genotype 2 HCV.

Key words: hepatitis C virus, genotype 2 strains of hepatitis C virus software methods RDP, recombination sites, “hot spots” of recombination.

Вирус гепатита С (ВГС) является одним из наиболее динамично эволюционирующих патогенов среди вирусов. Он был открыт в 1989 г. и отнесен к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus* [12]. Актуальность проблемы ВГС обусловлена повсеместным распространением, тяжестью течения вызываемого им заболевания, высокой частотой неблагоприятных исходов инфекции, активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 170 миллионов человек в мире инфицированы ВГС, а около 130 миллионов имеют хроническую инфекцию гепатита С (ГС), из которых от 350 000 до 500 000 человек умирают каждый год [34]. При этом у значительного числа тех, кто хронически инфицирован ВГС, развивается цирроз или рак печени, а лечение является успешным только для 50-90%

больных. До сих пор не создана вакцина против гепатита С [4,13,34]. В России доля инфицированных ВГС людей достигает почти 3%, прогнозируется дальнейший рост обнаружения хронически инфицированных лиц до 2015-2020 гг. и увеличение смертности от осложнений ХГС [2,3,4,5].

Учитывая чрезвычайную сложность структуры эпидемического процесса и многофакторность его развития, закономерности течения этой инфекции в полной мере не раскрыты до настоящего времени. На течение инфекционного процесса ГС в постоянно изменяющихся социальных и экологических условиях большое влияние оказывает значительная генетическая гетерогенность вируса [1,2,3]. Современная классификация ВГС включает 7 генотипов и 67 субтипов, у 21 полного генома вируса субтипы не определены [30]. Долгое время генетическое разнообразие ВГС связывали только с

высокой частотой мутационной изменчивости и не учитывали другой фундаментальный механизм изменчивости – рекомбинационный, считая его несвойственным для данного вируса, и полагали, что образующиеся рекомбинанты будут «нежизнеспособными» [3]. Таким образом, вопрос о наличии механизмов рекомбинации у ВГС до сих пор остается открытым, несмотря на то, что рекомбинация отмечена во всех группах ДНК-содержащих и у многих РНК-содержащих вирусов [6,15,24], в том числе и у ряда представителей рода *Flavivirus* [7,17,31,33].

Исходя из этого, основной целью данной работы являлось получение новой информации о возможности рекомбинационных процессов у штаммов вируса гепатита С, которую определяли на примере штаммов генотипа 2 посредством высокочувствительных биоинформационных программных методов, ориентированных на выявление рекомбинационных событий в геномных структурах вирусов.

Материалы и методы

Были использованы кодируемые части полных геномов 26 штаммов генотипа 2 ВГС из международной базы данных Gen Bank, имеющихся в ней на данный момент. Геномные последовательности были выровнены программой Clustal W с использованием штрафа за открытие делеции 15 и штрафа за продолжение 6,66 [32].

Компьютерные программные методы. Определение положения сайтов рекомбинации производили с помощью 7 программных методов, реализованных в пакете программ RDP v 4.14: 1) RDP (Recombination detection program) [8]; 2) Geneconw (Statistical Tests for Detecting Gene Conversion) [16]; 3) BootScan (Bootstrap based detection of recombination breakpoints) [22]; 4) Chimaera (Maximum mismatch chi-square) [23]; 5) 3Seq (Method for Inferring Mosaic Structure in Sequence Triplets) [29]; 6) SiScan (Sister-scanning) [26]; 7) Maxchi (Maximum chi-square) [27]. Достигаемый уровень значимости был принят за 0,05. Для пакета программ RDP были установлены следующие общие настройки: «последовательности линейные, коррекция Бонефолли, не требуется филогенетического подтверждения, отшлифовывать точки рекомбинации, показывать все события». В ходе работы с программами применяли следующие настройки: «RDP – внешние и внутренние ссылки, размер окна 30; Geneconw, g-scale = 1; BootScan – длина окна 200, шаг 20, использовать UPGMA дерево, число повторов бутстрепа 100; MaxChi – заданный размер окна, 70 переменных сайтов на окно, не использовать пропуски; Chimaera – заданный размер окна, 70 переменных сайтов на окно». Все прочие настройки выставлены по умолчанию. Для проведения статистической поддержки полученных результатов был использован метод Phi-тестирования [9,10]. Phi-тест точно определяет, произошла ли рекомбинация или нет в той или иной выравненной последовательности, позволяет различать периодические мутации и рекомбинации в вирусных геномах.

Филогенетическая сеть и тест попарной гомоплазии. Филогенетическое предположение присутствия рекомбина-

ции было получено с использованием программы Splits Treev 4.1 [19], методом Neighbor-net [11]. Метод Neighbor-net отображает конфликтующие филогенетические сигналы в виде циклов внутри неукорененного дерева [19,20].

Статистический тест проводили с помощью метода Conduct Phi Test for Recombinations из программной системы Splits Tree 4 тест [9]. Хотя для получения данных о филогенетических несовместимостях мы использовали расстояния Джукса-Кантора, с исключением делеции и неинформативных для парсимонии сайтов, похожие результаты получают с использованием и других параметров [21].

Результаты и обсуждение

Проведен биоинформационный поиск рекомбинационных сайтов в кодируемой части геномов 26 штаммов генотипа 2 ВГС посредством программных методов, позволяющих картировать, определять частоты и оценивать их значимость. Для этого было использовано 7 программных методов из пакета программ RDP v.4.14. Учитывали только те выявленные сайты, в которых значимость фиксации сигналов рекомбинации была меньше 0,005. Также, для повышения значимости результатов в конечном итоге учитывали результаты анализа объединением всех программ RDP в суммарный блок, что позволяло увеличить мощность отбора данными методами. Дополнительным статистическим тестом для оценки значимости в исследуемой выборке сайтов рекомбинации использовали метод Phi-тестирования. Проведя такой отбор выявленных сайтов рекомбинации через суммарный блок программ RDP, было окончательно определено 10 штаммов-рекомбинантов генотипа 2 ВГС, представленных в таблице 1.

Таблица 1
Выявленные штаммы-рекомбинанты, их сайты рекомбинации в геномах штаммов генотипа 2 ВГС и степень значимости их детекции

Программы	Сайты и их размеры	Штаммы-рекомбинанты, субтипы	Программы, фиксирующие сайты рекомбинации	Оценка значимости, Av. P-value
Суммарный блок программ	7407-7809 402	JX227967, 2m	SiScan	$6,91 \times 10^{-05}$
	1292-1641 349	AB047639, 2a	SiScan	$1,09 \times 10^{-08}$
	8556-9356 800	AF169004, 2a	RDP, Geneconw, BootScan, MaxChi, Chimaera, SiScan	$2,14 \times 10^{-02}$ – $3,85 \times 10^{-10}$
	6698-8748 1050	AF169003, 2a	Chimaera, SiScan	$5,83 \times 10^{-03}$ – $1,32 \times 10^{-17}$
	4044-4171 127	AB690461, 2a	RDP, BootScan	$4,27 \times 10^{-03}$ – $5,83 \times 10^{-04}$
	101-2739 2638	AB690460, 2a	Geneconw, BootScan, 3Seq	$2,29 \times 10^{-09}$ – $4,23 \times 10^{-68}$
	101-3313 3212		RDP, Geneconw, BootScan, MaxChi, Chimaera, SiScan, 3Seq	$4,65 \times 10^{-45}$ – $2,49 \times 10^{-158}$
	8182-8933 751	AF238485, 2a	Chimaera, SiScan	$5,83 \times 10^{-03}$ – $1,32 \times 10^{-17}$
	1430-1461 31	AF238483, 2a	Geneconw	$9,45 \times 10^{-04}$
	6869-7322 453	AF238482, 2a	Chimaera	$7,11 \times 10^{-03}$
8228-8933 705	AF238481, 2a	Chimaera, SiScan	$5,82 \times 10^{-03}$ – $1,32 \times 10^{-17}$	

Показаны позиции сайтов рекомбинации, программы их зафиксировавшие и степень значимости каждого сайта. Программой Phi-тестирования оценена значимость выявленных рекомбинантов в исследуемой выборке значением $p=0,000001$. Девять штаммов из 10 принадлежат субтипу 2a генотипа 2, а штамм JX227967 относится к субтипу 2m. В рекомбинантных штаммах зафиксировано 11 сайтов рекомбинации, причем в штамме AB690460 с очень высокой значимостью определены два сайта в близких позициях – 101-2739 и 101-3313. Размер полученных сайтов рекомбинации колеблется в диапазоне от 31 до 3212 нуклеотидов.

В рамках исследования структур выявленных сайтов рекомбинации был проведен поиск родительских штаммов, от которых могли произойти полученные рекомбинанты. Эти результаты представлены в таблице 2, где также показаны размеры сайтов рекомбинации, год выделения данного рекомбинанта, его субтип и страна, где он был выявлен.

Для каждого штамма-рекомбинанта установлены два

Родительские штаммы рекомбинантов генотипа 2 вируса гепатита С

Рекомбинанты, субтипы	Позиции сайтов	Родительские штаммы рекомбинантов, субтипы	Год выделения	Страна выделения
JX227967, 2m	7407-7809	Маж. род. АВ690460 (80,1%), 2а, Яп. Мин. род. unkn. JX227966, 2с, Анг.	2013	Canada
AB047639, 2а	1292-1641	Маж. род. unkn. AF177036, 2а, Яп. Мин. род. AF169003 (88,8%), 2а, Яп.	2005	Japan
AF169004, 2а	8556-9356	Маж. род. AF238484 (93,9%), 2а, Яп. Мин. род. AF169003 (99,7%), 2а, Яп.	2007	Japan
AF169003, 2а	6698-8748	Маж. род. AF238483 (92,5%), 2а, Яп. Мин. род. АВ690461 (88,0%), 2а, Яп.	2007	Japan
AB690461, 2а	4044-4171	Маж. род. АВ690460 (94,9%), 2а, Яп. Мин. род. AF169002 (95,3%), 2а, Яп.	2012	Japan
AB690460, 2а	101-2739	Маж. род. АВ047639 (89,0%), 2а, Яп. Мин. род. NC_009823(100%), 2а, Яп.	2012	Japan
	101-3313	Маж. род. АВ690461 (98,6%), 2а, Яп. Мин. род. NC_009823(97,6%), 2а, Яп.		
AF238485, 2а	8182-8933	Маж. род. AF238483, 2а, Яп. Мин. род. АВ690461 (93,1%), 2а, Яп.	2007	Japan
AF238483, 2а	1430-1461	Маж. род. AF169004 (93,2%), 2а, Яп. Мин. род. unkn. JX227966 (68,8%), 2с, Анг.	2007	Japan
AF238482, 2а	6869-7322	Маж. род. AF238481, 2а, Яп. Мин. род. AF238483 (94,8%), 2а, Яп.	2007	Japan
AF238481, 2а	8228-8933	Маж. род. AF238483, 2а, Яп. Мин. род. АВ690461 (94,8%), 2а, Яп.	2007	Japan

Примечание: Маж. род. – мажорный родитель; Мин. род. – минорный родитель; unkn. – unknown; Яп. – Япония; Анг. – Англия.

родителя, один из которых является мажорным – наиболее вероятным, которому мог принадлежать полученный сайт, и минорный – менее вероятный родитель. При этом программы RDP также указывают на неизвестных (unknown) мажорных и минорных родителей, предположительно выделяя штаммы, от которых вероятно они могли проистойти. 9 из 10 штаммов-рекомбинантов выделены от больных, проживающих в Японии, причем в разные годы, а 1 рекомбинант выявлен в Канаде. У рекомбинанта из Канады сайт рекомбинации не встречается в рекомбинантах, выявленных в Японии, но родительские штаммы циркулируют в Японии (AB690460) и также в Англии (JX227966). Интересным является факт, что у трех штаммов-рекомбинантов – AF169003, AF23848 и AF238481 общими родительскими штаммами являются мажорный AF238483 и минорный АВ690461. При этом соответствующие им сайты рекомбинации расположены в разных позициях геномов этих рекомбинантов, в неструктурных генах NS5а и NS5b. Сайт рекомбинанта AF169003 находится на стыке этих двух генов, а для рекомбинантов AF23848 и AF238481 эти позиции выявлены в гене NS5b. Еще у двух штаммов-рекомбинантов похожие позиции в этих двух генах – для рекомбинанта AF169004 сайт выявлен в гене NS5b, а для AF238482 – на стыке генов NS5а и NS5b. Как видим, все выявленные рекомбинанты являются следствием гомологичных рекомбинационных процессов в рамках генотипа 2. Однако, субтипы 8 рекомбинантов совпадают с субтипами родительских штаммов, а у 2 рекомбинантов (JX227967 и AF238483) родители относятся к разным субтипам. У рекомбинанта JX227967 установлен субтип 2m, а у родителей – 2а и 2с, что можно объяснить неточной диагностикой типовой принадлежности, о чем сами авторы утверждают в своей работе [25].

Структурная схема расположения сайтов рекомбинации в геномных последовательностях штаммов-рекомбинантов представлена на рисунке 1.

Здесь четко прослеживается позиционная предрасположенность выявленных сайтов рекомбинации в структурных и неструктурных генах генотипа 2 ВГС. В структурной области сайты расположены в генах С, Е1 и Е2 и на их стыках, а в неструктурной – занимают позиции в генах NS5а и NS5b. В рекомбинанте АВ690461 выявлен уникальный сайт с позицией в гене NS3, который является очень консервативным геном, отвечающим за кодирование фермента протеазы, участвующей в репликации вируса. Наличие сайтов в указанных генах совпадает (кроме сайта 4044-4171 в гене NS3) с участками

Таблица 2

ми в геномах ВГС, где установлена наибольшая частота мутационных замен, что подтверждает гипотезу о том, что рекомбинации чаще происходят на участках геномов с высокой мутационной активностью. Исходя из этого, сайты рекомбинации, выявленные в выше указанных участках структурных и неструктурных генов генотипа 2 ВГС можно считать «горячими точками» рекомбинации.

Представленные результаты биоинформационного поиска и анализа рекомбинационных событий в геномных структурах генотипа 2 ВГС характеризуют неоднородность и сложность выявленных рекомбинационных процессов. Несмотря на то, что ВГС относительно других флавивирусов является эволюционно достаточно «молодым», его генетическое разнообразие формируют представители 7 генотипов и нескольких десятков субтипов [30]. И в этом процессе одним из его основных инструментов является рекомбинация, позволившая сформировать многообразие биологических, экологических и генетических свойств ВГС. Несмотря на малый объем исследуемых штаммов генотипа 2, у них показана достаточно высокая значимость наличия потенциальных сайтов рекомбинации.

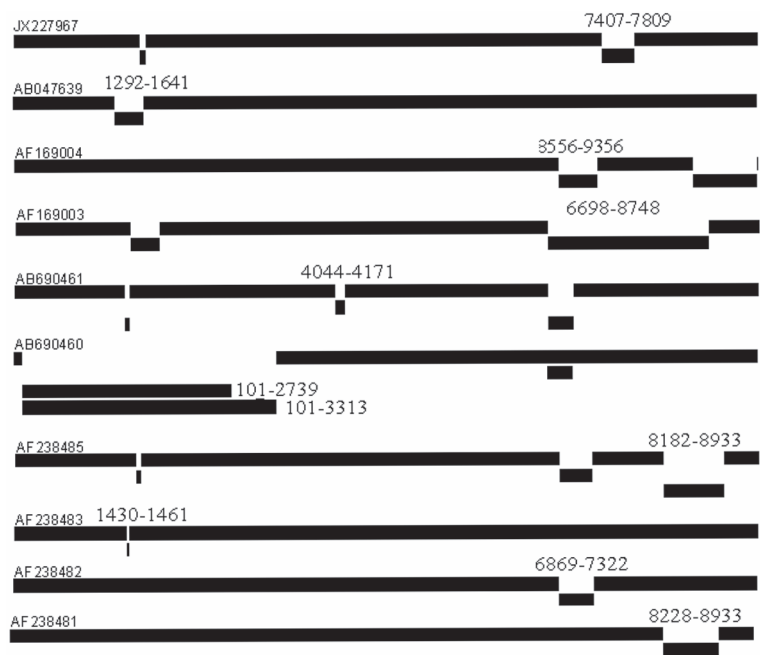


Рис. 1. Схема расположения позиции сайтов рекомбинации в штаммах-рекомбинантах генотипа 2 вируса гепатита С, выявленных суммарным блоком программ.

Интерес к роли рекомбинации в формировании адаптивных и патогенных свойств вирусов возрастает и ее значение для формирования патогенного потенциала ВГС только начинает осознаваться. Любая информация о таких событиях должна сопоставляться с подобными же процессами у других родственных флавивирусов, чтобы выявить закономерности их подчиненности общей эволюционной и адаптационной стратегии. Это необходимо учитывать, так как большое разнообразие генотипов и субтипов ВГС и близкое генетическое родство с другими высоко патогенными флавивирусами опосредованно и комплексно создают ресурсную базу рекомбинационных потенций ВГС, что может влиять на формирование патогенетической стратегии ВГС. В данной работе представлены только результаты рекомби-

национных событий для геномов генотипа 2 вне их связи с подобными же событиями у других генотипов ВГС. Поэтому, полученные предварительные результаты дают обоснование и необходимость продолжения более широкого поиска и анализа сайтов рекомбинации у ВГС. Это способствовало бы получению комплексной информации о механизмах изменчивости ВГС и послужило бы выявлению целевых участков в структурах геномов для целевой лекарственной терапии.

Таким образом, впервые выявлена группа из 10 штаммов-рекомбинантов генотипа 2 ВГС, в которых зафиксированы 11 потенциальных сайтов рекомбинации. Выявлен рекомбинант, у которого зафиксированы два сайта рекомбинации. Для рекомбинантов установлены родительские штаммы, от которых они могли быть получены. В геноме рекомбинанта с двумя сайтами каждый сайт был получен от разных родителей. Большая часть сайтов рекомбинации приходится на

область структурных генов С, Е1 и Е2 и на область неструктурных генов NS5a и NS5b. Выявлен уникальный сайт рекомбинации в высоко консервативном гене NS3. По результатам исследования определены «горячие точки» рекомбинации в штаммах генотипа 2 ВГС.

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.

Работа поступила в редакцию: 23.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрова Т.Н., Михайлова Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С // МЕДИАЛЬ. – 2014. – №2 (12). – С.88-102.
2. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм IL-10 И CRP у больных с циррозом печени вирусной этиологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 119. №4. – С.39-41.
3. Калинина О.В. Молекулярно-генетические механизмы эволюции вируса гепатита С: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М, 2013. – 46 с.
4. Мукомолов С.Л., Лавакова И.А., Сулягина Л.Г. и др. Современная эпидемиология гепатита С в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – Т. 12. №6 – С.21-25.
5. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. и др. Кардиогемодинамические нарушения у больных с хроническими гепатитами // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 108. №1. – С.51-54.
6. Becher P, Tautz N. RNA recombination in pestiviruses – cellular RNA sequences in viral genomes highlight the role of host factors for viral persistence and lethal disease // RNA Biology. 2011. – Vol. 8. №2. – P.216-224.
7. Bertrand Y, Tupel M, Elvdng A., et al. First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. №2 – P.e31981.
8. Boni M.F., Posada D., Feldman M. W. An exact nonparametric method for inferring mosaic structure in sequence triplets // Genetics. – 2007. – Vol. 176. №2. – P.1035-1047.
9. Bruen T.C., Philippe H., Bryant D. A simple and robust statistical test for detecting the presence of recombination // Genetics. – 2006. – Vol. 172. №4. – P.2665-2681.
10. Bruen T.C., Poss M. Recombination in feline immunodeficiency virus genomes from naturally infected cougars // Virology. – 2007. – Vol. 364. №2. – P.362-370.
11. Bryant D., Moulton V. Neighbor-Net: An agglomerative method for the construction of phylogenetic networks // Mol Biol Evol. – 2004. – Vol. 21. №2. – P.255-265.
12. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // Science. – 1989. – Vol. 244. №4902. – P.359-362.
13. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J Hepatol. – 2014. – Vol. 60. №2. – P.392-420.
14. Galli A., Bukh J. Comparative analysis of the molecular mechanisms of recombination in hepatitis C virus // Trends Microbiol. – 2014 – Vol. 22. №6. – P.354-364.
15. Gallei A., Pankraz A., Thiel H.J., Becher P. RNA recombination in vivo in the absence of viral replication // J Virol. – 2004. – Vol. 78. №12. – P.6271-6281.
16. Gibbs M.J., Armstrong J.S., Gibbs A.J. Sister-Scanning: a Monte Carlo procedure for assessing signals in recombinant sequences // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16. №7. – P.573-582.
17. Gonzalez-Candelas F., Lypetz-Labrador F.X., Bracho M.A. Recombination in hepatitis C virus // Viruses. – 2011. – Vol. 3. №10. – P.2006-2024.

18. Grebel J, Dore G.J. What is killing people with hepatitis C virus infection // Semin Liver Dis. – 2011. – Vol. 31. №4. – P.331-339.
19. Huson D.H., Bryant D. Application of phylogenetic networks in evolutionary studies // Mol Biol Evol. – 2006. – Vol. 23. №2. – P.254-267.
20. Huson D.H., Scornavacca C. A survey of combinatorial methods for phylogenetic networks // Genome Biol Evol. – 2011. – Vol. 3. №1. – P.23-35.
21. Jukes T.H., Cantor C.R. Evolution of Protein Molecules. – New York: Academic Press, 1969. – P.21-132.
22. Martin D., Rybicki E. RDP: detection of recombination amongst aligned sequences // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16. №6. – P.562-563.
23. Martin D.P., Posada D., Crandall K.A., Williamson C. A modified bootscan algorithm for automated identification of recombinant sequences and recombination breakpoints // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2005. – Vol. 21. №1. – P.98-102.
24. Martin D.P., Biagini P., Lefevre P., et al. Recombination in eukaryotic single stranded DNA viruses // Viruses. – 2011. – Vol. 3. №9. – P.1699-1738.
25. Newman R.M., Kuntzen T., Weiner B., et al. Whole genome pyrosequencing of rare hepatitis C virus genotypes enhances subtype classification and identification of naturally occurring drug resistance variants // J Infect Dis. – 2013 – Vol. 208. №1. – P.17-31.
26. Padidam M., Sawyer S., Fauquet C.M. Possible emergence of new geminiviruses by frequent recombination // Virology. – 1999. – Vol. 265. №2. – P.218-225.
27. Posada D., Crandall K.A. Evaluation of methods for detecting recombination from DNA sequences: Computer simulations // P Natl Acad Sci.USA. – 2001. – Vol. 98. №24. – P.13757-13762.
28. Sentandreu V., Jimenez-Hernández N., Torres-Puente M., et al. Evidence of recombination in inpatient populations of hepatitis C virus // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. №9. – P.e3239.
29. Smith M.J. Analyzing the mosaic structure of genes // J Mol. Evol. – 1992. – Vol. 34. №2. – P.126-129.
30. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource // Hepatology. – 2014. – Vol. 59. №1. – P.318-327.
31. Taucher C., Berger A., Mandl C.W. A trans-complementing recombination trap demonstrates a low propensity of flaviviruses for intermolecular recombination // J Virol. – 2010. – Vol. 84. №1. – P.599-611.
32. Thompson J.D., Higgins D.G., Gibson T.J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice // Nucl Acids Res. – 1994. – Vol. 22. №22. – P.4673-4680.
33. Twiddy S.S., Holmes E.C. The extent of homologous recombination in members of the genus Flavivirus // Journal of General Virology. – 2003. – Vol. 84. №2. – P.429-440.
34. World Health Organization. – Geneva, 2014. – Fact sheet № 164.

REFERENCES

1. Byistrova T.N., Mikhaylova Yu.V. The molecular and genetic characteristic of a virus of hepatitis C // MEDIAL. – 2014. – №2 (12). – P.88-102. (in Russian)

2. Emelyanova A.N., Antonovich V.Y. Polymorphism of genes IL-10 and CRP in patients with cirrhosis of viral etiology // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 119. №4. – P.39-41.

(in Russian)

3. Kalinina O. Hepatitis C virus evolution molecular-genetic mechanism: Doctoral thesis abstract. – M., 2013. – P.46. (in Russian)

4. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sulyagina L.G., et al. Current epidemiology of hepatitis C in Russia // *Epidemiologia I infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* – 2012. – Vol. 12. №6 – P.21-25. (in Russian)

5. Chistjakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V., et al. Cardiohemodynamic disturbances in patients with chronic hepatitis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2012. – Vol. 108. №1. – P.51-54. (in Russian)

6. Becher P., Tautz N. RNA recombination in pestiviruses – cellular RNA sequences in viral genomes highlight the role of host factors for viral persistence and lethal disease // *RNA Biology.* – 2011. – Vol. 8. №2. – P.216-224.

7. Bertrand Y., Tupel M., Elvøng A., et al. First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. №2 – P.e31981.

8. Boni M.F., Posada D., Feldman M. W. An exact nonparametric method for inferring mosaic structure in sequence triplets // *Genetics.* – 2007. – Vol. 176. №2. – P.1035-1047.

9. Bruen T.C., Philippe H., Bryant D. A simple and robust statistical test for detecting the presence of recombination // *Genetics.* – 2006. – Vol. 172. №4. – P.2665-2681.

10. Bruen T.C., Poss M. Recombination in feline immunodeficiency virus genomes from naturally infected cougars // *Virology.* – 2007. – Vol. 364. №2. – P.362-370.

11. Bryant D., Moulton V. Neighbor-Net: An agglomerative method for the construction of phylogenetic networks // *Mol Biol Evol.* – 2004. – Vol. 21. №2. – P.255-265.

12. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science.* – 1989. – Vol. 244. №4902. – P.359-362.

13. *European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. №2. – P.392-420.

14. Galli A., Bukh J. Comparative analysis of the molecular mechanisms of recombination in hepatitis C virus // *Trends Microbiol.* – 2014. – Vol. 22. №6. – P.354-364.

15. Gallei A., Pankraz A., Thiel H.J., Becher P. RNA recombination in vivo in the absence of viral replication // *J Virol.* – 2004. – Vol. 78. №12. – P.6271-6281.

16. Gibbs M.J., Armstrong J.S., Gibbs A.J. Sister-Scanning: a Monte Carlo procedure for assessing signals in recombinant sequences // *Bioinformatics.* – 2000. – Vol. 16. №7. – P.573-582.

17. Gonzalez-Candelas F., Lypetz-Labrador F.X., Bracho M.A. Recombination in hepatitis C virus // *Viruses.* – 2011. – Vol. 3. №10. – P.2006-2024.

18. Grebely J., Dore G.J. What is killing people with hepatitis C virus infection // *Semin Liver Dis.* – 2011. – Vol. 31. №4. – P.331-339.

19. Huson D.H., Bryant D. Application of phylogenetic

networks in evolutionary studies // *Mol Biol Evol.* – 2006. – Vol. 23. №2. – P.254-267.

20. Huson D.H., Scornavacca C. A survey of combinatorial methods for phylogenetic networks // *Genome Biol Evol.* – 2011. – Vol. 3. №1. – P.23-35.

21. Jukes T.H., Cantor C.R. Evolution of Protein Molecules. – New York: Academic Press, 1969. – P.21-132.

22. Martin D., Rybicki E. RDP: detection of recombination amongst aligned sequences // *Bioinformatics.* – 2000. – Vol. 16. №6. – P.562-563.

23. Martin D.P., Posada D., Crandall K.A., Williamson C. A modified bootscan algorithm for automated identification of recombinant sequences and recombination breakpoints // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2005. – Vol. 21. №1. – P.98-102.

24. Martin D.P., Biagini P., Lefevre P., et al. Recombination in eukaryotic single stranded DNA viruses // *Viruses.* – 2011. – Vol. 3. №9. – P.1699-1738.

25. Newman R.M., Kuntzen T., Weiner B., et al. Whole genome pyrosequencing of rare hepatitis C virus genotypes enhances subtype classification and identification of naturally occurring drug resistance variants // *J Infect Dis.* – 2013. – Vol. 208. №1. – P.17-31.

26. Padidam M., Sawyer S., Fauquet C.M. Possible emergence of new geminiviruses by frequent recombination // *Virology.* – 1999. – Vol. 265. №2. – P.218-225.

27. Posada D., Crandall K.A. Evaluation of methods for detecting recombination from DNA sequences: Computer simulations // *P Natl Acad Sci.USA.* – 2001. – Vol. 98. №24. – P.13757-13762.

28. Sentandreu V., Jimenez-Hernández N., Torres-Puente M., et al. Evidence of recombination in intrapatient populations of hepatitis C virus // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3. №9. – P.e3239.

29. Smith M.J. Analyzing the mosaic structure of genes // *J Mol. Evol.* – 1992. – Vol. 34. №2. – P.126-129.

30. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59. №1. – P.318-327.

31. Taucher C., Berger A., Mandl C.W. A trans-complementing recombination trap demonstrates a low propensity of flaviviruses for intermolecular recombination // *J Virol.* – 2010. – Vol. 84. №1. – P.599-611.

32. Thompson J.D., Higgins D.G., Gibson T.J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice // *Nucl Acids Res.* – 1994. – Vol. 22. №22. – P.4673-4680.

33. Twiddy S.S., Holmes E.C. The extent of homologous recombination in members of the genus *Flavivirus* // *Journal of General Virology.* – 2003. – Vol. 84. №2. – P.429-440.

34. *World Health Organization.* – Geneva, 2014. – Fact sheet № 164.

Информация об авторах:

Джиоев Юрий Павлович – ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории, к.б.н., e-mail: alanir07@mail.ru; Зелинская Надежда Евгеньевна – студент, e-mail: nadzelin@mail.ru; Парамонов Алексей Игоревич – младший научный сотрудник; Степаненко Лилия Александровна – старший научный сотрудник, к.м.н.; Малов Сергей Игоревич – аспирант; Колбасеева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Шмидт Надежда Васильевна – младший научный сотрудник; Злобин Владимир Игоревич – академик РАН, д.м.н., профессор.

Information About the Authors:

Dzhioev Yuri – leading researcher, head of laboratory, PhD; Zielinskaya Nadezhda – student; Paramonov Alexei – junior researcher; Stepanenko Liliya – senior researcher, PhD; Malov Sergey – graduate student; Kolbaseeva Olga – senior researcher, PhD; Schmidt Nadezhda – junior researcher; Zlobin Vladimir – academician, DM, Professor.

© КУЧЕРЕНКО А.К., ИЗАТУЛИН В.Г., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю. – 2015
УДК 616.314.17:546.16:616-099

АНАТОМО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗУБОВ И СТРУКТУР ПАРОДОНТА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Александр Константинович Кучеренко¹, Владимир Григорьевич Изатулин¹, Владислав Юрьевич Лебединский²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева; ²Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, и.о. ректора – д.ф.-м.н., проф. А.Д. Афанасьев, центры здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований научный руководитель – д.м.н. профессор В.Ю. Лебединский)

Резюме. Проведённое анатомо-рентгенологическое исследование зубов и структур пародонта у жителей региона с повышенным содержанием фторидов во внешней среде предопределяет возникновение у них определённых анатомо-рентгенологических проявлений в органах ротовой полости и развитие в них пред- и патологических процессов. Изучение и анализ полученных анатомо-рентгенологических данных у лиц, проживающих в условиях хронической фтористой интоксикации, выявил, что значимые морфологические изменения зубов и структур пародонта у жителей данного региона отмечаются в период с 6 до 10 лет, а в последующем картина их изменения только нарастает.

Ключевые слова: высота межальвеолярного гребня, индекс отношения коронки зуба к длине корня, коэффициент отношения высоты межальвеолярного гребня к длине корня зуба, периодонт, пародонтальный карман.

ANATOMICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE TEETH AND PERIODONTAL STRUCTURES IN INDIVIDUALS LIVING IN CONDITIONS OF CHRONIC FLUORIDE INTOXICATION

A.K. Kucherenko¹, V.G. Izatulin¹, V.Y. Lebedinskiy²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk State Technical University, Russia)

Summary. The conducted anatomical and radiological examination of the teeth and periodontal structures of the residents of the region with high concentration of fluoride in the environment showed occurrence of certain anatomical and radiological manifestations in the oral cavity and organs and development in them pre and pathological processes. The study and analysis of anatomical and radiological data in individuals living in conditions of chronic fluoride intoxication has revealed that significant morphological changes of the teeth and periodontal structures of the inhabitants of the region are found in the period from 6 to 10 years, and later the pattern of change increases.

Key words: interalveolar crest height, the index ratio of the tooth crown to root length, the ratio of height to the length of the ridge interalveolar root of the tooth, periodontitis, periodontal pocket.

Антропогенные загрязнения воздуха, воды и почвы в Иркутской области и без того усугубляют биогеохимическую среду и условия жизни населения ряда её регионов, особенно в городах с высокой концентрацией экологически неблагоприятных производств (алюминиевой и химической промышленности), где под их негативным воздействием находится около 14,3% населения региона, что вызывает адаптационные, пред- и патологические изменения организма человека на них [1-3,5-10,12,14-15].

Цель работы: Изучить общие закономерности и локальные особенности анатомо-рентгенологических изменений зубов и структур пародонта у населения, проживающего в регионе с повышенными концентрациями фторидов в окружающей среде.

Материалы и методы

Морфологический и рентгенологический материал изучен у мужчин зрелого возраста (20-60 лет), обследованных в 2004-2010 гг. в количестве 233 человек, проживающих в г. Ангарске и распределённых по трём временным периодам: 1 период – срок проживания до 5 лет; 2 период – с 6 до 10 лет; 3 период – свыше 10 лет.

Визуально у них оценивалось состояние и окраска десны, межзубных сосочков, эмали зуба, наличие её дефектов (пятен, эрозий, клиновидных дефектов) и стираемость режущего края коронки. Зондированием определяли глубину зубодесневых борозд и пародонтальных карманов (при их наличии).

При рентгенологическом исследовании использовали: – внутриротовую рентгенографию на дентальном аппарате Kodak 2100 Intraoral x – ray Sistem; ортопантографию на аппарате «CRANEX 3» Model sl-4/PT-11.

С учётом данных Н.А. Рабухиной с соавт. (1991) проводили оценку состояния и степень изменения характеристик зубов и структур пародонта по следующим критериям: высота межальвеолярных перегородок (Нм); длина зуба (Нз); высота коронки зуба (Нк); длина корня зуба (Нкз); ширина периодонта (L). Нз была равна сумме Нк и Нкз [11].

Использовали индексную оценку (I) состояния зубов и структур пародонта, определяющую характер и степень физиологического и патологического их состояния.

$$I = (L_1 + L_2)/L_3,$$

где: I – индекс подвижности зубов; L – ширина периодонта (L₁ – в пришеечной области; L₂ – около верхушки корня; L₃ – в средней трети).

Также проводили расчеты:

– коронко-корневого индекса (ККИ – отношение высоты коронки зуба к длине корня), который был равен: ККИ = Нк/Нкз;

– коэффициента Q – отношение высоты межальвеолярной перегородки к длине корня зуба, который составил Q = Нм/Нкз.

Степень патологической подвижности зубов определяли согласно принятой в 1953 г. классификации Д.А. Энтина [4].

Обозначение зубов фронтального отдела проводили в соответствии с международной классификацией ВОЗ – на верхней челюсти: 11;21 медиальные резцы; 12;22 – латеральные резцы; 13;23 – клыки; на нижней челюсти: 41;31 – медиальные резцы; 42;32 – латеральные резцы; 43;33 – клыки.

Данные представлялись в виде медиан и интерквартильного интервала, они обрабатывались статистически с использованием критерия Манна-Уитни в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании было выявлено, что в промышленной зоне по розе ветров в снеге на расстоянии 1 км от предприятия (в северо-западном направлении, г. Ангарск) концентрация фторидов составила 4,88 (4,4;5,1) мг/дм³. В противоположном направлении её значения были в 1,5 раза больше, а по мере удаления от предприятия происходит закономерное её снижение. Так, на удалении 10 км по сравнению с расстоянием в 1 км она уменьшилась: в северо-западном направлении – в 2,9, а в юго-восточном – в 3,5 раза ($p<0,05$).

Таким образом, концентрация фторидов закономерно изменяется в зависимости как от расстояния до объекта загрязнения, так и от розы ветров.

Анализ полученных результатов (табл. 1) показал, что в 1-м временном периоде у жителей г. Ангарска анатомо-рентгенологическое состояние зубов и структур пародонта практически не отличается от их характеристик у жителей г. Иркутска (контрольная группа).

Однако, они имеют (жители г. Ангарска) более высокие значения коэффициента ККИ у верхних и нижних медиальных резцов (на 7,5-9,8%) и коэффициента Q (на 10,9 %) у нижних клыков (табл. 2). Значения коэффициента I также было существенно выше (на 9,1%) у клыков как верхней, так и нижней челюсти.

Кроме того, у 20 % обследованных (жители г. Ангарска) 25% площади эмали коронки зуба покрыты меловидно-белыми пятнами, что по сравнению с контрольной группой было в 7 раз больше. Наряду с этим у них почти в 2 раза чаще определяется гиперцементоз, обуславливающий незначительное сужение периодонтальной щели.

В динамике наблюдения (1-3-й временные периоды) у ангарчан наблюдаются однонаправленные изменения структуры зубов и пародонта: происходит равномерное снижение на 5-16 % длины зуба, высоты коронки и длины его корня, на 9-20% уменьшается высота межальвеолярных перегородок, незначительно (на 0-9,1%) уменьшаются величины ККИ, начимо (на 6-16%) снижаются значения коэффициента Q. Наиболее выраженные изменения (на 30-36%) заключаются в уменьшении у них индекса I. В среднем его значения умень-



Рис. 2. Концептуальная схема формирования морфофункциональных изменений структуры зубов и пародонта в условиях хронической фтористой интоксикации.

а зоны остеопороза занимают до 30% их площади в основной альвеол.

У жителей г. Ангарска отмечается выраженная динамика и со стороны цемента зубов. Если в 1-м временном периоде гиперцементоз отмечается в 15,7% наблюдений, что почти в 2 раза больше, чем в контрольной группе, то во 2-м периоде он выявляется у 7,3% ангарчан, а в 3-м периоде он отсутствует. В 3-м временном периоде у 32,1% обследованных выявлено обнажение цемента корней зубов в области устья альвеолы, вероятно, обусловленное разрушением костной стенки альвеолы.

Следовательно, обобщая полученные анатомо-

рентгенологические данные характеристик зубов и структур пародонта у жителей г. Ангарска, можно заключить, что в этой группе с увеличением времени проживания в городе отмечается нарастание признаков их изменений (рис. 1).

Результаты исследования позволили разработать гипотетическую схему формирования морфофункциональных изменений зубов и структур пародонта при воздействии на них соединений фтора (рис. 2).

Из неё видно, что экологическое неблагополучие среды проживания является одними из основных факторов, определяющим возникновение морфологических изменений в структурах зубов и пародонта у человека при хронической фтористой интоксикации.

В эти процессы вовлекаются более глубокие структуры пародонта, нарастают их деструктивные изменения, которые инициируют костную резорбцию и исчезновение части кортикальных замыкающих стенки альвеолы, а при пролонгировании процесса и их разрушение, что зачастую приводит к увеличению подвижности и частичной потере зубов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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: 01.02.2015г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население

Иркутской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – №1. – С.23-26.

2. Калягин А.Н., Савченков М.Ф., Горяев Ю.А. Взаимосвязь эколого-гигиенической ситуации в крупном промышленном городе с прогрессированием хронической сердечной недостаточности // Сибирь-Восток. – 2004. – №3. – С.16-20.

3. Кашилева Е.А., Игнатьева Л.П., Дорогова В.Б., Потапова М.А. Биологические маркеры – показатели воздействия факторов окружающей среды // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №8. – С.65-67.

4. Классификации в ортопедической стоматологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Сост. Т.В. Моторкина и др. – Ростов-на-Дону, 2007. – 96 с.

5. Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Морфофункциональные изменения в органах зубочелюстной системы, обусловленные гиперфторозом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №6. – С.10-13.

6. Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Поражение структур пародонта при гиперфторозе (Клинико-морфологическая характеристика) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №5. – С.39-42.

7. Кучеренко А.К., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Закономерности формирования изменений пародонта человека в условиях гиперфтороза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №3. Ч. 1. – С.164-164.

8. Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Изменения структур пародонта при хронической фтористой интоксикации // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №4.

Ч. 2. – С.255-258.

9. Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. и др. Пародонт при гиперфторозе: Монография / Под ред. В.Ю. Лебединского, В.Г. Изатулина. – Иркутск, 2012. – 195 с.

10. Кучеренко А.К., Вязьмин А.Я., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Клинико-рентгенологические аспекты развития флюороза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №1. – С.34-40.

11. Рабухина Н.А., Чупрынина Н.М. Рентгендиагностика заболеваний челюстно-лицевой области: руководство для врачей – М.: Медицина, 1991. – 368 с.

12. Разумов В.В. К вопросу унифицированной оценки относительной степени хронической фтористой нагрузки и выбору некоторых конституциональных факторов резистентности к ней у рабочих основных профессий алюминиевого производства: методические рекомендации. – Новокузнецк, 1998. – 27 с.

13. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. Основные принципы классификации экологически обусловленной патологии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2000. – Т. 13. №3. – С.63-66.

14. Савченков М.Ф. Здоровье населения и окружающая среда // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №3. – С.124-127.

15. Савченков М.Ф., Николаева Л.А. Загрязнения почвенного покрова фтористыми соединениями // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №1. – С.10-13.

REFERENCES

1. Efimova N.V., Dorogova V.B., Zhourba O.M., Nikiforova V.A. Evaluating fluorine effects in children of Irkutsk area // Meditsina truda i promyshkennaya ekologiya. – 2009. – №1. – P.23-26. (in Russian)

2. Kalyagin A.N., Savchenkov M.F., Goryaev Y.A. Relationship environmental and hygienic situation in a large industrial city with the progression of chronic heart failure // Sibir-Vostok. – 2004. – №3. – P.16-20. (in Russian)

3. Kashleva E.A., Ignateva L.P., Dorogova V.B., Potapova M.O. Biological markers – parameters of influence of factors of the environment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – №8. – P.65-67. (in Russian)

4. Classification of prosthetic dentistry: a textbook for medical students / Comp. T.V. Motorkina, et al. – Rostov-on-Don, 2007. – 96 p. (in Russian)

5. Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Yu., Izatulin V.G. Morphofunctional changes in organs of dentimaxillary system caused by hyperfluorosis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2008. – №6. – P.10-13. (in Russian)

6. Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Yu., Izatulin V.G. Periodontal structure impairment in hyperfluorosis (clinical and morphological characteristics) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – №5. – P.39-42. (in Russian)

7. Kucherenko A.K., Lebedinsky V., Izatulin V. Regularities of human parodontal changes formation in hyperfluorosis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2011. – №3. Pt. 1. – P.161-164. (in Russian)

8. Kucherenko A.K., Lebedinsky V., Izatulin V. Changes in structures of parodontium at the chronic fluoride intoxication // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2011. – №4. Pt. 2. – P.255-258. (in Russian)

9. Kucherenko A.K., Lebedinsky V., Izatulin V., et al. Parodont at giperfторозе: monograph / Ed. V.Y. Lebedinsky, V.G. Izatulin. – Irkutsk, 2012. – 195 p. (in Russian)

10. Kucherenko A.K., Vyazmin A.Ya., Lebedinskiy V.Yu., Izatulin V.G. Clinical-radiological aspects of development of dental fluorosis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2013. – №1. – P.34-40. (in Russian)

11. Rabuhina N.A., Chuprynin N.M. X-ray diagnostics of diseases of maxillofacial area: a guide for doctors. – Moscow: Meditsina, 1991. – 368 p. (in Russian)

12. Razumov V.V. On the question of a unified assessment of the relative degree of chronic fluoride load and choosing certain constitutional factors of resistance to it in major workers of aluminum production: guidelines. – Novokuznetsk, 1998. – 27 p. (in Russian)

13. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V. Main principles of the classification of environmental pathology // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2000. – Vol. 13. №3. – P.63-66. (in Russian)

14. Savchenkov M.F. Public health and environment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – №3. – P.124-127. (in Russian)

15. Savchenkov M.F., Nikolaeva L.A. Pollution of the soil cover by fluoric compounds // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2011. – №1. – P.10-13. (in Russian)

Информация об авторах:

Кучеренко Александр Константинович – к.м.н., врач-стоматолог-хирург, e-mail: kucherenko-ak@rambler.ru; Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры гистологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, научный руководитель центров здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований Национального исследовательского Иркутского государственного технического университета.

Information About the Authors:

Kucherenko Alexander K. – MD, PhD, dentist, surgeon, e-mail: kucherenko-ak@rambler.ru; Izatulin Vladimir G. – MD, PhD, DSc, professor of histology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Vladislav Yuryevich Lebedinsky – MD, PhD, DSc, Professor, scientific director of the centers of health-technology and biomedical research National Research Irkutsk State Technical University.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЦЫРЕНЖАПОВ А.В., МУРАШКИНА И.А., МИРОВИЧ В.М., ГОЛЬДБЕРГ О.А., ВАСИЛЬЕВ И.Б. – 2015
УДК 615.03; 615.1/3

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ СУХИМ РОДОДЕНДРОНА ЗОЛОТИСТОГО

Арсэн Владимирович Цыренжапов¹, Ирина Анатольевна Мурашкина², Вера Михайловна Минович²,
Олег Аронович Гольдберг¹, Игорь Борисович Васильев²

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев, научно-лабораторный отдел, зав. – д.м.н., проф. М.Г. Шурыгин; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. – д.ф.н. В.М. Минович)

Резюме. Проведено фармакологическое исследование дерматологической мази, содержащей 10% экстракта сухого, полученного из побегов рододендрона золотистого (*Rhododendron aureum Georgi*) экстракцией водой очищенной. Исследование проведено на модели инфицированной раны с использованием штамма *Staphylococcus aureus* на белых крысах обоего пола линии Wistar. Результаты свидетельствуют, что мазь с сухим экстрактом побегов рододендрона золотистого увеличивает прочность послеоперационного рубца на 14 сутки в 4,1 раза в сравнении с контрольной группой и на 12,9% при использовании мази «Календула». Установлено ранозаживляющее, антимикробное и репаративное действие исследуемой мази, не уступающее по активности мази «Календула».

Ключевые слова: рододендрон золотистый, мазь, сухой экстракт, ранозаживляющее действие.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE OINTMENT WITH THE DRY EXTRACT OF RHODODENDRON

A.V. Tsyrenzhapov¹, I.A. Murashkina², V.M. Mirovich², O.A. Goldberg¹, I.B. Vasilyev²
(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Conducted pharmacological investigation of dermatological ointments containing 10% dry extract obtained from shoots of *Rhododendron aureum* extraction with purified water. The study was conducted on the model of infected wounds using *Staphylococcus aureus* on white rats of both sexes of Wistar. The results show that the ointment with a dry extract of the shoots of rhododendron 4,1 times increases the strength of postoperative scar on 14 day, compared with the control group and 12,9% when using the ointment «Calendula». It has been established the wound healing, antimicrobial and reparative action of investigated ointment, similar the activity of ointment «Calendula».

Key words: *Rhododendron aureum*, ointment, dry extract, wound healing effect.

Снижение эффективности антибиотикотерапии, интенсивный рост количества послеоперационных осложнений ран, развитие аллергических реакций на лекарственные препараты и продолжительное лечение обуславливают необходимость создания новых эффективных лекарственных средств для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и раневого процесса [1].

Ассортимент наружных лекарственных форм, ускоряющих заживление ран, представлен преимущественно монопрепаратами синтетического происхождения в форме мази или крема. По данным Государственного Реестра лекарственных средств ассортимент растительных средств данной группы ограничен. Отечественной промышленностью выпускается 10% мазь «Календула» (Россия), оказывающая местное противовоспалительное, антимикробное и репаративное действие [3]. Мазь гомеопатическая «Цикадерма» (Франция), содержит извлечения и свежий сок календулы лекарственной, зверобоя продырявленного, тысячелистника, багульника болотного, прострела и обладает противовоспалительным и регенерирующим ткани действием. Мазь «Турманидзе» (Грузия) обладает противовоспалительным, обезболивающим и антисептическим действием, способствует очищению ран от некротических масс, стимулирует процесс регенерации тканей. В состав мази входят компоненты растительного происхождения, названия которых производитель не раскрывает [3].

Проблема импортозамещения лекарственных средств на современном этапе является первоочередной задачей, и в том числе, разработка отечественных растительных средств наружного применения с противовоспалительным, антимикробным и репаративным действием [5].

Перспективна разработка наружных лекарственных средств на основе биологически активных веществ растения Восточной Сибири рододендрона золотистого (*Rhododendron aureum Georgi*). Надземные органы рододендрона золотистого содержат простые фенольные соединения – 5-метокси-1,3-дигидроксibenзол, этил-0-β-D-глюкопиранозид, рододендрин, рододендрол; флавоноиды – кверцетин, гиперозид;

дубильные вещества, тритерпеновые соединения – кампанулин, тараксерон, тараксерол [4,7].

Предварительные фармакологические исследования показали противовоспалительное, антиоксидантное и антимикробное действие (в отношении золотистого стафилококка) водных и водно-спиртовых извлечений надземных органов рододендрона золотистого [2]. На кафедре технологии лекарственных форм ИГМУ получен экстракт сухой из побегов рододендрона золотистого и разработан состав мази на его основе [6].

Целью работы является исследование ранозаживляющего, репаративного и антимикробного действия мази с экстрактом сухим из побегов рододендрона золотистого.

Материалы и методы

Для исследования была приготовлена дерматологическая мазь следующего состава: экстракта сухого рододендрона золотистого (ЭСРЗ) – 10,0 г; воды очищенной 27,0 мл; вазелина 54,0 г; эмульгатора Т-2 – 9,0 г.

Ранозаживляющее действие изучали на модели инфицированной раны, вызванного введением лабораторного штамма *Staphylococcus aureus*. Опыты проведены на 30 белых крысах, массой 200-230 г, обоего пола линии Wistar. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными Приказом Минздрава СССР от 10.10.1983 г. №1179 и в соответствии с директивой Совета ЕС от 24.11.1986 г. по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Животные получали стандартный пищевой рацион (ПК-120-1).

Исследование ранозаживляющего действия мази с ЭСРЗ проводили в сравнении с 10% мазью «Календула» (регистрационный номер 79/301/5), которая применяется при лечении ожогов, незаживающих ран и свищей. Мазь «Календула» обладает противовоспалительным, противомикробным и репаративным действием [3].

После анестезии тиопенталом-натрия и подготовки кожи крысам на спине параллельно позвоночнику наносили ли-

нейную рану до мышечного слоя длиной 3 см. Затем в раны вносили по 0,2 мл взвеси, длительно пассированного на питательных средах лабораторного штамма *Staphylococcus aureus*, содержащего в 1 мл 10^9 микробных тел (концентрация определялась по стандарту мутности). После этого раны ушивались адаптационными швами шелком № 2.

Животные были разделены на 3 группы по 10 крыс в каждой:

1 группа (контроль) – крысы с полнослойной кожной раной, инфицированной штаммами *St. aureus*, рана заживала естественным путем;

2 группа (сравнения) – крысы с полнослойной кожной раной, инфицированной штаммами *St. aureus*, получавшими лечение 10% мазью «Календула»;

3 группа (опытная) – крысы с полнослойной кожной раной, инфицированной штаммами *St. aureus*, получавшие лечение мазью с ЭСРЗ 10%.

Наличие местного гнойного процесса оценивали на 3, 7 и 14 сутки. Контрольные временные точки определялись тем, что рана приобретает признаки острого воспаления через 72 часа. Особое внимание уделялось признакам воспаления со стороны раны – гиперемия, пастозность краёв, состояние швов, отделяемое из раны (преимущественно гнойное).

Для ранотензиометрического и гистологического исследования в поперечном направлении из иссеченных ран забирали полоски ткани шириной 0,5 см. Исследование биомеханических свойств заживающей раны производили путем определения прочности сращения ее краев в граммах. С этой целью использовали универсальный прибор для механических и термомеханических испытаний полимерных волокон и пленок модели УМИВ-3 (Россия).

Для гистологического исследования ткани из ран срезы препаратов, фиксированных в формалине, окрашивали гематоксилином и пикрофуксином.

Обработку экспериментальных данных проводили при помощи статистических программ Statistica 7,0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Данные представлены в виде медианы, верхней и нижней квартилей – Me [LQ25; HQ75]. Статистические различия в группах определялись дисперсионным анализом, критерием Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют, что на 3-и сутки эксперимента, у крыс контрольной группы отмечались гиперемия и пастозность краёв раны, обильное гнойное отделяемое с неприятным запахом (около 3 мл), признаки интоксикации (адинамия, жажда, плохой аппетит). Дно раны влажное, гиперемированное, с наложениями фибрина. У крыс опытной группы (60% животных) и группы сравнения (80% животных) отмечались – слабая гиперемия и отёчность краёв раны, небольшое количество гнойного отделяемого без характерного запаха, слабые признаки интоксикации. При этом размер ран у крыс контрольной, сравнения и опытной групп уменьшились до размера 2,5 см.

На 7 сутки эксперимента у животных контрольной группы и группы сравнения сохранялись клинические признаки гнойного воспаления, однако отёк и количество гнойного отделяемого из-под сформировавшегося струпа уменьшились. У крыс опытной группы отмечалось незначительное мокнутие ран без запаха. Микробиологические исследования показали отсутствие золотистого стафилококка в отделяемом из раны. Размер ран у крыс 1-й группы длиной 2,5 см, шириной 0,4 см (диастаз краёв раны), у крыс 2-й и 3-й групп – 2,5 см,

шириной 0,1 см (диастаз краёв нет). При этом у всех групп дно раны очищено и представлено грануляционной тканью.

На 14 сутки эксперимента у крыс 2-й и 3-й групп раны полностью эпителизировались, в то время как в 1-й группе оставались 10% животных с менее выраженной эпителизацией и частичным сохранением струпа. В целом заживление раневого дефекта у всех групп животных в виде рубца.

Ранотензиометрия позволяет получать количественную оценку деформационно-прочностных свойств рубца на разрыв. Абсолютные данные были получены в «грамм-сила» (дольная единица силы в системе единиц МКГСС). Полученные данные приведены в таблице 1.

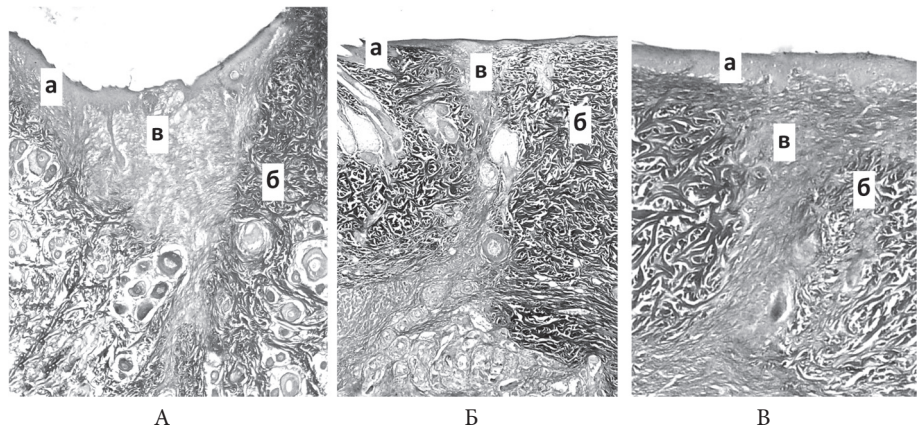
Таблица 1
Влияние мази, содержащей ЭСРЗ на прочность экспериментальной раны у крыс

№ п/п	Экспериментальные группы	Прочность раны на разрыв
1	Контроль	91,6 (85,2; 98)
2	Группа сравнения	330,0* (320,0; 340,0)
3	Опытная группа	372,5* (334,0; 411,0)

Примечание: * - значимые различия по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$).

Результаты ранотензиометрического исследования свидетельствуют, что мазь с ЭСРЗ увеличивает прочность послеоперационного рубца на 14 сутки в 4,1 раза в сравнении с контрольной группой. При этом препарат сравнения мазь «Календула» увеличивал прочность послеоперационного рубца на 14 сутки в 3,6 раза в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Мазь с ЭСРЗ превосходит мазь «Календула» на 12,9% по прочности образующегося послеоперационного рубца.

При гистологическом исследовании препаратов кожной раны инфицированной *St. aureus* в контроле выявлено наличие раневого дефекта с обильным количеством фибрина, колоний микробных клеток, так же наблюдается диффузная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами дермы, подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани [1]. При этом на срезах групп сравнения и опыта отмечается крупнозернистый клеточный состав инфильтрата [2,3]. Под микроскопом в контроле (рис. 1) наблюдается толстый соединительнотканый рубец, а в группе сравнения и опытной на месте раны определяется тонкий рубец.



Обозначения: А – контроль, Б – мазь «Календула», В – мазь с ЭСРЗ; а – многослойный эпителий, б – эластичные волокна дермы, в – новообразованная соединительная ткань.

Рис. 1. Заживление кожной раны у крыс на 14 сутки. Окраска гематоксилином – пикрофуксином. Ок.10х. Об.10х.

Таким образом, мазь с экстрактом сухим рододендрона золотистого обладает выраженным антимикробным, ранозаживляющим и репаративным действием, превосходящим препарат сравнения мазь «Календула». Мазь с сухим экстрактом рододендрона золотистого может быть в дальнейшем рекомендована для клинических испытаний по лечению ран на третьей фазе раневого процесса.

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 ди-

зайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 427 с.
2. Минович В.М., Федосеев А.П., Федосеева Г.М. и др. Биологическое и фармакологическое действие настоек из растений представителей рода *Rhododendron* L. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 27. №5. – С.70-75.
3. Государственный реестр лекарственных средств 2014 г. / <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
4. Горшков А.Г., Мурашкина И.А., Верещажин А.Л. и др. Количественное определение биологически активных компонентов растения *Rhododendron aureum* Georgi методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34. №12. – С.30-32.

5. Леонидов Н.Б., Воронина Т.А., Скачилова С.Я. и др. Развитие фармацевтической промышленности и национальная безопасность России // Производство лекарственных средств. – 2014. – №2(3). – С.50-56.
6. Мурашкина И.А., Гордеева В.В., Горячкина Е.Г. Оптимизация технологии сухого экстракта побегов рододендрона золотистого // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №3. – С.100-102.
7. Сырчина А.И., Мурашкина И.А., Ушаков И.А. и др. Компонентный состав фенольных соединений *Rhododendron aureum* G. // Растительные ресурсы. – 2000. – Т. 36. Вып. 3. – С.52-55.

REFERENCES

1. Abaev Y.K. Handbook of the surgeon. Wounds and wound infection. – Rostov-on-Don: Fenix, 2006. – 427 p. (in Russian)
2. Mirovich V.M., Fedoseev A.P., Fedoseeva G.M., et al. Biological and pharmacological effects of infusions of the plants, representatives of *Rhododendrons* L. genus // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2003. – Vol. 40. №5. – P.69-71. (in Russian)
3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv 2014 / <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russian)
4. Gorshkov A.G., Murashkina I.A., Vereshhagin A.L., et al. The quantitative determination of biologically active components of plants *Rhododendron aureum* Georgi by HPLC // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2000. – Vol. 34. №12. – P.30-32. (in Russian)

5. Leonidov N.B., Voronina T.A., Skachilova S. Ya., et al. Pharmaceutical industry development and national security of Russia // Drug Development and Registration. – 2014. – №2 (3). – P.50-56. (in Russian)
6. Murashkina, I.A., Gordeeva V.V., Goryachkina E.G. Technology optimization of dry extract shoots of *Rhododendron aureum* G // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2013. – №3. – P.100-102. (in Russian)
7. Syrchyina A.I., Murashkina I.A., Ushakov I.A., et al. Component composition of phenol compounds of *Rhododendron aureum* Georgi // Rastitel'nye resursy. – 2000. – Vol. 36. I.3. – P.52-55. (in Russian)

Информация об авторах:

Цыренжапов Арсен Владимирович – к.м.н., младший научный сотрудник, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д.1, тел. 8 (3952) 290354, e-mail: arsen_21@mail.ru; Мурашкина Ирина Анатольевна – к.ф.н., доцент кафедры технологии лекарственных форм, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. 8 (3952) 243447; Минович Вера Михайловна – д.ф.н., заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники, 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 10, тел. 8 (3952) 24-34-47, e-mail: mirko02@yandex.ru; Гольдберг Олег Аронович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д.1, тел. 8 (3952) 290354; Васильев Игорь Борисович – к.ф.н., ассистент кафедры. 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. 8 (3952) 24-34-47.

Information About the Authors:

Tsyrenzhapov Arsen V. – Ph.D., Researcher, 1, B. Revolutsii, Irkutsk< Russia, tel. 8 (3952) 290354, e-mail: arsen_21@mail.ru; Murashkina Irina A. – PhD Pharmacy, Associate Professor of department Technology of drugs. 664003, 10, K. Marks str., Irkutsk, Russia, tel. 8 (3952) 243447; Mirovich Vera M. – Ph.D., Head of the Department of Pharmacognosy. 10, K. Marks str., Irkutsk, Russia, tel. 8 (3952) 24-34-47, e-mail: mirko02@yandex.ru; Goldberg Oleg A. – Ph.D., Researcher. 1, B. Revolutsii, Irkutsk< Russia, tel. 8 (3952) 290354; Vasilyev Igor B. – PhD Pharmacy, assistant professor of department Technology of drugs. 664003, 10, K. Marks str., Irkutsk, Russia, tel. 8 (3952) 243447.

© АЖУНОВА Т.А., ЛУБСАНДОРЖИЕВА П.-Н.Б. – 2015
УДК: 615.322

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ГЕМОСТАЗА, ВЫЗВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ

Татьяна Александровна Ажунова, Пунцык-Нима Базыровна Лубсандоржиева
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убутунов)

Резюме. 5-компонентное растительное средство, в состав которого входят экстракты сухие из листьев *Urtica dioica* L., травы *Polygonum aviculare* L., *Achillea millefolium* L., мелкоизмельченные порошки корневищ *Zingiber officinale* Roscoe и коры *Cinnamotum cassia* L. оказывает регулирующее влияние на основные звенья системы гемостаза: тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитическое при циклофосфановой интоксикации лабораторных животных; оказывает положительное влияние на клеточный гомеостаз периферической крови при повреждающем действии циклофосфана.

Ключевые слова: растительное средство, *Urtica dioica*, *Polygonum aviculare*, *Achillea millefolium*, *Zingiber officinale*, *Cinnamotum cassia*, циклофосфамид, гемостаз.

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF HERBAL REMEDY IN CYCLOPHOSPHAMIDE INDUCED HEMOSTASIS DAMAGE

T.A. Azhunova, P.B. Lubsandorzheeva
(Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia)

Summary. 5-component herbal remedy, consist of dry extracts from the leaves of *Urtica dioica* L., herb *Polygonum aviculare* L., *Achillea millefolium* L., crude powdered rhizome *Zingiber officinale* Roscoe and bark *Cinnamomum cassia* L. has a regulating effect on the basic elements of the system hemostasis: platelet, coagulation and fibrinolytic during cyclophosphamide induced toxicity of laboratory animals; positive effect on cellular homeostasis of peripheral blood in cyclophosphamide induced damage.

Key words: herbal remedy, *Urtica dioica*, *Polygonum aviculare*, *Achillea millefolium*, *Zingiber officinale*, *Cinnamomum cassia*, cyclophosphamide, hemostasis.

Применение химиотерапевтических препаратов и развитие злокачественных новообразований в организме сопровождается мембранотоксическим действием, связанным с интенсификацией процессов липопероксидации, генераций свободных радикалов [2,5]. Формирование свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов приводит к значительным нарушениям гемостатического потенциала, что проявляется токсическим повреждением тромбоцитов, снижением их способности к агрегации, резкому дефициту факторов свертывания крови, снижению концентрации фибриногена, повреждению сосудистых эндотелиальных клеток, снижению фибринолитической активности, уменьшению синтеза простагландинов, оказывающих антикоагулянтное действие, разрушению клеточных мембран и повышению их проницаемости, выходу факторов свертывания крови, подавлению деления и регенерации клеток (антифибротический эффект), развитию острого и подострого синдрома ДВС-синдрома [4].

На основании вышесказанного разработано растительное средство (условное название «Эритрофит»), в состав которого входят сухие экстракты из листьев *Urtica dioica* L., травы *Polygonum aviculare* L., *Achillea millefolium* L. и мелкоизмельченные порошки корней и корневищ *Zingiber officinalis* Roskol., коры *Cinnamomum cassia*.

Цель работы – установить возможность фармакологической коррекции растительным средством побочного действия циклофосфамида на систему гемостаза.

Материалы и методы

Растительное сырье и пряности приобретены в аптечной и торговой сети. Экстракты сухие из *U. dioica*, *P. aviculare*, *A. millefolium* получали последовательной экстракцией спиртом этиловым (80% и 40%) и водой горячей (100°C) для более полного извлечения биологически активных веществ. Экстракты смешивали с мелкоизмельченными порошками *Z. officinale* и *C. cassia* для получения средства «Эритрофит». Для опытов готовили отвар (1:10) «Эритрофита», который использовали в виде водной суспензии со шротом.

Эксперименты проведены на 45 крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 160-170 г. Животные находились в стандартных условиях содержания, на обычном виде животного рациона при свободном доступе к воде и пище. Эксперименты на животных осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Протокол Исследования согласован с этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 5 от 03.02.2009 г.).

Определение острой токсичности растительного средства «Эритрофит» проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [3].

Для моделирования цитостатической болезни у белых крыс использовали циклофосфамид, который непосредственно перед применением растворяли в физиологическом растворе и вводили лабораторным животным внутривенно в максимально переносимой дозе (МПД), равной 7 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней [3]. «Эритрофит» животным опытной группы вводили *per os* в форме водной суспензии в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг и объеме 10 мл/кг 1 раз в день в течение всего эксперимента. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. Исследования проводились через 10 суток от начала эксперимента.

Показатели периферической крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе «Абакус» со стандартными реактивами. Исследование системы гемостаза проводили с использованием набора высокостандартизованных реагентов, прошедших предварительное тестирование на эталонных образцах плазмы фирмы «Технология-стандарт». Влияние «Эритрофита» на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза оценивали по количеству тромбоцитов в периферической крови, агрегационной активности и адгезии тромбоцитов (Кушкин, 2012). Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), активированное время рекальцификации плазмы (АВР), протромбиновое (тромбопластиновое) время (ПТВ).

Перед проведением статистического анализа все исходные данные были проверены на нормальность и однородность с использованием метода Шапиро-Уилка. Для обработки результатов исследований использованы программы Statistica 6.0. Различия между экспериментальными группами по исследуемым параметрам считали значимыми при стандартном для медико-биологических экспериментов при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При введении циклофосфамида (контроль) содержание гемоглобина в крови снижается на 32%, эритроцитов – на 47%, на 22% уменьшается количество лейкоцитов по сравнению с показателями у крыс интактной группы (табл. 1).

Таблица 1

Влияние «Эритрофита» на показатели периферической крови на фоне введения циклофосфамида

Показатели	Группы животных		
	Интактная (n=10)	Контрольная (циклофосфамид + H ₂ O) (n=8)	Опытная (циклофосфамид + «Эритрофит») (n=8)
Гемоглобин, г/л	149,40±5,21	102,80 ± 9,93	136,00 ± 3,21*
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,91±0,17	3,75 ± 0,31	6,44 ± 0,17*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,00±0,30	6,30 ± 0,18	7,88 ± 0,20*
Гематокрит, %	35,56±0,71	20,64 ± 2,50	35,75 ± 1,50*
Лимфоциты, абс.	13,5±0,22	6,70 ± 0,30	9,50 ± 0,10*
Моноциты, абс.	1,00± 0,10	2,60± 0,20	0,90± 0,05*

Примечание: * здесь и далее разница значима при $p \leq 0,05$; n – количество животных в группе.

Курсовое ведение животным «Эритрофита» сопровождается предупреждением развития анемии и лейкопении: количество эритроцитов и лейкоцитов, содержание гемоглобина в крови повышается на 32%, лимфоцитов – на 41% по сравнению с данными в контроле, что очевидно связано с миграцией лимфоцитов из лимфоидных органов, как проявление компенсаторной реакции на миелосупрессию, вызванную введением цитостатика. Таким образом, «Эритрофит» оказывает заметное положительное влияние на клеточный гомеостаз периферической крови при повреждающем действии циклофосфамида.

Обнаружено значительное угнетение плазменно-коагуляционного звена гемостаза при введении циклофосфана (табл. 2), что доказывается значимым удлинением времени свертывания крови на 36%. При исследовании тромбоцитарного звена у крыс, получавших только циклофосфамид, показано, что количество тромбоцитов увеличивается на 28%, протромбиновое время возрастает на 43%, тромбиновое время – на 72%, АЧТВ – более чем в 2 раза, протромбиновый индекс снижается на 24%, что подтверждает нарушение как «внешнего», так и «внутреннего» пути активации свертывания крови.

Используя базисные показатели системы гемостаза,

исследовали влияние «Эритрофита» на состояние тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза и фибринолиза. Циклофосфамид оказывает непосредственное влияние на количественный дефект фибриногена, что подтверждается снижением содержания фибриногена на 46% по сравнению с данными у интактных крыс. Курсовое введение «Эритрофита» сопровождается снижением количества тромбоцитов на 25%, протромбинового времени – на 22%, тромбинового времени – на 33% и АЧТВ – на 24 %, содержание фибриногена возрастает на 50% по сравнению с показателями в контроле (табл. 2).

Влияние «Эритрофита» на показатели системы гемостаза у белых крыс на фоне введения циклофосфамида

Показатели	Группы животных		
	Интактная (n=6)	Контрольная (циклофосфамид + H ₂ O) (n=5)	Опытная (циклофосфамид + «Эритрофит») (n=6)
Время свертывания, мин	4,90±0,06	6,66± 0,33	5,65± 0,20
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	243,00±3,40	310,12 ± 15,11	233,20 ±10,15*
Протромбиновое время, с	18,20±0,10	26,20±1,10	20,45±1,70
Тромбиновое время, с	11,60±1,12	29,30±1,00	19,65±1,15*
Протромбиновый индекс, %	100,2±1,90	76,74±1,30	89,90±3,44*
Фибриноген, г/л	3,67±0,12	2,00±0,12	3,00±0,20*
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек	11,94±0,30	16,33±1,10	12,10± 1,11*
АЧТВ, с	17,11±0,91	36,55±2,10	28,00±1,10*

Таким образом, «Эритрофит» способствует сохранению сопряженности реакций между процессами свертывания крови и фибринолиза. Исследование влияния растительного

средства на конечную стадию свертывания крови – переход фибриногена в фибрин под действием тромбина показало замедление образования сгустка фибрина.

В целом, «Эритрофит» в экспериментально-терапевтической дозе оказывает экранирующее действие при циклофосфамидной интоксикации, нормализует сосудистотромбоцитарные механизмы, что проявляется в сохранности самих кровяных пластинок и их свойств, восстанавливает коагуляционные и фибринолитические свойства крови, уменьшает выраженность гематотоксического синдрома, что может быть основанием использования «Эритрофита» при нарушениях системы гемостаза, вызванных циклофосфамидом.

Таблица 2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушкин А.А. Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2012. – 720 с.
2. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А., Захаркин А.Г. Значение стабилизации процессов липопероксидации новым производным 3-оксипиридина этилметилгидроксипиридина гемсукцинатом в механизмах восстановления гемостатических нарушений, вызванных циклофосфаном // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №2. – С.102-106.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому)

му изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.

4. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.П. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии. // Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных: Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей) // XIV Российский конгресс «Человек и лекарство». – М., 2007. – С.135-137.

5. Griffiths H. Antioxidant and protein oxidation. // Free Rad. Res. – 2000. – Vol. 33. – P.47-58.

REFERENCES

1. Koshkin A.A. Clinical laboratory diagnostics. – Moscow, 2012. – 720 p. (in Russian)
2. Miculak N.I., Kinzirskaia U.A., Zaharkin A.G. The importance of process stabilization of lipid peroxidation with new derivative 3-oxypyridine of ethylmethylhydroxypyridine hemisuccinate in restoration mechanisms of hemostatic disorders caused by cyclophosphan. // Kubanskij Nauchnij Meditsinskij Vestnik. – 2009. – №2. – P.102-106. (in Russian)
3. Manual on experimental (preclinical) study of new

pharmacological substances. – Moscow, 2005. – 832 p. (in Russian)

4. Smirnova O.V., Madzhuga A.V., Nazarov A.P. Thrombotic complications and their prevention in oncology // New in drug treatment of cancer patients: Materials schools in oncology (cancer chemotherapy) // XIV Russian Congress "Man and medicine." – Moscow, 2007. – P.135-137. (in Russian)

5. Griffiths H. Antioxidant and protein oxidation. // Free Rad. Res. – 2000. – Vol. 33. – P.47-58.

Информация об авторах:

Ажунова Татьяна Александровна – д.б.н., в.н.с. лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6. ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, t.azhunova@mail.ru; Лубсандоржиева Пунцук-Нима Базыровна – к.ф.н., с.н.с. лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН.

Information About the Authors:

Azhunova T.A. – PhD, DSc, leading scientist Institute of General and Experimental Biology, SB RAS. Ulan-Ude, Sakhyanova str., 6. ph. 433713, t.azhunova@mail.ru; Lubsandorzhiyeva P.B. – PhD, senior scientific researcher, laboratory of medical and biological research.

«ТИРЕОТОН» КАК ФИТОКОРРЕКТОР ДИСФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Сергей Васильевич Лемза, Надежда Антоновна Хамаева,
Анюта Алексеевна Торопова, Евгений Васильевич Петров
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ,
директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции основного метаболизма и энергетического гомеостаза в различных органах и тканях. В настоящей работе представлены данные по влиянию растительного средства «Тиреотон» на показатели митохондриального дыхания при экспериментальном гипотиреозе. Эксперименты выполнены на 40 белых крысах линии *Wistar*. Определена активность показателей антиоксидантной системы глутатиона, каталазы, а также интенсивность скоростей дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях. Установлено, что фитосредство повышает содержание восстановленного глутатиона в 1,8 раза, а активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в среднем в 1,3 раза по сравнению с контролем. Кроме того, «Тиреотон» увеличивает сопряженность процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях головного мозга, что выражается в увеличении коэффициента дыхательного контроля и отношения АДФ/О в среднем в 1,6 раза по сравнению с данными животных контрольной группы. Таким образом, «Тиреотон» можно рассматривать как перспективный фитокорректор дисфункций митохондрий клеток головного мозга при гипотиреозе.

Ключевые слова: экспериментальный гипотиреоз, «Тиреотон», митохондрии мозга, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза.

«TIREOTON» AS A PHYTOCORRECTOR OF BRAIN CELL MITOCHONDRIAL DYSFUNCTIONS IN EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS

S.V. Lemza, N.A. Khamaeva, A.A. Toropova, E.V. Petrov
(Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, Ulan-Ude, Russia)

Summary. Thyroid hormones regulate basal metabolic rates and organism's energy homeostasis. The paper deals with the influence of phytotherapy «Tireoton» on mitochondrial respiration and parameters of the glutathione system. In total 40 albino *Wistar* rats of both sexes were taken into the experiments. Mitochondrial respiration rates of different metabolic states, glutathione peroxidase, glutathione reductase and catalase activities as well as the content of reduced glutathione were determined. It has been shown that the phytotherapy 1,8 increases the content of reduced glutathione and glutathione peroxidase and glutathione reductase activities 1,3 time increase compared to control. «Tireoton» also improves the coupling of mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation that resulted in 1,6-fold increase of the respiratory control ratio and ADP/O ratio compared to control values. Thus «Tireoton» may be considered as a promising phytocorrector of brain cell mitochondrial dysfunctions in experimental hypothyreosis.

Key words: experimental hypothyreosis, «Tireoton», brain mitochondria, reduced glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase.

Известно, что тиреоидные гормоны (ТГ) участвуют в регуляции основного метаболизма и энергетического гомеостаза в различных тканях организма. Наиболее ярко это проявляется у больных с гипо- и гипертиреозом и связывается с непосредственным влиянием ТГ на метаболически активные органы, такие как печень, сердце, скелетные мышцы, мозг и жировую ткань [10]. В этом отношении митохондрии как «энергетические станции» клетки и как органеллы, обладающие собственным геномом, следует рассматривать основной мишенью тиреоидных гормонов для осуществления их регулирующих функций. Известно, что главными регуляторами биогенеза митохондрий являются ТГ [11] и, что митохондрии, выделенные из крыс с гипертиреозом, значительно быстрее потребляют кислород, а из крыс с гипотиреозом значительно медленнее, чем митохондрии интактных животных [8,12]. При этом недостаток тиреоидных гормонов, кроме нарушения энергетического обмена, ведет к дисбалансу прооксидантно-антиоксидантной системы организма и усилению процессов перекисного окисления биомолекул, в частности липидов, формируя состояние окислительного стресса [2], который ведет к лавинообразному накоплению активных форм кислорода (АФК) и развитию дисфункции митохондрий.

Ранее в лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН было разработано комплексное растительное средство, условно названное «Тиреотон», состоящее из сухих экстрактов лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) – 50%, родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) – 25% и шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) – 25%, полученных путем трехкратной экстракции 40% спиртом этиловым, с последующей фильтрацией и вакуумной сушкой при температуре 50–60°C. Предварительные исследования показали, что указанное фитосредство обладает выраженной антиоксидантной актив-

ностью в условиях экспериментального гипотиреоза [5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния комплексного растительного средства «Тиреотон» на митохондриальное дыхание и биоэнергетику головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы

Исследования были выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной 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». 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).

Все животные были разделены на 5 групп по 8 животных в каждой: интактная (H₂O), контрольная (гипотиреоз + H₂O), опытная 1 (гипотиреоз+«Тиреотон»), опытная 2 (гипотиреоз+«Эндокриол»), опытная 3 (гипотиреоз+тетраидтиронин). Модель экспериментального гипотиреоза воспроизводили по методу Л.Г. Чуговой [6] путем ежедневного перорального введения мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 28 дней. Затем крысы опытной группы 1 получали внутрижелудочно водный раствор «Тиреотона» в дозе 50 мг/кг один раз утром в течение 21 дня, опытной группы 2 – «Эндокриол» в эквивалентной дозе. Крысам опытной группы 3 за 30 минут до забоя вводили тетраидтиронин (Т₄) в дозе 10 нг/кг массы тела внутривенно. Животные интактной и контрольной групп получали воду, очищенную в

эквивалентном количестве по аналогичной схеме. На 21 сутки от начала введения исследуемых средств крысы декапитировали с помощью гильотины под легким эфирным наркозом.

Митохондрии головного мозга выделяли по методу [13]. Функциональное состояние изолированных митохондрий оценивали полярографически («Эксперт-001 МТХ», Россия) по скорости потребления кислорода в разных метаболических состояниях по Б. Чансу. Скорость потребления кислорода рассчитывали до (V_{4_0}), во время (V_{3_1}) и после (V_{4_1}) цикла фосфорилирования добавленного АДФ (150 мкМ). В работе использовалась наиболее подходящая для изучения дыхания митохондрий головного мозга комбинация субстратов: глутамат (10 мМ); малат (2 мМ); пируват (2,5 мМ). Скорость дыхания митохондрий выражали в нанограмм-атом O_2 /мин/мг белка митохондрий. Об энергетическом статусе митохондрий судили по коэффициентам стимуляции дыхания $СД = V_{3_1}/V_{4_0}$ и дыхательного контроля $ДК = V_{3_1}/V_{4_1}$. Сопряженность окислительного фосфорилирования оценивали по отношению АДФ:О.

Активность каталазы определяли в гомогенате головного мозга крыс по методу [1], активность глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) и содержание восстановленного глутатиона (ВГ) – по методам описанным в [3,14,15].

Количественное содержание белка определяли методом Брэдфорда [7]. Обработку полярографических данных осуществляли с помощью программы Origin 8.5.

Предварительно все исходные данные были проверены на нормальность с использованием метода Шапиро-Уилка. В последующем их статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Biostat-2006» с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что на фоне развития гипотиреоза отмечается активация процессов свободнорадикального окисления биомолекул, нарушение проницаемости мембран, что приводит к дисфункции митохондрий и, прежде всего, к разобщению окислительного фосфорилирования.

Действительно, как следует из данных, представленных в таблице 1, наблюдается существенное угнетение показателей системы глутатиона (ВГ, ГП и ГР) и снижение активности каталазы. Так, содержание восстановленного глутатиона снизилось в контрольной группе животных в 1,8 раза, активность ГП, ГР и каталазы на 38, 26 и 65% соответственно по сравнению со значениями в интактной группе животных.

Таблица 1
Влияние «Тиреотона» на показатели системы глутатиона и активность каталазы при экспериментальном гипотиреозе

Группы животных (n=8)	ВГ, нмоль/мг белка	ГП, нмоль/мин/мг белка	ГР, нмоль/мин/мг белка	Каталаза, мкат/мг белка
Интактная (Н ₂ О)	44,77±2,35	194,47±10,21	259,18±13,02	4,73±0,25
Контрольная(ГТ+Н ₂ О)	24,73±1,30*	121,43±6,37*	190,61±13,40*	1,64±0,09*
Опытная 1 (ГТ+«Тиреотон»)	44,09±2,33 [†]	164,00±8,61 [†]	267,46±10,01 [†]	3,01±0,16 [†]
Опытная 2 (ГТ+«Эндокринол»)	38,18±2,01	155,11±8,14	245,07±12,86	2,33±0,12
Опытная 3 (ГТ+Т ₄)	44,59±2,34	248,73±13,06	498,78±26,13	3,70±0,19

Примечание. Здесь и далее: * - различия между интактной и контрольной группами; [†] - различия между контрольной и опытной группой. Различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,05$. ГТ – гипотиреоз.

На фоне введения исследуемого фитосредства содержание ВГ возросло в 1,8 раза, активности ГП и ГР повысились в среднем в 1,3 раза, каталазы – в 1,8 раза по сравнению с контролем. При этом следует отметить более выраженное

влияние «Тиреотона» на показатели антиоксидантной системы глутатиона по сравнению с препаратом сравнения «Эндокринолом». Таким образом, представленные в таблице 1 результаты подтверждают ранее сделанный нами вывод о выраженной антиоксидантной активности «Тиреотона», обусловленной наличием комплекса биологически активных веществ, таких как флавоноиды (кверцетин, кемпферол, рутин), фенолкарбоновые кислоты, сапонины, а также макро- и микроэлементов, таких как элементарный йод, магний, медь, селен, цинк, железо, алюминий, кремний, кобальт [5].

Введение гормона Т₄ за 30 минут до декапитации животных, как и ожидалось, привело к значительному повышению активности ГП, ГР и каталазы, которое в 1,5, 1,9 и 1,2 раза соответственно превосходило действие «Тиреотона». И, тем не менее, эти данные позволяют нам высказать предположение о гормоноподобном действии исследуемого средства «Тиреотон», вероятно, обусловленного наличием в *P. alba* Альбидина, обладающего тиреотропной активностью [4].

Установлено, что экспериментальный гипотиреоз вызывает снижение скорости потребления кислорода в состоянии покоя (V_{4_0}) и на стадии активного фосфорилирования (V_{3_1}) в 1,9 и 3,5 раза соответственно по сравнению с животными интактной группы (табл. 2). По-видимому, снижение данных

Таблица 2

Влияние «Тиреотона» на показатели митохондриального дыхания при экспериментальном гипотиреозе

Параметры дыхания митохондрий	Группы животных (n=8)				
	Интактная (Н ₂ О)	Контрольная (ГТ+Н ₂ О)	Опытная 1 (ГТ+«Тиреотон»)	Опытная 2 (ГТ+«Эндокринол»)	Опытная 3 (ГТ+Т ₄)
V_{4_0}	90,81±4,38	48,40±2,42*	61,92±3,37 [†]	93,25±5,98	104,07±6,87
V_{3_1}	438,81±21,11	125,03±5,88*	162,21±8,83 [†]	268,85±17,24	285,72±15,86
V_{4_1}	227,02±9,94	153,27±7,66*	124,78±7,85 [†]	157,50±10,10	188,20±12,42
СД	4,83±0,23	2,58±0,13*	2,62±0,14	2,88±0,15	2,75±0,18
ДК	1,93±0,09	0,82±0,04*	1,30±0,07 [†]	1,71±0,07	1,52±0,10
АДФ/О	3,68±0,18	2,22±0,11*	3,54±0,19 [†]	3,11±0,20	3,58±0,24

Примечание. Скорости дыхания выражены – нанограмм-атом O_2 /мин/мг белка митохондрий. ГТ – гипотиреоз.

показателей обусловлено нарушениями в работе электрон-транспортной цепи митохондрий. Действительно, известно, что при гипотиреозе формируется состояние окислительного стресса [2], при котором происходит накопление активных форм кислорода, инактивирующих мембраносвязанные и липидозависимые ферменты дыхательной цепи. Отмечается также снижение коэффициентов стимуляции дыхания и дыхательного контроля в 1,9 и 2,4 раза соответственно. Показатель сопряженности окислительного фосфорилирования АДФ/О снижался в 1,7 раза по сравнению с интактной группой животных.

На фоне введения «Тиреотона» наблюдается повышение скоростей дыхания в разных метаболических состояниях. Так, начальная скорость окисления и скорость окислительного фосфорилирования внесенного в систему АДФ повысились в 1,3 раза, а коэффициент ДК и АДФ/О – на 37% по сравнению с данными контрольной группы. Наблюдаемая интенсификация митохондриального дыхания, очевидно,

Таблица 1

обусловлена ингибированием процессов свободнорадикального окисления мембранных структур митохондрий, что ведет к восстановлению функционирования мембраносвязанных ферментов дыхательных комплексов. Аналогичный эффект наблюдался на фоне введения препарата сравнения «Эндокринол».

При введении животного гормона Т₄ скорость окисления субстратов (V_{4_0}) повышалась в 2,1 раза, а скорость фосфорилирования (V_{3_1}) в 2,3 раза по сравнению с контролем (табл. 2). В этом случае, вероятно, проявляется краткосрочный эффект гормона Т₄, который реализуется через связывание

диодтиронины (T₂) с 28 kDa c-Erb Aα1 белком внутренней мембраны митохондрий, стимулируя митохондриальное дыхание [9].

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что «Тиреотон» обладает выраженной антиоксидантной активностью, оказывающей благотворное влияние на функциональное состояние митохондрий при экспериментальном гипотиреозе. Наличие в нем альбумина, который проявляет тиреотропную активность, позволяет нам сделать вывод о гормоноподобном действии исследуемого фитосредства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсут-

ствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. 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: 25.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С.16-19.
2. Крюк Ю.Я., Махнева А.В., Золотухин С.Е. и др. Особенности проявления оксидативного стресса при гипотиреозе разной степени тяжести в эксперименте // Патология. – 2011. – Т. 8. №2. – С.62-65.
3. Методы биохимических исследований: липидный и энергетический обмен / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л., 1982. – 272 с.
4. Тиреотропное вещество альбумин – ключ к созданию лекарств для лечения заболеваний щитовидной железы нового поколения <http://russianstartuprating.ru/startup/view/8c728927e5b061ee0b36aaf31bfb7e950119ab6a/>.
5. Хамаева Н.А., Лемза С.В., Торопова А.А. и др. Влияние растительного средства «Тиреотон» на энергетический метаболизм головного мозга при экспериментальном гипотиреозе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №4. – С.100-102.
6. Чугунова Л.Г., Рябков А.Н., Савилов К.В. Способ моделирования гипотиреоза // Патент 2165648 Российская Федерация. МПК G 09 B 23128, A 61 K 31/4164. – Рязанский государственный медицинский университет. – №97120428/14. – 2001.
7. 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.
8. Hoch F.L. Lipids and thyroid hormones // Progress in Lipid Research. – 1988. – Vol. 27. – P.199-270.

REFERENCES

1. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., et al. The method for catalase activity determination // Laboratornoe delo. – 1988. – №1. – P.16-19. (in Russian)
2. Kryuk Yu.Ya., Makhneva A.V., Zolotukhin S.E., et al. Special features of oxidative stress manifestation in experimental hypothyreosis of different severity // Patologiya. – 2011. – Vol. 8. №2. – P.62-65. (in Russian)
3. Methods of biochemical researches: lipid and energy metabolism / Ed. M.I. Prokhorova. – Leningrad, 1982. – 272 p. (in Russian)
4. Thyreotropic compound albinin – a key to the development of new drugs for thyroid disease treatment <http://russianstartuprating.ru/startup/view/8c728927e5b061ee0b36aaf31bfb7e950119ab6a/>. (in Russian)
5. Khamaeva N.A., Lemza S.V., Toropova A.A., et al. The influence of phytotherapy «Tireoton» on the brain energy metabolism in the experimental hypothyreosis // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2014. – №4. – P.100-102. (in Russian)
6. Chugunova L.G., Ryabkov A.N., Savilov K.V. The method for modeling hypothyreosis // Patent 2165648, Russian Federation. IPC G 09 B 23128, A 61 K 31/4164. – Ryazan State Medical University. – №97120428/14. – 2001. (in Russian)
7. 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.
8. Hoch F.L. Lipids and thyroid hormones // Progress in Lipid Research. – 1988. – Vol. 27. – P.199-270.

9. Katyare S.S., Rajan R.R. Influence of thyroid hormone treatment on the respiratory activity of cerebral mitochondria from hypothyroid rats. A critical re-assessment // Experimental Neurology – 2005. – Vol. 195. – P.416-422.
10. Lopez M., Alvarez C.V., Nogueiras R., et al. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level // Trends in Molecular Medicine. – 2013. – Vol. 19. №7. – P.418-427.
11. Mutvei A., Husman B., Andersson GēN B.D. Thyroid hormone and not growth hormone is the principal regulator of mammalian mitochondrial biogenesis // Acta Endocrinologica. – 1989. – Vol. 121. – P.223-228.
12. Nobes C.D., Brown G.C., Olive P.N., et al. Non-ohmic proton conductance of the mitochondrial inner membrane in hepatocytes // Journal of Biological Chemistry. – 1990. – Vol. 265. – P.12903-12909.
13. Panov A., Dikalov S., Shalbuyeva N., et al. Species- and tissue-specific relationships between mitochondrial permeability transition and generation of ROS in brain and liver mitochondria of rats and mice // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P.708-718.
14. Pinto R.E., Bartley W. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathioneoxidation in rat liver homogenates // Biochemistry journal. – 1969. – P.109-115.
15. Shaik I.H., Mehvar R. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples // Anal Bioanal Chem. – 2006. – Vol. 385. №1. – P.105-113.

Информация об авторах:

Лемза Сергей Васильевич – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; Хамаева Надежда Антоновна – аспирант лаборатории экспериментальной

фармакологии ИОЭБ СО РАН; Торопова Анюта Алексеевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Петров Евгений Васильевич – к.ф.н., старший научный сотрудник ОБАВ ИОЭБ СО РАН.

Information About the Authors:

Lemza Sergey Vasilyevich – PhD, senior researcher, Laboratory of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, 670047, Ulan-Ude, Sakhyanovoy str. 6, ph. (3012) 433713; Khamaeva Nadezhda Antonovna – postgraduate student, Laboratory of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS; Toropova Anyuta Alexeevna – PhD, scientific researcher, laboratory of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, e-mail: anyuta-tor@mail.ru; Petrov Evgeny Vasilyevich – PhD, senior researcher, Laboratory of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS.

© ЗЫКОВА И.Д., НАЙМУШИНА Л.В., ГАСАНОВ Р.З. – 2015
УДК 615.322:547.913

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЦВЕТКОВ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО СИБИРСКОГО РЕГИОНА И РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Ирина Дементьевна Зыкова¹, Лилия Викторовна Наймушина¹, Расул Закирович Гасанов²

(¹Сибирский федеральный университет, Красноярск, ректор – акад. РАН, д.б.н., проф. Е.А. Ваганов, кафедра химии, зав. – д.х.н., проф. А.Г. Аншиц; кафедра технологии и организации общественного питания, зав. – д.п.н., проф. Т.Л. Камоза; ²Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского научного центра РАН, директор – член-корр. РАН, д.б.н., проф. М.-Р.Д. Магомедов)

Резюме. Методом хромато-масс-спектрометрии исследован компонентный состав эфирного масла цветков лабазника вязолистного из Сибири и Республики Дагестан. Сравнительный анализ показал, что качественный состав масла практически не зависит от климатических условий и географии произрастания растения. Выявлено, что состав масел исследуемой части растения представлен в основном кислородсодержащими соединениями и углеводородами. Отмечено повышенное содержание кислородсодержащих соединений в составе эфирного масла цветков лабазника вязолистного из Республики Дагестан. Доминирующим компонентом обоих образцов масла является хамазулен.

Ключевые слова: *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim, цветки, эфирное масло, компонентный состав, хромато-масс-спектрометрия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM FLOWERS OF FILIPENDULA ULMARIA L. OF SIBERIAN REGION AND REPUBLIC OF DAGESTAN

I.D. Zykova¹, L.V. Naimuschina¹, R.Z. Gasanov²

(¹Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia; ²Caspian institute of biological resources, Makhachkala, Republic of Dagestan)

Summary. By the method of chromatography-mass-spectrometry the component composition of essential oil of flowers of *Filipendula Ulmaria* from Siberia and the Republic of Dagestan has been investigated. The comparative analysis showed that the qualitative composition of the oil is almost not dependent on geography and climate of plant growth. Revealed that the composition of the oils of studied plants was represented mainly by oxygen-containing compounds and hydrocarbons. Noted the high content of oxygen-containing compounds in the essential oil of flower of *Filipendula Ulmaria* from Dagestan Republic. The dominant component of the both samples of oil is chamazulene.

Key words: *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim, flowers, essential oil, component composition, chromatography-mass-spectrometry.

Цветки лабазника вязолистного (*Filipendula Ulmaria* (L) Maxim) издавна используются в народной медицине многих стран мира. В Российской Федерации и странах Западной Европы настои и отвары на их основе применяют как общеукрепляющее, диуретическое, противогеморройное, антиспастическое и вяжущее средство; в Белоруссии – при злокачественных опухолях и экземе. Отвар оказывает противовоспалительное, противоязвенное, седативное действие, повышает детоксикационную функцию печени, ускоряет регенерацию кожи и тканей желудка [7]. Спиртовый экстракт из цветков *Fulmaria* обладает угнетающими ЦНС свойствами, снижает сосудистую проницаемость, оказывает предупреждающее действие в отношении образования экспериментальных эрозий и язв желудка [1,5]. Предполагается, что все вышеуказанные свойства обусловлены действием флавоноидов, содержащихся в цветках *F. ulmaria* [6].

Есть мнение, что и эфирное масло цветков лабазника вязолистного содержит биологически активные вещества, определяющие фармакологическую активность растения. Однако существует множество исследований, указывающих на то, что климатические условия и география произрастания какого-либо эфирноносителя могут существенно влиять на компонентную вариативность эфирного масла и соответственно изменять его фармакологическое действие. В связи

с этим представляет интерес изучение состава химических соединений эфирного масла цветков *F. ulmaria*, произрастающей в различных климатических зонах.

Целью данной работы является сравнительное исследование компонентного состава эфирного масла цветков лабазника вязолистного, произрастающего в Сибирском регионе и Республике Дагестан, методом хромато-масс-спектрометрии.

Материалы и методы

В работе использовали цветки *Fulmaria*, собранные в фазу цветения растения в Березовском районе Красноярского края, и цветки *Fulmaria*, собранные в фазу цветения растения в окрестностях Гунибской экспериментальной базы (1650–2000 м над уровнем моря) Дагестанского научного центра РАН. Сырьё сушили воздушно-теньевым способом.

Эфирное масло исследуемых образцов получали из воздушно-сухого сырья методом гидродистилляции в течение не менее 10 ч. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Agilent Technologies 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975 С в качестве детектора. Колонка кварцевая HP-5 (сополимер 5%-дифенил – 95%-диметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм.

Температура испарителя 280°C, температура источника ионов 173°C, газ-носитель – гелий, 1 мл/мин. Температура колонки: 50°C (2 мин.), программируемый нагрев 50-270°C со скоростью 4°C в мин., изотермический режим при 270°C в течение 10 мин.

Содержание отдельных компонентов оценивали по площадям пиков, а их идентификацию производили на основе сравнения линейных индексов удерживания и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений с использованием библиотеки масс-спектров Wiley275 (275 тыс. масс-спектров) [9], а также атласа масс-спектров и линейных индексов удерживания [8]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания идентификация считалась окончательной.

Результаты и обсуждение

Исследуемые образцы эфирных масел представляют собой легко подвижные не смешивающиеся с водой жидкости синего цвета. Синяя окраска масла обусловлена, как извест-

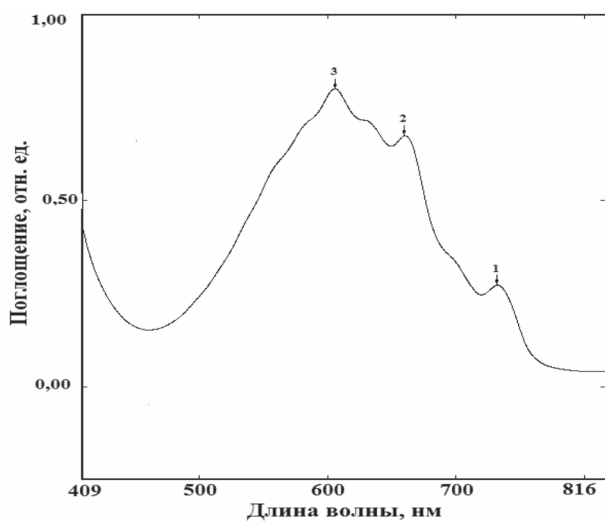


Рис. 1. Электронный спектр поглощения в видимой области спектра эфирного масла в гексане: 1 – 732 нм; 2 – 660 нм; 3 – 605 нм.

но, присутствием хамазулена, который не содержится как таковой в растении, а образуется в результате высокотемпературной обработки растительного материала в результате ряда процессов дегидратации-декарбоксилирования проазуленовых соединений. Действительно, в электронных спектрах поглощения имеются характерные для хамазулена полосы поглощения при 732, 660 и 605 нм (рис. 1) [4].

Ввиду малого количества полученных масел не представилось возможным измерить их плотность и показатель преломления.

Согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа состав эфирного масла цветков *F. ulmaria* представлен в основном кислородсодержащими соединениями

и углеводородами. Так, в эфирном масле цветков *F. ulmaria* Красноярского края содержится более 60 компонентов, 47 из которых с содержанием каждого более 0,1% и составляющих 84% от суммы всех компонентов, нами идентифицированы (табл. 1). Основные компоненты масла из цветков *F. ulmaria* Красноярского края – хамазулен (13,4%) и тетракозан (7,8%).

В составе эфирного масла цветков *F. ulmaria* Дагестана идентифицировано 43 компонента, составляющих 88,4% от суммы всех компонентов масла. Основные компоненты хамазулен (16,1%) и трикозан (13,4%). Затрудняет идентификацию наличие большого числа компонентов с близкими значениями индексов удерживания и низким содержанием (менее 0,1%).

Анализ данных, приведенных в таблице 1, показывает, что природно-климатические условия произрастания растения не сказываются существенным образом на составе эфирных масел: все основные компоненты, выявленные при хромато-масс-спектрометрическом анализе в эфирном масле цветков *F. ulmaria* Красноярского края, обнаружены в эфирном масле цветков *F. ulmaria* из Дагестана. Это может свидетельствовать о генетически закрепленном у растения свойстве синтезировать эфирные масла определенного качественного состава. Что касается количественного содержания, то в эфирном масле цветков *F. ulmaria* из Республики Дагестан (самого южного субъекта Российской Федерации) отмечено повышенное содержание кислородсодержащих соединений.

Согласно литературным данным [2,3], основные компоненты эфирного масла *F. ulmaria* (надземной части и соцветий) – салициловый альдегид и метилсалицилат, причем содержание последнего в эфирном масле соцветий может составлять порядка 28-30%. Наше исследование показало, что при разделении соцветий лабазника на цветки и побеги, в эфирном масле цветков резко снижается содержание метилсалицилата (до 0,2%). Последующее изучение состава эфирного масла побегов растения, очевидно, разрешит вопросы, связанные с накоплением и количественным перераспределением компонентов масла внутри соцветия.

Обращает на себя внимание достаточно высокое (по сравнению с другими компонентами) содержание хамазулена в обоих образцах исследуемых масел. Таким образом, можно предположить, что эфирное масло из цветков лабазника вязолистного, независимо от места произрастания растения, будет обладать противовоспалительным эффектом: усиливать регенеративные процессы, ослаблять аллергические реакции, ведь именно эти свойства присущи хамазулену, компоненту, доминирующему в составе масла.

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: 30.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барнаулов О.Д., Кумков А.В., Халикова Н.А. и др. Химический состав и первичные оценки фармакологических свойств препаратов из цветков *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim // Растительные ресурсы. – 1977. – Т. XIII. Вып. 4. – С.661-668.
2. Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирных масел дикорастущих лекарственных растений флоры Сибири: монография. – Красноярск: Сиб. федер. ун-т, 2014. – 216 с.
3. Зыкова И.Д., Ефремов А.А. К вопросу перспективности эфирного масла *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim как источника метилсалицилата // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №2. – С.101-102.
4. Коновалов Д.А. Природные азулены // Растительные ресурсы. – 1995. – Т. 31. Вып. 1. – С.101-132.
5. Махлаюк В. П. Лекарственные растения в народной медицине. – М.: Нива России, 1992. – 478 с.
6. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д., Туманов Е.В. Антиоксидантная активность флавоноидов из цветков *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5. №1. – С.841-843.
7. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения. Семейства Carthofoliaceae -Plantaginaceae. – Л., 1990. – 328 с.
8. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Наука, 2008. – 969 с.
9. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data; Wiley. –London: Interscience, 1989. – 563 p.

Таблица 1

Компонентный состав эфирного масла цветков *F. ulmaria*
из разных мест произрастания

Линейный индекс удерживания	Компонент*	Содержание, % от цельного масла	
		Красноярский край	Республика Дагестан
Углеводороды			
1730	хамазулен	13,4	16,1
2100	генийкозан	7,5	2,1
2200	докозан	0,3	0,5
2300	трикозан	3,8	13,4
2400	тетракозан	7,8	2,0
2700	гептадекан	1,6	1,8
2800	октакозан	1,0	2,4
2900	нонадекан	0,5	0,6
ВСЕГО		35,9	38,9
Сесквитерпены			
1422	кариофиллен	1,0	0,6
1432	селина-4(15)-диен	1,3	0,8
1436	α -транс-бергамотен	–	0,5
1437	селина-4(15),7(11)-диен	0,7	–
1452	α -гимачален	0,7	–
1463	9-эпи-изокариофиллен	1,3	–
1465	цис-муурола-4(14)5-диен	0,7	–
1476	транс-кадина-1(6),4-диен	2,0	–
1480	γ -мууролон	0,4	–
1510	(E,E)- α -фарнезен	–	1,4
1527	δ -кадинен	–	1,6
1739	минтсульфид	1,0	0,8
ВСЕГО		9,1	5,7
Кислородсодержащие соединения			
958	бензальдегид	2,5	0,2
1041	салициловый альдегид	1,1	–
1193	метилсалицилат	0,3	0,2
1423	линалилбутаноат	0,4	–
1443	2-фенилбутаноат	0,3	–
1492	нерилизобутаноат	2,1	–
1514	ионол	0,5	–
1531	изошиобунон	1,5	–
1553	элеомол	–	0,4
1565	E-неролидол	–	1,8
1566	додекановая кислота	–	0,8
1580	спатуленол	–	1,7
1586	кариофиллен оксид	–	1,6
1587	6(5-4)абео-кариофилл-8(13)-ен-5-аль	–	0,4
1605	копаборнеол	1,3	1,2
1606	ледол	0,4	–
1613	тетрадеканаль	–	1,7
1625	10-эпи- γ -эвдесмол	–	4,8
1631	эремолигенол	4,2	–
1632	1-эпи-кубенол	0,7	0,6
1633	γ -эвдесмол	1,0	1,0
1644	τ -мууролол	2,3	2,2
1649	δ -кадиол	0,7	0,7
1651	β -эвдесмол	1,3	1,4
1658	α -кадиол	3,0	3,0
1662	(3Z)-кариофилла-3,8(13)-диен-5 α -ол	0,8	0,8
1671	ди-эпокси- δ -кадинен	1,7	1,4
1688	α -бисаболол	1,8	2,5
1712	пентадеканаль	0,5	0,6
1766	тетрадекановая кислота	1,0	1,4
1802	3 β -ацетокси-муурола-4,9-диен	0,5	0,4
1817	гексадеканаль	0,3	0,5
1846	гексагидрофарнезилацетон	1,0	1,0
1869	ди-изобутилфталат	0,8	2,0
1908	кариолан-1,9 β -диол-моноацетат	0,6	0,6
1965	пальмитиновая кислота	3,5	5,0
2113	фитол	2,4	3,3
ВСЕГО		38,5	46,1

Примечание. В таблице приведены названия компонентов эфирного масла только цветков, но не соцветий (цветки + побеги, на которых они расположены). Прочерк означает содержание компонента менее 0,1%.

REFERENCES

1. Barnaulov O.D., Kumkov A.V., Halikova N.A., et al. A chemical composition and primary estimates of pharmacological properties of preparations from flowers of *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim // Rastitelnyie resursy. – 1977. – Vol. XIII. Is. 4. – P.661-668. (in Russian)
2. Zykova I.D., Efremov A.A. Component composition of essential oils of wild-growing herbs of flora of Siberia: monograph. – Krasnoyarsk: SFU, 2014. – 216 p. (in Russian)
3. Zykova I.D., Efremov A.A. To a question of prospects of Maxim *Filipendula Ulmaria* (L) essential oil as methyl salicylate source // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2012. – №2. – P.101-102. (in Russian)
4. Konovalov D.A. Natural azulenes // Rastitelnyie resursy. – 1995. – Vol. 31. №1. – P.101-132. (in Russian)
5. Makhlayuk V.P. Herbs in traditional medicine. – Moscow: Field of Russia, 1992. – 478 p. (in Russian)
6. Pospelova M. L., Barnaulov O. D., Tumanov E.V. Antioxidant activity of flavonoids from flowers *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim // Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. – 2005. – Vol. 5. №1. – P.841-843. (in Russian)
7. Vegetable resources of the USSR: Floral plants. Caprifoliaceae families - Plantaginaceae. – Leningrad, 1990. – 328 p. (in Russian)
8. Tkachev A.V. Study plant volatiles. – Novosibirsk: Nauka, 2008. – 969 p. (in Russian)
9. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data; Wiley. –London: Interscience, 1989. – 563 p.

Информация об авторах:

Зыкова Ирина Дементьевна – к.т.н., доцент, доцент кафедры, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, д. 26, ИФП СФУ, кафедра химии, тел. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Наймушина Лилия Викторовна – к.х.н., доцент, доцент кафедры технологии и организации общественного питания; Гасанов Расул Закирович – м.н.с. лаборатории ЭБОРИБР Прикаспийского института биологических ресурсов Дагестанского научного центра РАН.

Information About the Authors:

Zykova Irina Dementiyevna – PhD, assistant professor, associate professor, 660074, Russia, Krasnoyarsk, Kirenskogo st., 26, Department of Chemistry, tel. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Naimushina Lilia Viktorovna – PhD, assistant professor, associate professor of department of technology and catering; Hasanov Rasul Zakirovich – junior researcher of Laboratory EBORIBR Caspian Institute of Biological Resources of Dagestan Scientific Center, Russian Academy of Sciences.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КОРЫ *POPULUS TREMULA L.*

Альберт Михайлович Мартынов¹, Елена Владимировна Чупарина²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. – д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская; ²Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН, директор – чл.-корр. РАН В.С. Шацкий)

Резюме. Изучены фенольные соединения и элементный состав коры осины (*Populus tremula L.*) методом ВЭЖХ идентифицированы: гликозид – салицин; фенолкарбоновые кислоты: галловая, цикориевая, неохлорогеновая, коричная; флавоноиды: гесперидин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид, рутин, дигидрокверцетин, кверцетин; а также эпикатехин, эпигаллокатехингаллат, установлено их количественное соотношение. Преобладающими являются салицин, коричная кислота, рутин и гиперозид. Методом рентгенофлуоресцентного анализа определено содержание 22 элементов: Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr, Ba и Pb.

Ключевые слова: *Populus tremula L.*, фенольные соединения, рентгенофлуоресцентный анализ.

EXAMINATION OF PHENOL COMPOUNDS AND ELEMENT COMPOSITION OF COMMON ASPEN BARK (*POPULUS TREMULA L.*)

A.M. Martynov¹, E.V. Chuparina²

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia; ²Vinogradov Institute of Geochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia)

Summary. The phenol compounds and element composition of common aspen bark have been studied. The following compounds were identified by HPLC method, such as: glycoside – salicin, phenol carbonic acids: gallic, chicoric, neochlorogenic and cinnamic acid; flavonoids: hesperidin, hyperoside, luteolin-7-glucoside, rutin, dihydroquercetin, quercetin, as well as epicatechin and epigallocatechin gallate. Their quantitative proportions were ascertained. Salicin, cinnamic acid, rutin and hyperoside are abundant. X-ray fluorescence spectrometry was applied to determine the contents of twenty two elements: Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr, Ba and Pb.

Key words: common aspen, phenol compounds, x-ray fluorescence analysis.

Растения являются одним из богатейших источников получения новых лекарственных средств. Осина обыкновенная широко распространена на территории РФ и с языческих времен используется населением в лечебных целях [4,7]. Кора осины издавна применяется в народной медицине для лечения многих заболеваний. В виде настоя ее рекомендуют при ревматизме и подагре, а также при инфекционных заболеваниях в качестве жаропонижающего. Отвар и настойку применяют при простатите, а также в комплексной терапии аденомы предстательной железы (ДОПЖ) в сочетании с медикаментозными препаратами [3].

Широкое использование растительного объекта в народной медицине и отсутствие научно-разработанных лекарственных препаратов послужило основанием для изучения его химического состава.

Цель работы: исследование фенольных соединений и элементного состава коры осины (*Populus tremula L.*).

Материалы и методы

Объектом исследования служила кора осины обыкновенной – *Populus tremula L.*, семейства ивовых (*Salicaceae*), заготовленная в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области.

Качественными реакциями в растительном объекте обнаружены флавоноиды и фенольные кислоты. Состав этой группы соединений изучался с использованием химических и физико-химических методов (БХ, ТСХ, ВЭЖХ и УФ-спектроскопия) [1,2].

Детально качественный состав фенольных соединений исследовали на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы “GILSON”, модель 305 (Франция) с последующей компьютерной обработкой результатов с помощью программы “MultiChrom for Windows”. В качестве неподвижной фазы была использована металлическая колонка 4,6x250 мм Kromasil C18 с размером частиц сорбента 5 мкм, подвижной фазой служила система: метанол-вода-фосфорная кислота концентрированная, в соотношении 400:600:5. Анализ выполняли при комнатной температуре со скоростью подачи элюента 0,8 мл/мин. Продолжительность анализа составляла 70 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора “GILSON” UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм.

Для исследования растительное сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. В колбу объемом 250 мл помещали 5,0 г сырья, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спиртовой смеси в колбе. Смесь охлаждали, фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл. Объем извлечения доводили до метки 70% спиртом этиловым, перемешивали и фильтровали (получили исследуемый раствор). Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения фенолкарбоновых кислот, флавоноидов и кумаринов в 70% спирте этиловом. Для хроматографирования использовали по 50 мкл исследуемого раствора и растворов сравнения. Идентификация разделяемых веществ проводилась путем сопоставления времени удерживания компонентов смеси со временами удерживания стандартных образцов. Количественное определение идентифицированных веществ в исследуемом образце проводили по площадям пиков методом внутренней нормализации.

Элементный состав коры определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА), достоинствами которого являются надежность результатов, экспрессность и многоэлементность. Кроме того, пробоподготовка образцов к РФА сводится лишь к механическому воздействию на исследуемый материал (измельчение, прессование), исключая химическое или температурное воздействие на пробу. Поэтому исключены потери элементов при вскрытии или загрязнение материала реактивами, а данные о составе образцов имеют минимальные погрешности [5,8].

В соответствии с методикой РФА были приготовлены излучатели растительного материала: из навески 0,5 г измельченного образца прессовалась таблетка на подложке из борной кислоты.

Аналитические линии элементов Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Br, Rb, Sr, Zr Ba и Pb измеряли на рентгеновском спектрометре S4 Pioneer (Bruker, Германия). Рентгеновская трубка с родиевым анодом работала при напряжении 30 и 50 кВ и различной силе тока, в зависимости от определяемого элемента [8]. Для каждого элемента были подобраны условия измерения (время набора импульсов, кристалл-анализатор, тип регистрирующего устройства). Градуировочная зависимость строилась по образцам срав-

нения: зерен пшеницы СБМП-02 (ГСО 3171-85), клубней картофеля СМБК-02 (ГСО 3169-85), листа березы ЛБ-1 (ГСО 8923-2007), луговой травосмеси Тр-1 (ГСО 8922-2007), элоиды канадской ЕК-1 (ГСО 8921-2007), а также, веток и листьев тополя (GBW 07603, GBW 07604), листьев чая (GBW 07605).

Воспроизводимость измерения интенсивностей линий элементов характеризовалась погрешностями 1-10%. Пределы обнаружения рассчитывались по 3 σ -критерию с учетом погрешности измерения фона рядом с линией [6]. Их значения составили, %: Na (0,003), Mg (0,001), Al (0,002), Si (0,003), P (0,002), S (0,002), K (0,002), Cl (0,004), Ca (0,001), Ti (0,0004), Cr (0,0003), Mn (0,0005), Fe (0,001), Ni (0,0002), Cu (0,0002), Zn (0,0003), Br (0,0003), Rb (0,0003), Sr (0,0003), Ba (0,0004), Zr (0,0002) и Pb (0,0003). Правильность методики контролировали с помощью стандартных образцов (СО): китайского СО веток кустарника (GBW 07602) и ГСО злаковой травосмеси СБМТ-02 (ГСО 3170-85).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований в коре *P. tremula* идентифицировано 13 соединений фенольной группы: гликозид – салицин; флавоноиды – гесперидин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид, рутин, дигидрокверцетин, кверцетин, а также эпикатехин, эпигаллокатехингаллат; фенолкарбоновые кислоты – галловая, цикориевая, неохлорогеновая, коричная (табл. 1). Методом внутренней нормализации

Фенольные соединения коры осины

Соединение	Время удерживания, мин.	Площадь пика, mV*сек	Содержание в смеси, %
Галловая кислота	3,207	4086,17	3,49
Эпигаллокатехингаллат	3,651	2001,52	1,71
Салицин	4,008	24627,60	21,02
Цикориевая кислота	5,741	4881,42	4,17
Неохлорогеновая кислота	9,56	4078,68	3,48
Эпикатехин	12,07	3344,67	2,85
Гесперидин	14,39	4860,97	4,15
Гиперозид	16,34	7779,82	6,64
Лютеолин-7-гликозид	21,27	2174,54	1,86
Коричная кислота	23,4	6202,08	5,29
Рутин	27,57	7913,91	6,75
Дигидрокверцетин	35,57	3759,27	3,21
Кверцетин	67,19	5177,08	4,42

установлено, что преобладающим среди группы фенольных соединений является салицин, из группы флавоноидов доминируют рутин и гиперозид, а из фенолкарбоновых кислот – галловая кислота. Гликозид салицин обладает жаропонижающим, обезболивающим, противовоспалительным свойством; эпигаллокатехингаллат, эпикатехин и другие природ-

ные соединения оказывают антиоксидантное действие, снижая содержание свободных радикалов в организме.

Методом рентгенофлуоресцентного анализа в изучаемом объекте установлено содержание 22 элементов.

Таблица 2

Элементный состав коры осины обыкновенной

Элемент	Содержание, %	Элемент	Содержание, мкг/г
Натрий (Na)	0,014±0,002	Титан (Ti)	15±4
Магний (Mg)	0,131±0,004	Хром (Cr)	< 3
Алюминий (Al)	0,035±0,003	Никель (Ni)	3,5±0,5
Кремний (Si)	0,067±0,006	Медь (Cu)	8,1±0,6
Фосфор (P)	0,113±0,002	Цинк (Zn)	106±5
Сера (S)	0,072±0,002	Бром (Br)	< 3
Хлор (Cl)	0,011±0,002	Рубидий (Rb)	12,4±1,5
Калий (K)	0,675±0,016	Стронций (Sr)	180±10
Кальций (Ca)	3,38±0,02	Цирконий (Zr)	3,5±1,2
Марганец (Mn)	0,013±0,002	Барий (Ba)	254±20
Железо (Fe)	0,067±0,007	Свинец (Pb)	< 3

определений приведены в таблице 2.

В испытуемых образцах обнаружено значительное содержание кальция, калия, фосфора, магния, относящихся к жизненно важным элементам. Кальций участвует в формировании костной ткани, в процессах свертывания крови, сокращении скелетных и гладких мышц, передаче нервных импульсов. Фосфор входит в состав аденозинтрифосфорной кислоты и является составной частью фосфолипидов, которые играют важную роль в организме человека, выступая главным структурным компонентом клеточных мембран. Калий поддерживает мембранный потенциал нейронов и миоцитов, он необходим для нормальной деятельности миокарда. Магний является кофактором многих ферментных реакций, принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения.

Таблица 1

Исследуемый объект представляет несомненный интерес для углубленного изучения его фармакологических свойств с целью создания новых лекарственных растительных средств поливалентного действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 21.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е.Е. Сироткиной. – Томск: ТГУ, 1987. – 184 с.
2. Государственная фармакопея СССР.– Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. – М.: Медицина, 2005. – 520 с.
4. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений. – Пер. с немец. – М.: Мир, 1998. – 467 с.
5. Ревенко А.Г. Рентгенофлуоресцентный анализ природ-

ных материалов. – Новосибирск: Наука, 1994. – 264 с.

6. Смагунова А.Н., Козлов В.А. Примеры применения математической теории эксперимента в рентгенофлуоресцентном анализе. – Иркутск. Изд. ИГУ, 1990. – 230 с.

7. Флора Сибири. Salicaceae, Amaranthaceae / Сост. М.Н. Ломоносова, Н.М. Большаков, И.М. Красноборов и др. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд.-ние, 1992. – Т. 5. – 312 с.

8. Чупарина Е.В., Мартынов А.М. Применение неструктурного РФА для определения элементного состава лекарственных растений // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т. 66. №4. – С.399-405.

REFERENCES

1. Extraction and analysis of biologically active substances / Ed. E. Sirotkina. – Tomsk: TGU, 1987. – 185 p. (in Russian)
2. USSR State Pharmacopoeia. – Is. 2. General methods of analysis. – 11 ed. – Moscow: Meditsina, 1989. – 336 p. (in Russian)
3. Nikonov G.K., Manuilov B.M. Foundations of modern herbal medicine. – Moscow: Meditsina, 2005. – 520 p. (in Russian)
4. Palov M. Encyclopedia of Medicinal Plants. Translation

from German. – Moscow: Mir, 1998. – 467 p. (in Russian)

5. Revenko A.G. X-ray fluorescence analysis of natural materials. – Novosibirsk: Nauka, 1994. – 264 p. (in Russian)

6. Smagunova A.N., Kozlov V.A. Examples of applications of the mathematical theory of experiment in X-ray fluorescence analysis. – Irkutsk: IGU, 1990. – 230 p. (in Russian)

7. Flora of Siberia. Salicaceae, Amaranthaceae / Comp. M.N. Lomonosova, N.M. Bolshakov, I.M. Krasnoborov, et al. –

Novosibirsk: Nauka, Siberian Branch, 1992. – Vol. 5 – 312 p. (in Russian)
8. Chuparina E.V., Martynov A.M. Application of non-destructive x-ray fluorescence analysis to determine element composition of medicinal plants // Zhurnal analiticheskoy khimii. – 2011. – Vol. 66. №4. – P.389-395. (in Russian)

Информация об авторах:

Мартынов Альберт Михайлович – к.ф.н., доцент кафедры, 664079, г. Иркутск, м/р-н Юбилейный, 100. ГБОУ ДПО ИГМАПО, тел. (3952) 465386; e-mail: martinov_irk@mail.ru; Чупарина Елена Владимировна – к.х.н., старший научный сотрудник Лаборатории спектральных методов анализа, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1А, ФГБУН ИГХ СО РАН, тел. (3952) 429579; e-mail: lchup@igc.irk.ru.

Information About the Authors:

Martynov Albert Mikhaylovich – PhD, Associate Professor, 664079, Russia, Irkutsk, Yubileiny District, 100. Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Department of Pharmacy, ph. (3952) 465386; e-mail: martinov_irk@mail.ru; Chuparina Elena Vladimirovna – PhD, senior researcher; 664033, Russia, Irkutsk, Favorsky Str., 1A, Vinogradov Geochemistry Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; ph. (3952) 429579; e-mail: lchup@igc.irk.ru.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КАЛИНИНА Э.Н., ЕМЕЛЬЯНОВА А.Н., КИЖЛО Л.Б., ЧУПРОВА Г.А., НАХАПЕТЯН Н.А. – 2015
УДК 616.9-22.7:616.3-05

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ КИШЕЧНОГО ИЕРСИНИОЗА

Эльвира Николаевна Калинина¹, Альвина Николаевна Емельянова¹, Людмила Борисовна Кижло¹,
Галина Александровна Чупрова¹, Нарине Арамовна Нахапетян²

(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)

Резюме. Кишечный иерсиниоз – инфекционное заболевание, вызываемое патогенными для человека *Yersinia enterocolitica*, с фекально-оральным механизмом передачи относится к широко распространенным в мире острым кишечным заболеваниям. Характеризуется полиморфизмом клинических проявлений: интоксикацией, лихорадкой, поражением желудочно-кишечного тракта, кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов, обладает склонностью к обострениям, рецидивам и хронизации процесса. Выявление, диагностика и лечение иерсиниозов, безусловно, является серьезной проблемой, прежде всего, для врачей-инфекционистов, эпидемиологов, бактериологов. Однако полиморфизм клинической симптоматики, нередко стертая картина начальных проявлений, сходство клиники с другими заболеваниями кишечника (воспалительной, инфекционной, опухолевой природы), вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, преимущественная спорадичность возникновения болезни, возможность хронизации приводят к тому, что, будучи изначально инфекционным, кишечный иерсиниоз остается нераспознанным, скрываясь под маской различных заболеваний органов пищеварения, опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани, нервной системы, кожи и др. Это должно быть хорошо известно терапевтам, гастроэнтерологам, еще и потому, что врачи именно этих профессий осуществляют первичный медицинский осмотр и должны иметь настороженность в отношении данного заболевания. В статье представлены особенности клинического течения кишечного иерсиниоза. Приводится описание клинического случая, сложность ранней постановки правильного диагноза, этапность дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: кишечный иерсиниоз, диагноз, клиническое течение, клинический случай, дифференциальный диагноз.

CLINICAL FOLLOW-UP OF THE FEATURES OF CLINICAL COURSE OF INTESTINAL YERSINIOSIS

E.N. Kalinina¹, A.N. Emelyanova¹, L.B. Kizhlo¹, G.A. Chuprova¹, N.A. Nakhatakyan²

(¹Chita State Medical Academy; ²Zabaykalski Territory Clinical Infectious Hospital, Chita, Russia)

Summary. Intestinal yersiniosis is an infectious disease caused by a human pathogenic *Yersinia enterocolitica* with fecal-oral mechanism of transmission. It is widespread in the world of acute intestinal diseases and characterized by polymorphism of clinical manifestations: intoxication, fever, involvement of gastro-intestinal tract, skin, musculoskeletal and other organs. It has a propensity to relapse, recurrence and chronicity of the process. Detection, diagnosis and treatment of yersiniosis, of course, is a serious problem primarily for physicians, infectious disease specialists, epidemiologists, microbiologists. However, the polymorphism of clinical symptoms is often the erased picture of initial manifestations, the similarity of the clinical picture with other bowel diseases (inflammatory, infectious, neoplastic nature), involvement in the pathological process of many organs and systems, the sporadic predominant onset, the possibility of chronicity leads to the fact, that originally being infectious, intestinal yersiniosis remains unrecognized, hiding under the guise of various diseases of the digestive system, musculoskeletal system, connective tissue, nervous system, skin and others. This should be well known to physicians, gastroenterologists, because namely the doctors in these professions perform an initial medical examination and must have suspicions about this disease. The article is devoted to the feature of clinical course of intestinal yersiniosis. The description of clinical case, complexity of making early diagnosis, stages of differential diagnostics is given in the article.

Key words: intestinal yersiniosis, early diagnosis, clinical course, clinical case, differential diagnostics.

Актуальность изучения кишечного иерсиниоза обусловлена повсеместным распространением возбудителя, сохраняющейся высокой заболеваемостью. Многообразие клинических проявлений, отсутствие четких патогномоничных признаков определяют трудности в дифференциальной диагностике и ранней постановке диагноза. Помимо полиморфизма клинических проявлений, как любое инфекционное заболевание кишечный иерсиниоз может протекать не только классически, но и иметь особенности течения, что также затрудняет этап ранней диагностики [1-3].

Опираясь на собственный опыт, в качестве иллюстрации приводим случай клинического наблюдения с описанием дифференциально-диагностических критериев и тактики, определяющей позицию врача – от синдромов к нозологической форме [4-7].

Больной О., 28 лет, служащий, заболел 24.11. Жалобы на повышение температуры тела до 37,8°C, с ознобом, головную боль, слабость, першение в ротоглотке, заложенность носа. Appetit ухудшился к вечеру. Стул 1 раз, оформленный, нормальной окраски. Самостоятельно не лечился, за медицинской помощью не обращался. Чувствовал себя удовлетворительно, при сохраняющихся катаральных проявлениях, субфебрильной лихорадке, продолжал работать. 31.11. потемнела моча, появилась иктеричность склер, выросла слабость. Обратился за медицинской помощью, госпитализирован с диагнозом «Вирусный гепатит А желтушная форма период разгара средней степени тяжести». При осмотре в приемном отделении состояния средней тяжести, температура тела 37,2°C. Кожа, видимые слизистые желтушные, сыпи нет. Лицо гиперемировано. В ротоглотке – умеренная гиперемия без четкой границы, язык обложен белым налетом у корня. Пульс 82 в 1 мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 113/70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Над легкими перкуторный звук легочный, дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Верхняя граница печени на уровне V ребра, нижний край печени пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, поверхность гладкая, эластичная.

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что больной 24 ноября выезжал в область по работе, питался в придорожных кафе, контактов с больными желтухой не имел, никаких инъекций за последние 6 месяцев не получал, операциям не подвергался. Питается в основном дома, но обедает в различных кафе. Отмечает факт постоянного употребления некипяченой воды. Все члены семьи здоровы.

Однако, в истории болезни больного О. есть предпосылки, позволяющие диагноз вирусного гепатита А поставить под сомнение. Больной заметил желтуху кожных покровов, видимых слизистых и потемнение мочи в тот день, когда температура тела сохранялась на субфебрильных цифрах, а самочувствие его оставалось плохим, выросла слабость. При вирусном гепатите А, в подавляющем большинстве случаев, с появлением желтухи температура тела нормализуется, самочувствие заметно улучшается.

Учитывая, отсутствие четкого продромального периода, полиморфизм клинической картины в период разгара вирусного гепатита А, больной, помимо обследования на вирусные гепатиты, обследован на кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез.

Если предпринять попытку найти на данном этапе обследования больного О. какие-либо изолированные симптомы, которые однозначно свидетельствовали в пользу кишечного иерсиниоза (заключительного диагноза), то она неизбежно закончилась бы неудачей. Хорошо известно, что вирусный гепатит обычно начинается постепенно, исподволь, а продолжительность продромального периода составляет, как правило 3-7 дней при вирусном гепатите А, 7-14 дней – при вирусном гепатите В. Постепенное начало заболевания, катаральные проявления в течение 7 дней (гриппоподобный вариант продромального периода) у больного О. свидетельствуют в пользу вирусного гепатита, что и определило диагноз, выставленный на догоспитальном этапе, – вирусный гепатит А. Считается также, что для вирусного гепатита в продромальном периоде повышение температуры тела больных держится обычно на субфебрильном уровне. Этот факт также указывает в пользу диагноза вирусный гепатит. Данные

эпидемиологического анамнеза: молодой человек, возраст больного – 28 лет, факт употребления не кипяченой воды, отсутствие парентеральных вмешательств в течение 6 месяцев, также в пользу выставленного диагноза – вирусный гепатит А. Развернутый анализ крови на 9-й день болезни: л – 7,15·10⁹/л; с 55%, лимф. 34%, мон. 4%, СОЭ 2 мм/ч, (на 19-й и на 30-й день показатели примерно в тех же пределах) также можно рассматривать в пользу вирусного гепатита А, так как отсутствует лейкоцитоз и ускорение СОЭ – проявления бактериальной инфекции. Изменений в общем анализе мочи не отмечалось, кроме нарастания уровня билирубина от 9 до 17 мкмоль/л, подтверждающий синдром желтухи. Развитие паренхиматозной желтухи подтверждается изменениями в сыворотке крови: общий билирубин 161,9 мкмоль/л, прямой билирубин 85,4 мкмоль/л (9-й день болезни). Интенсивность желтухи нарастала (10-й, 11-й день болезни) 190,9 мкмоль/л, прямой билирубин 96,8 мкмоль/л, появился синдром холестаза (кожный зуд, увеличение показателей ЩФ до 718,0 ед/л, при норме 306,0 ед/л, β липопротеидов до 85 ед, при норме 35-55 ед). Отмечался выраженный синдром цитолиза АЛТ 611,8 ед/л, АСТ 290,0 ед/л, коэффициент де Ритиса меньше 1 (9-й день болезни). Данные синдромы и их проявления также свидетельствовали в пользу вирусного гепатита А.

Дальнейшее течение заболевания у больного О. вызывало сомнения в том, что он переносит желтушную форму вирусного гепатита А. В маркерограмме (метод ИФА) выделен маркер анти HBs+, при отрицательных маркерах HBsAg, анти ВГА Ig M, анти ВГС Ig M, анти ВГС IgG. Это можно трактовать как поствакцинальный иммунитет против вирусного гепатита В и отсутствие данных за вирусный гепатит А. В клинической картине также появились новые клинические синдромы, укладывающиеся в клинику кишечного иерсиниоза. На фоне сохраняющейся субфебрильной лихорадки, при нарастании интенсивности желтухи на 11-й день болезни появился на коже сгибов рук и ног – необильная мелкоточечная сыпь, эфимерная (то появляется, то исчезает). Появились боли в лучезапястных, локтевых суставах, проходящие самостоятельно. На 13-й день болезни появился жидкий стул до 3-4 раз в сутки без патологических примесей, урчание по ходу кишечника, при пальпации живот урчит в правой подвздошной области, умеренно болезненный в эпигастриальной области.

С 21-го дня стала угасать желтуха, купировались проявления интоксикации, катаральный синдром, исчезла сыпь, артралгии, наметилась тенденция к уменьшению активности трансаминаз.

Комплекс анамнестических, клинических и лабораторных данных, полученных при обследовании больного О., позволил с большей степенью достоверности выставить диагноз – генерализованная форма кишечного иерсиниоза, смешанный вариант. Специфические методы обследования лишь подтвердили установленный диагноз: на 20-й день болезни титры антител в РНГА с иерсиниозным диагностикумом серологической группы О₃ титр 1: 320; на 27-й день в РНГА с иерсиниозным диагностикумом серологической группы О₃ титр 1: 80.

Таким образом, приведенный случай свидетельствует о сложности диагностики кишечного иерсиниоза. Появление достаточного веса для этого заболевания синдромов: мелкоточечная сыпь, артралгии, диарея, что и послужило поводом для обследования на кишечный иерсиниоз. Приведенное наблюдение убедительно показывает о необходимости обследования на кишечный иерсиниоз всех больных с полиморфизмом клинических проявлений и желтухой на фоне лихорадки.

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: 18.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П. и др. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1991. – 336 с.
2. Емельянова А.Н., Кижло Л.Б. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском крае // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №5. – С.103-105.
3. Емельянова А.Н., Кижло Л.Б., Чарторижский Н.Н. и др. Случай висцеральной формы Эпштейн-Барр вирусной инфекции у подростка // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29. №1. – С.57-61.
4. Учайкин В.Ф., Гордец А.В., Бениова С.Н. Иерсиниозы у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 144 с.
5. Шувалова Е.П. Ошибки в диагностике инфекционных болезней. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 264 с.
6. Ющенко Г.В. Современное состояние проблемы иерсиниозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – №6. – С.9-11.
7. Юшук Н.Д., Кареткина Г.Н., Проскурина Л.Н. и др. О клинике, патогенезе и лечении иерсиниоза // Клиническая медицина. – 1989. – №5. – С.91-97.

REFERENCES

1. Zubik T.M., Ivanov K.S., Kazancev A.P., et al. Differential diagnosis of infectious diseases: guide for physicians. – Leningrad: Meditsina, 1991. – 336 p. (in Russian)
2. Emelyanova A.N., Kizhlo L.B. Clinical and epidemiological features of Ixodes tick-borne borreliosis in Zabaikalsky Krai // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2012. – №5. – P.103-105. (in Russian)
3. Emelyanova A.N., Kizhlo L.B., Chartorizhskaya N.N., et al. A case of visceral forms of Epstein-Barr virus infection in adolescent // Siberian medical journal (Tomsk) – 2014. – Vol. 29. №1. – P.57-61. (in Russian)
4. Uchaikin V.F., Gordets A.V., Beniova S.N. Yersiniosis in children – Moscow: GEOTAR-Media, 2005. – 144 p. (in Russian)
5. Shuvalova E.P. Errors in the diagnosis of infectious diseases. – 4th ed., revised and added. – Moscow: Medicine, 2001. – 264 p. (in Russian)
6. Yushchenko G.V. The Modern state of yersiniosis problem // Epidemiologiya i infekzionnie bolezni. – 1998. – №6. – P.9-11. (in Russian)
7. Yushchuk N.D., Karetkina G.N., Proskurina L.N., et al. Clinic, pathogenesis and treatment of yersiniosis // Klinicheskaya Meditsina. – 1989. – №5. – P.91-97. (in Russian)

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; Кижло Людмила Борисовна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Чупрова Галина Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Нахапетян Нарине Арамовна – врач-инфекционист, заведующий гепатологическим отделением.

Information About the Authors:

Kalinina Elvira Nikolayevna – associate Professor of the Department of infectious diseases and epidemiology, MD, PhD, Russia, 672000, Chita, Gorkogo Str., 39-a, e-mail: kalinina.elvira@inbox.ru; Emelyanova Alvina Nikolayevna – associate Professor, the head of the Department of infectious diseases and epidemiology, MD, PhD; Kizhlo Lyudmila Borisovna – associate Professor of the Department of infectious diseases and epidemiology, MD, PhD; Chuprova Galina Alexandrovna – assistant of the Department of infectious diseases and epidemiology, MD, PhD; Nakhapetyan Narine Aramovna – head of the Department of Hepatology.

© ГУС А.И., СЕМЕНДЯЕВ А.А., СТУПИН Д.А., БАЧУРИНА С.М., ЧЕРЕПАНОВА М.А. – 2015

УДК: 616.147.16-08

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАЗВИТИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

Александр Иосифович Гус¹, Андрей Александрович Семендяев², Дмитрий Андреевич Ступин²,
Светлана Михайловна Бачурина³, Мария Андреевна Черепанова¹

(¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, директор – д.м.н., проф., акад. РАН Г.Т. Сухих; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Представлены результаты оценки роли перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 26 больных женщин с варикозной болезнью вен малого таза. Делается вывод об участии перекисного окисления липидов в механизмах развития варикозной болезни вен малого таза у женщин.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен малого таза у женщин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

THE VALUE OF LIPID PEROXIDATION IN THE DEVELOPMENT OF VARICOSE VEINS OF SMALL PELVIS IN WOMEN

A.J. Guss¹, A.A. Semendyaev², D.A. Stupin², S.M. Bachurina³, M.A. Cherepanova¹

(¹Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow; ²Irkutsk State Medical University; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The results of the evaluation of the role of lipid peroxidation and antioxidant defense in 26 female patients with varicose veins of the pelvis. The conclusion about the participation of lipid peroxidation in the mechanisms of the development of varicose veins of small pelvis in women.

Key words: varicose veins of small pelvis in women, lipid peroxidation, antioxidant protection.

В последнее десятилетие проблема варикозной болезни вен малого таза (ВБВМТ), приобретает особую актуальность, что обусловлено высокой частотой ее распространения, имеющейся у 10-25% женщин репродуктивного возраста, и вы-

званными этим заболеванием осложнениями – хронической тазовой болью, нарушением генеративной функции, психоэмоциональными расстройствами и социальной дезадаптацией [1,2,5].

Течение ВБВМТ носит хронический характер и при отсутствии адекватного лечения прогрессирует [3]. Это обусловлено существующим многообразием повреждающих факторов, воздействующих на венозную стенку, что вызывает проблему в подборе этиотропного лечения [7].

Консервативное лечение ВБВМТ длительное по времени используется комплекс лечебно-профилактических мероприятий, исключающий значительные физические нагрузки и длительное пребывание тела человека в вертикальном положении, выполняются лечебно-физкультурные упражнения, учитывающие особенности кровотока из нижних конечностей и малого таза по типу «мышечного насоса», применяется ношение лечебных компрессионных классов, осуществляется прием лекарственных венотропных (флебодия, диосмин 600, детралекс, гинкор форте, троксевазин, гливенол, венорутон и др.), антиагрегантных и иммунокорректирующих средств.

Несмотря на существующее обилие флеботонизирующих препаратов, как правило, все они носят узконаправленный спектр воздействия на венозную стенку и в основном используются на начальных стадиях заболевания.

При выраженных формах (II-III стадии) флебэктазии малого таза используются различные виды хирургической коррекции: резекция яичниковых вен лапаротомным или лапароскопическим доступом, чрезбедренная эндovasкулярная окклюзия гонадных вен спиралями, рентгеноэндovasкулярная эмболизация вен жидкими склерозантами. Предлагаются и оригинальные способы хирургического лечения ВБВМТ путем использования для облитерации яичниковых вен пенной формы флосклерозанта под лапароскопическим контролем [9].

Однако, все предлагаемые хирургические способы лечения ВБВМТ не приводят к долговременной ремиссии заболевания. Уже через некоторое время после их выполнения начинают проявляться симптомы варикозной болезни вен малого таза, в виде восстановления флебэктазии в оперированных сосудах и развития регургитации (обратного тока) по ним венозной крови, что приводит к рецидивированию заболевания [6].

Контроль эффективности проведенных лечебных (консервативных или хирургических) мероприятий только на основании купирования клинических симптомов не дает объективных представлений о полноценности восстановительного лечения ВБВМТ.

Поэтому, существует необходимость в выявлении маркеров функционального состояния сосудистой стенки и предикторов рецидива варикозной болезни вен малого таза, что может способствовать разработке новых методов профилактики и лечения тазового венозного флебостаза [8].

В физиологических условиях, в процессе приспособления к циркулирующему объему кровообращения вена расходует примерно в 2 раза больше кислорода, чем артерия. При варикозной трансформации вен имеет место снижение потребления венами кислорода в 3 раза, а глюкозы – в 2 раза, по сравнению с нормальными венозными сосудами [8].

Исходя из этого, наше внимание привлечено мало освещенный в литературе вопрос о состоянии системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ВБВМТ. Процессы ПОЛ происходят в организме постоянно и имеют большое значение для жизнедеятельности организма. Процессы ПОЛ носят физиологический характер, но при избыточном образовании и нарушении процессов утилизации свободнорадикальных форм кислорода происходит каскад реакций, ведущих к гибели клетки [4].

При механическом повреждении (растяжении) венозной стенки происходит образование трех высокоактивных продуктов, которые оказывают повреждающее действие на клетку: гидроксильный радикал (ОН \cdot), супероксидный анион-радикал (O $_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H $_2$ O $_2$).

Активность ферментных систем ответственных и инактивацию активных форм кислорода определяет повреждающее действие компонентов ПОЛ на клетку. Такими

ферментами являются: супероксиддисмутаза (СОД), катазаза (КАТ), глутатионпероксидаза (ГП).

Активность СОД, КАТ и ГП защищает клетки от действия (O $_2^{\cdot-}$) и H $_2$ O $_2$. Будучи антиоксидантами, они регулируют процессы свободнорадикального окисления. СОД катализирует реакцию превращения супероксида в H $_2$ O $_2$. Оксид азота (NO) и СОД конкурируют за супероксид-анион. Взаимодействие NO с супероксид-анион радикалом (O $_2^{\cdot-}$) ведет к образованию пероксинитрита (ONOO $^-$), который является очень токсичным для клетки метаболитом и его продукта распада – гидроксильного радикала (ОН \cdot). В норме образуется малое количество пероксинитрита и эндогенная СОД удаляет супероксидный анион (O $_2^{\cdot-}$). Так как скорость взаимодействия СОД и O $_2^{\cdot-}$ выше, чем NO и O $_2^{\cdot-}$. Однако, за счет избыточного образования O $_2^{\cdot-}$, в случаях варикозной трансформации вен, СОД не может инактивировать весь O $_2^{\cdot-}$, ввиду чего происходит его реагирование с NO и образуется пероксинитрит.

Компонентом антиоксидантной системы является активность глутатиона. Система глутатиона нейтрализует перекиси липидов и поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы белков. Активность ГП в 1000 раз выше по сравнению с КАТ при реакции с H $_2$ O $_2$. В связи с чем, антиоксидантная активность ГП считается основной в защите клеток от H $_2$ O $_2$. Активность ГП регулируется образующимися в реакциях липопероксидами. Накапливающийся окисленный глутатион, снижает уровень НАДФ-Н, а также восстановленного глутатиона GSH.

Цель работы: оценка роли систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в развитии ВБВМТ у женщин.

Материалы и методы

Нами было проведено определение продуктов ПОЛ (гидроперекиси липидов – ГПЛ, диеновые конъюгаты – ДК и малоновый диальдегид – МД) и активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) в упакованных эритроцитах пациенток без ВБВМТ (10 человек) и больных с ВБВМТ II-III степени (26 пациенток). По возрастным параметрам, акушерско-гинекологическому анамнезу в обеих исследуемых группах женщин имелся паритет.

Все участники исследования выразили письменное добровольное информированное согласие на участие в нём. Строго соблюдались принципы медицинской этики при проведении исследования.

Выборки проверялись на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистические данные представлялись в виде средних (M) и стандартных отклонений (SD). Для оценки значимости различий в группах использовались непараметрические критерии. Связи признаков исследовались с использованием корреляционного анализа (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные в работе данные по оценке активности реакций ПОЛ свидетельствовали об односторонности изменений изученных параметров. Интенсивность процессов ПОЛ при выраженном варикозном изменении венозных сосудов превышает таковую у здоровых женщин (табл. 1).

Таблица 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах здоровых женщин и у больных с варикозной болезнью вен малого таза II-III степени (M \pm SD)

Продукты ПОЛ	Контроль (n=10)	ВБВМТ II-III степени (n=26)	p
Гидроперекиси липидов (отн.ед.)	5,61 \pm 0,27	6,47 \pm 0,35	p < 0,05
Диеновые конъюгаты (отн.ед.)	1,93 \pm 0,09	2,48 \pm 0,1	p < 0,05
Малоновый диальдегид (мкмоль/мл)	2,85 \pm 0,14	3,56 \pm 0,17	p < 0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий в группах сравнения.

Выявленные изменения можно прокомментировать так, что в результате повышения уровней ГПЛ, ДК и МД происходит задержка деления ядер клеток венозных сосудов, при-

Состояние активности глутатионовой редокс-системы в эритроцитах здоровых женщин и у больных с варикозной болезнью вен малого таза II-III степени (M±SD)

Показатели	Контроль (n=10)	ВБВМТ II-III степени (n=26)	p
Глутатионпероксидаза (мкмоль GSH/г Нв)	34,83±1,21	45,66±2,14	p<0,01
Глутатионредуктаза (мкмоль/мл)	4,32±0,23	3,57±0,09	p<0,05
Глутатион-s-трансфераза (ммоль/г Нв)	5,96±0,30	3,13±0,12	p<0,01
Восстановленный глутатион (ммоль/мл)	1,70±0,12	2,15±0,08	p<0,05
Глутатионпероксидаза / восстановленный глутатион	18,33±3,31	21,23±1,22	p<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий в группах сравнения.

водящая к замедлению их пролиферации, а накопление продуктов ПОЛ приводит к некротической гибели клеток эндотелия и индуцирует вторичные сосудистые повреждения.

В физиологических условиях активность ПОЛ регулируется антиоксидантной системой. При патологических состояниях равновесие системы ПОЛ-АОС нарушается. Это может происходить при увеличении образования свободных радикалов или при снижении активности компонентов АОС. Как правило, преобладает избыточное образование свободных кислородных радикалов.

Определенная разнонаправленность была обнаружена при определении активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах (глутатионпероксидаза – ГП, глутатионредуктаза – ГР, глутатион-s-трансфераза – GST, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза/восстановленный глутатион) (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что интенсивность реакций катализируемых глутатионпероксидазой у больных с варикозной болезнью вен малого таза II-III степени статистически значимо возросла, тогда как активность глутатионредуктазы и глутатион-s-трансферазы снижалась. Указанные изменения можно объяснить интенсификацией активности ГП, которая приводила к накоплению окисленной формы глутатиона (GSSG) и истощению глутатионредуктазы (ГР), катализировавшей восстановление GSSG до восстановленного глутатиона (GSH). На снижение резервов антиоксидантной защиты при ВБВМТ II-III степени указывало и снижение уровня глутатион-s-трансферазы.

Таблица 3
Изменение активности каталазы и СОД у больных с ВБВМТ II-III степени (M±SD)

Показатели	Контроль (n=10)	ВБВМТ II-III степени (n=26)	p
Каталаза (мкмоль/мл)	42,15±2,41	40,27±2,06	p>0,05
Супероксиддисмутаза (усл. ед)	83,13±3,84	65,76±3,69	p<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий в группах сравнения.

Антиоксидантная функция ГП и глутатион-s-трансферазы заключается в предупреждении прогрессирования перекисидации и появлении ее вторичных продуктов за счет восста-

новления гидропероксидов, продуктов перекисидации свободных нуклеотидов и ДНК.

У больных с ВБВМТ II-III степени происходит значительное повышение потребления супероксиддисмутазы (СОД) и умеренное каталазы (табл. 3).

Полученные изменения свидетельствуют о значительном напряжении в системе АОЗ организма при ВБВМТ. Для определения зависимости показателей ПОЛ от активности антиоксидантных ферментов был применен корреляционный анализ (табл. 4).

Анализ корреляционных взаимоотношений позволил выявить выраженное напряжение в работе прооксидантного и антиоксидантного баланса при ВБВМТ, что отражалось в увеличении в 1,8 раза количества корреляций по отношению к уровню здоровых при практически сохраненном балансе между прямыми и обратными зависимостями 51,4% и 48,6% соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важном значении окислительного стресса в патогенезе

Таблица 4
Результаты корреляционного анализа между показателями ПОЛ и активности ферментов АОС у здоровых женщин и больных с ВБВМТ II-III степени

Контроль (n=10); при r>0,27-p<0,05										
	ГПЛ	ДК	МДА	ГП	КАТ	ГР	СОД	GST	GSH	
ГПЛ	1,00									
ДК		1,00								
МДА			1,00							
ГП				1,00						
КАТ					1,00					
ГР	-0,24					1,00				
СОД							1,00			
GST		-0,27	-0,29		-0,30			1,00		
GSH	-0,28			-0,33		-0,32			1,00	
ВБВМТ (n=27); при r>0,24-p<0,05										
	ГПЛ	ДК	МДА	ГП	КАТ	ГР	СОД	GST	GSH	
ГПЛ	1,00									
ДК		1,00								
МДА			0,33	1,00						
ГП	-0,45	-0,41		1,00						
КАТ					0,27	1,00				
ГР	-0,23		-0,39				1,00			
СОД	-0,26				0,27			1,00		
GST		-0,23	-0,22	0,24	0,24		0,34		1,00	
GSH				-0,59	-0,28	0,41		0,36		1,00

варикозной болезни вен малого таза у женщин, заключающегося в значительном увеличении продуктов ПОЛ и истощении резервов антиоксидантной защиты.

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: 23.02.2015г.

ЛИТЕРАТУРА

- Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7. №6. – С.74-77.
- Гаврилов С.Г. Диагностика и лечение варикозной болезни вен таза: Автореф. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 47 с.
- Гус А.И., Хамошина М.Б., Черепанова М.А. и др. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин. – Новосибирск, 2014. – 135 с.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенинников А.С. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 152 с.
- Мозес В.Г. Критерии диагностики варикозного расширения вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2006. – №6. – С.59-61.
- Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. – Ростов-на-Дону, 2000. – 163 с.
- Семендяев А.А., Бачурина С.М., Бочков В.В. Эндотелиальные стимулы развития варикозной болезни вен малого таза // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С.503-504.
- Черепанова М.А. Диагностика и лечение варикозной

болезни вен малого таза у женщин: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.

9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткина М.И. Основы клинической флебологии. – М.: Медицина, 2005. – 311 с.

REFERENCES

1. Artymuk N.V. Varicose veins of the pelvic organs in women // Rossijskij Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2007. – Vol. 7. №6. – P.74-77. (in Russian)
2. Gavrilov S.G. Diagnostics and treatment of varicose disease of pelvic veins: Thesis DSc in Medicine. – Moscow, 2008. – 47 p. (in Russian)
3. Gus A.I., Hamoshina M.B., Cherepanov M.A., et al. Diagnosis and treatment of varicose veins of small pelvis in women. – Novosibirsk, 2014. – 135 p. (in Russian)
4. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S. Endothelial dysfunction and ways of its correction in obliterating atherosclerosis. – Moscow: GEOTAR-Media, 2014. – 152 p. (in Russian)
5. Mozes V.G. Criteria for the diagnosis of varicose veins in the pelvic women into the mainstream age and biological periods of life // Khirurgia. Zurnal imeni N.I. Pirogova. – 2006. – №6. – P.59-61. (in Russian)
6. Rimashevskiy N.V., Markina V.V., Volkov A.E., et al. Varicose disease and recurring phlebitis of pelvis minor in women. – Rostov-on-Don, 2000. – 163 p. (in Russian)
7. Semendyaev A.A., Bachurina S.M., Bochkov V.V. Endothelial incentives for the development of varicose veins of the pelvic // Mother and Child: Materials XI All-Russian Scientific Forum. – Moscow, 2010. – P.503-504. (in Russian)
8. Cherepanova M.A. Diagnosis and treatment of varicose veins of the pelvic organs in women: Thesis PhD in Medicine. – Moscow, 2011. – 22 p. (in Russian)
9. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Litkina M.I. Basics of clinical phlebology. – Moscow: Meditsina, 2005. – 311 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Гус Александр Иосифович – д.м.н., профессор, заведующий отделением функциональных методов исследования, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.; Семдяев Андрей Александрович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии, 660022, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; Бачурина Светлана Михайловна – д.м.н., ассистент кафедры семейной медицины, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; Черепанова Мария Андреевна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6, e-mail: avchere2@mts.ru; Ступин Дмитрий Андреевич – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии.

Information About the Authors:

Gus Aleksandr Iosifovich – MD, PhD, DSc, professor, the head of Department of functional methods of research of Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 117997, Russia, Moscow, Akademik Oparin str., 4; Semendyaev Andrey A. – MD, PhD, DSc, Professor of the department of obstetrics and gynecology with the course of lectures on children and adolescent gynecology in Irkutsk State Medical University, 660022, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Bachurina Svetlana Mikhaylovna – MD, PhD, DSc, assistant lecturer of the department of family medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyniy, 100; Cherepanova Maria Andreyevna – MD, PhD, ultrasound diagnostician, 119333, Russia, Moscow, Fotiyeva str., 6, e-mail: avchere2@mts.ru; Stupin Dmitriy Andreyevich – resident of the department of obstetrics and gynecology with the course of lectures on children and adolescent gynecology in Irkutsk State Medical University.

© СКВОРЦОВ М.Б., НЕЧАЕВ Е.В., БОРИЧЕСКИЙ В.И. – 2015
УДК: 616.329-007.271-089.819]-07

ТРАНСОРГАННОЕ ЗАКРЫТИЕ ТРАХЕОПИЩЕВОДНОГО СВИЩА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Моисей Борисович Скворцов^{1,3}, Евгений Васильевич Нечаев², Виталий Иванович Боричевский³
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутская областная «Знак Почёта» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. В статье рассматриваются факторы риска развития серьёзного осложнения врождённого или приобретённого происхождения – трахеопищеводного свища. Предлагается оригинальный хирургический подход для устранения этого осложнения с использованием методики трансорганного закрытия свища.

Ключевые слова: трахеопищеводный свищ, трансорганное закрытие свища, лечение.

TRANSORGANNOE CLOSING TRACHEOESOPHAGEAL FISTULA AND SUBSEQUENT TREATMENT OF ITS CONSEQUENCES

M.B. Skvortsov^{1,3}, Eu.V. Nechayev², V.I. Borichevskiy³
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Oncology Center; ³Irkutsk Regional Order “Badge of Honor” Hospital, Russia)

Summary. The article discusses the risk factors for serious complications of congenital or acquired origin – tracheoesophageal fistula. An original surgical approach to eliminate this complication using the procedure transorgannogo fistula closure.

Key words: tracheoesophageal fistula, transorgannoe fistula repair, treatment.

Трахеопищеводные свищи (ТПС) – редкое, но чрезвычайно серьёзное осложнение, возникающее вследствие различных причин. Различают врожденные и приобретенные ТПС [9,10,11]. Врожденные трахеопищеводные свищи встре-

чаются редко – у 0,03-0,04% новорожденных [11]. Наиболее частой причиной приобретенных ТПС считают последствия злокачественных опухолей [11,24,25]. На втором месте стоит пролежень трахеи трубками при проведении длительной ис-

кусственной вентиляции лёгких [1-5,10,11,15-17,19-21], либо повреждение задней стенки трахеи и пищевода при трахеостомии [11,24]. Основными механизмами возникновения ТПС считают наличие интубационной или трахеостомической трубки в трахее с раздутой манжеткой, что приводит вследствие компрессии от раздутой манжетки к развитию некротических изменений в стенке трахеи. Ситуация еще более усугубляется, когда одновременно в пищеводе находится и стандартный назогастральный зонд.

К более редким причинам развития ТПС относят открытые и закрытые травмы трахеи и пищевода, а также лучевую терапию на органы средостения [7,9,11,16,17,21]. Лучевые ТПС встречаются редко, морфология их изучена мало, а такие детали, как протяженность сообщения пищевода и трахеи, последовательность и глубина некроза стенок пищевода и трахеи практически не описаны. В.Д. Паршин и В.А. Порханов [11] указывают, что при диагностике и лечении необходимо помнить о возможности множественных свищей, об их мультифокальной локализации.

Основными методами диагностики ТПС являются трахео- и эзофагоскопия [1,2,4,6,8,10,11,16,17,21,25]. Обнаружение одного патологического соустья не может служить основанием для отказа от осмотра других отделов исследуемых органов [11]. Большинство авторов указывают, что устранение ТПС и сегодня является сложной проблемой торакальной хирургии. Все авторы отмечают, что неоперативное лечение (эндопротезирование = стентирование трахеи или пищевода, гастростомия) малоэффективно, оно обеспечивает лишь временное облегчение состояния больного и несколько уменьшает опасность последующих тяжелых осложнений [11]. Основными принципами разобщения трахеопищеводных свищей считают следующие моменты: выделение трахеи, пищевода, свища; разделение соустья, ушивание образовавшихся дефектов в стенках пищевода и трахеи, разобщение, изоляция линии швов на пищеводе и трахее. Для изоляции швов пищевода и трахеи используют: ротацию пищевода вдоль его длинной оси, либо укрывают линией швов различными тканями, используя для этого мышечный лоскут на ножке, лоскут париетальной плевры на ножке, причем используемые для изоляции аутокани должны иметь убедительно сохраненное кровоснабжение. Допустима в отдельных обоснованных ситуациях субтотальная резекция пищевода или его экстирпация с одновременным ушиванием стенки трахеи [20]. Последующее восстановление естественного глотания осуществляется по существующим принципам реконструкции пищевода из желудочного или кишечного трансплантата [10,11,13,17,20,24,25]. Доступы для выполнения операции выбирают в зависимости от локализации свища, используя боковую, заднебоковую торакотомию. Не исключается и шейный доступ.

Нами с 1989 г. по настоящее время оперированы 28 больных ТПС (мужчин – 18, женщин – 10), в возрасте 17-70 лет с двумя летальными исходами. Этиологическими факторами ТПС стали ранее перенесенная трахеостомия (9) и длительная ИВЛ (1), ранения, повреждение пищевода инородными телами, инструментами и т.п. (6), длительное ношение стента в трахее при её рубцовых сужениях (5), ранее перенесенная пневмонэктомия с последующей несостоятельностью культуры бронха и эмпиемой плевры (2), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пептическая язва пищевода, пенетрировавшая в трахею с образованием гигантского ТПС (2), врожденный ТПС (1), химический ожог пищевода и трахеи (1), постлучевой эзофаготрахеит (1).

Выполняли трансплевральное разобщение трахеи и пищевода с раздельным ушиванием обоих органов, по показаниям дополняя операцию билобэктомией по поводу бронхоэктазий, одному из них при протяженном свище вследствие пенетрирующей в трахею язвы пищевода Барретта выполнили трансплевральную резекцию пищевода с ушиванием трахеи и формированием эзофагостомы на шее и гастростомии. Разъединение трахеи и пищевода с раздельным ушиванием их из шейного доступа было у 9 больных, в том числе у 5 с одномоментной циркулярной резекцией трахеи. Шейный доступ был дополнен частичной стернотомией у двоих из них. У 2 больных со свищами после ранений выполняли клиновидную резекцию трахеи шейным доступом, поэтапное ушивание ран и свищей трахеи и пищевода. Одному больному со «свежим» ожогом пищевода и трахеи после пересечения пи-

щевода на шее одномоментно выполнили толстокишечную заградительную пластику пищевода – свищ закрылся через 3 месяца и на протяжении 5 лет не рецидивировал. Как паллиативные операции использовали «выключение» свища путем пересечения пищевода на шее с последующей толстокишечной заградительной пластикой пищевода (3) – у двоих отмечен положительный многолетний эффект, один умер от причин, не связанных с операцией. Паллиативное выключение пищевода путем его пересечения на шее с наложением гастростомы (1) и еюностомы (1) привело к выздоровлению у одного и длительному положительному эффекту у другой больной. Попытка отключения свища путем антирефлюксной эзофагофундопликации с одновременной гастростомией у истощенного больного закончилась смертью (1) от перитонита. Следует отметить, что всегда при разделении пищевода и трахеи с ушиванием свища проводили попытки укрепления швов путем ротации пищевода, создания прокладок и др., тем не менее, у двоих возникли рецидивы. При повторных операциях одной из них выполнили пластику пищевода, а второй разделения органов не произвели: ей выполнили транспищеводное ушивание свища из шейного доступа по собственной методике. Для этого произвели эзофаготомия на шее, вскрыли просвет пищевода и со стороны просвета пищевода высекли свищ по его периметру, зашили двумя рядами швов: первым погрузили трахеальную часть его в сторону трахеи, вторым рядом швов сшили слизистую пищевода (патент на изобретение № 2202961). Выздоровление в течение 20 лет. Таким способом оперировали еще троих больных без рецидивов с удовлетворительным результатом в сроки 5, 15 и 20 лет.

Приводим наше наблюдение.

Ф.Т.М., 54 г. Поступила в отделение грудной хирургии ИГОКБ 10.12.2014 г. С диагнозом: Бронхоэктатическая болезнь: цилиндрические бронхоэктазы верхней доли правого лёгкого и нижней доли левого лёгкого, стадия обострения. ДН-1. Осложнение: гнойный эндобронхит. Сопутствующий диагноз: Лимфогранулематоз 4 стадии, 4 клиническая группа.

Жалобы при поступлении: на кашель с выделением гнойной мокроты, одышку при физической нагрузке. Пульс в покое 95/мин. Больна с конца 1980-х годов. В 1989 г. выявлен лимфогранулематоз. Лечилась в онкологическом диспансере, где диагноз был установлен, подтвержден гистологически (биопсия шейных лимфоузлов) и проведено лечение – лучевое лечение на грудную клетку, полихимиотерапия, лечение кортикостероидами. После лечения возник ТПС, по поводу которого ей проводилось лечение, и в связи с чем ей в 1990 г. там же была произведена гастростомия.

14.10.1991 г. была госпитализирована в отделение грудной хирургии ИГОКБ с диагнозом «Трахеопищеводный свищ, гастростомия». Диагноз установлен клинически, рентгенологически и эндоскопически. Свищ выявлен на уровне рукоятки грудины. После непродолжительной подготовки 16.10.1991 г. выполнена операция – ушивание трахеопищеводного свища. Приводим выписку из протокола операции. Левосторонняя боковая торакотомия в 3 межреберье. Рассечена медиастинальная плевра. Выделен, взят на держалку и отведен в сторону ствол а. subclavia sin., создававший препятствие на пути к пищеводу. Выделен и взят на держалку пищевод – чуть выше дуги аорты и далее вверх. Здесь выявлено сращение задней стенки трахеи со стенкой пищевода. После отсечения пищевода от трахеи с целью раздельного ушивания этих органов выявлен трахеопищеводный свищ, состоящий из 2 отверстий, а задняя стенка трахеи покрыта слизистым слоем пищевода, на уровне свища и несколько выше мышечный слой пищевода практически не выражен, с трахеей соприкасается только его слизистый слой. Перемычка между свищами на задней стенке трахеи рассечена. Образовавшееся общее свищевое отверстие на задней стенке трахеи ушито двумя кистными швами атравматичной иглой нитью 4/0. Поверхность обработана спиртом, иодонатом. Стенка пищевода по краю дефекта, образовавшегося после отсечения от трахеи, отделена от трахеи и на слизистый слой раны пищевода наложены внутрисветные узловые швы нитью 4/0 с атравматичной иглой. На уровне ушитого свища, а также выше и ниже него на стенку пищевода поверх шва слизистой наложен ряд мышечно-мышечных швов. Пищевод ротирован так, что его левая, неповрежденная стенка прикрыла шов трахеи и в таком положении фиксирована

к ее задней стенке. К швам подведена дренажная трубка. Медиастинальная плевра ушита узловыми швами, в окне между ними выведен дренаж, затем он выведен наружу и фиксирован во II межреберье спереди. Межреберная новокаиновая блокада. Дополнительно дренирована плевральная полость. Рана груди послойно ушита.

В послеоперационном периоде отмечены признаки трахеопищеводного свища, что было расценено как рецидив свища. Отмечено кратковременное выделение по дренажу мутного серозного отделяемого из плевральной полости. Рецидив свища установлен рентгенологически, возможно, он был подтвержден и эндоскопически. Выделение содержимого из плевральной полости прекратилось в течение первых 5 дней. Больная в удовлетворительном состоянии выписана 09.11.1991 г. – через 24 дня после операции. Дома питалась через гастростому и иногда – через рот принимала воду и др. жидкости. Специальное лечение не проводилось.

Ф.Т.М., 32 г. (вновь поступила 10.03.1992 г.). При этом предъявляла жалобы: на кашель со скудным выделением мокроты. Объективно отмечено: пониженная упитанность. Дыхание везикулярное, несколько ослаблено слева. Питается через гастростому. Последняя – на передней брюшной стенке слева, кожа вокруг стомы сухая, чистая, подтекания из нее нет. Рентгеноскопия пищевода с воднорастворимым контрастом от 13.03.1992 г.: Пищевод для воднорастворимой контрастной взвеси проходим, на уровне Th2 по передней стенке определяется затек контрастной взвеси в трахею через пищеводно-трахеальный свищ, просвет свища равен 0,5 см, большая закаливается при приеме контраста и попадании его в трахею. 18.03.1992 г. ФГС: Под местной анестезией дикаином фиброгастроскоп проведен в пищевод на 17 см. Здесь на передней стенке пищевода выявлен пищеводно-трахеальный свищ диаметром 0,4 см, ход его в трахею визуально выстлан слизистой пищевода. Заключение: пищеводно-трахеальный сформированный свищ. 19.03.1992 г. ФБС. Местная анестезия дикаином. Фибробронхоскоп проведен через нос в гортань и далее в трахею. На задне-левой стенке трахеи обнаружен свищ диаметром до 0,5 см. Стенка его не выражена, отверстие – в виде полукруглого острого края, выстлана эпителием. Грануляций нет. Сопоставление данных эзофаго- и трахеоскопии позволяет считать, что длина свища – в пределах толщины этих органов. И при том и при другом исследовании через свищ просматриваются структуры второго органа – из пищевода трахея, из трахеи – пищевод. Диаметр свища 0,5 см. Диагноз: Трахеопищеводный свищ.

25.03.1992 г. выполнена операция – ушивание трахеопищеводного свища шейным доступом трансэзофагеально: Эндотрахеальный наркоз. Левосторонний шейный доступ к пищеводу и трахее спереди от левой кивательной мышцы. Пищевод выделен кверху от уровня верхнего края грудины и взят на держалку. Выделен из окружающих тканей и взят на держалку левый возвратный нерв и смещен от зоны оперативного действия. Пищевод отделен от трахеи до уровня нижнего края щитовидной железы. Здесь пищевод и трахея интимно сращены, поэтому их дальнейшее разделение представляется нецелесообразным из-за опасности повреждения стенки одного или обоих органов.

При дальнейшей ревизии оказалось, что задняя стенка трахеи и передняя стенка пищевода имеют общий подслизистый слой с разными слизистыми слоями. К свищу со стороны просвета трахеи подведен фибробронхоскоп (С.В. Журавлев) и после уточнения его (свища) локализации на уровне нижнего края щитовидной железы здесь рассечена задняя стенка пищевода продольным разрезом длиной 5 см. На передней стенке пищевода обнаружено свищевое отверстие. Диаметр свищевого хода 3 мм, длина его из пищевода в трахею не более 3 мм, сверху и снизу от свища слизистая пищевода продольно изъязвлена, т.е. образовался ее продольный дефект. По краю свищевого отверстия циркулярно надсечена слизистая и на полученную таким образом рану слизистой трахеи наложены 2 шва узлами внутрь просвета трахеи атравматичной синтетической нитью 4/0. Проверка на герметичность – воздух из трахеи не поступает. Поверх этого шва шит слизисто-подслизистый слой пищевода 4-мя узловыми швами атравматичной нитью 6/0. Продольная рана пищевода (сделанная для доступа к свищу) ушита 2-рядным непрерывным внутрисветовым швом на слизисто-подслизистый и отдельно – на мышечный слой в продольном направлении

также нитью 6/0 с атравматичной иглой. К шву пищевода подведен резиновый выпускник и выведен через дополнительный разрез на шею. Гемостаз. Ревизия. Рана послойно ушита наглухо. Йод. Асептическая наклейка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление швов на шее *per primam intentionem*. Выписана в удовлетворительном состоянии 14.04.1992 г.

Примечание-1: В процессе 2 госпитализаций у больной заподозрены бронхоэктазы в обоих легких. При контрастной бронхографии выявлены бронхоэктазы нижних долей слева и справа. От предложенного оперативного лечения бронхоэктазий больная воздержалась.

Примечание-2: «Рецидив свища» диагностирован в первые дни после первой операции. Проведение уточняющих манипуляций, например, эндоскопии, мы тогда сочли некорректным, да и вряд ли смогли бы помочь больно́й, т.к. сразу же о повторной операции тогда не могло быть и речи из-за тяжелого общего состояния больно́й, отсутствия опыта у оператора, и во многом неясной ситуации в связи с проведенной ранее лучевой, химиотерапией и массивной кортикостероидной терапией. При повторном поступлении диагноз был уточнен и все равно не все сотрудники разделяли позицию оператора о том, что это не рецидив, а другая, еще одна локализация свища. Это стало очевидным после выписки больно́й после второй операции, а озвучить это показалось корректным лишь намного позже, когда поутихли страсти с диагнозом и обособанностью выполненных операций.

Из приведенного в двух операциях описания следует, что передняя стенка пищевода была поражена на большом протяжении – на этом участке практически отсутствовал мышечный слой, и с трахеей соприкасался лишь слизистый слой, в котором в трех местах возникли очаги деструкции, трансформировавшиеся затем в пищеводно-трахеальные свищи (два ушиты на первой операции, один – на второй). Кроме того, на уровне верхнего (шейного) свища было продольное изъязвление слизистой пищевода выше и ниже свища. В этой ситуации было принято оптимальное (наверное, интуитивное) решение – не разъединяя органы ушить свищи-дефекты слизистой из просвета пищевода, что предотвратило дальнейшие осложнения, хотя и несколько сузило просвет пищевода, клинически сужение было незначимым.

Возникновение такого протяженного дефекта стенки пищевода гипотетически можно объяснить выполненным больно́й облучением на фоне химио- и кортикостероидной терапии незадолго перед образованием свища (свищел). В последующем больная несколько лет подряд поступала на санационное лечение по поводу бронхоэктазов, от предложенной операции воздерживалась. Гастростомы была закрыта в 1994 г. После 6-летнего перерыва – в 2001-2002 г. вновь проводились курсы санационного лечения. И затем вновь, после длительного перерыва в течение 8 лет, поступала на лечение в 2011 и 2012 гг. У неё была отмечена дыхательная недостаточность II-III степени, снижена толерантность к физической нагрузке, беспокоил непродуктивный кашель, частота пульса в покое при поступлении составляла 110-115 в 1 мин. Она отмечала общую слабость и резкое снижение физических возможностей.

Предшествующее спорадическое лечение в амбулаторных условиях было неэффективным, поэтому его провели в условиях стационара в 2011 г. и повторно – в 2012 г. В связи с выраженной лёгочно-сердечной недостаточностью проводили лечение сердечной недостаточности по известной схеме. Одновременно пытались санировать лёгкие, в которых отмечено нарушение дренажной функции – упор делали на санационные бронхофиброскопии. Целесообразно отметить динамику в бронхо-лёгочной системе на протяжении ряда лет. Приводим выписки из истории болезни 2011 и 2012 гг.

Ф.Т.М., 51 г. Поступила 18.08.2011 г. Диагноз: Бронхоэктатическая болезнь обоих лёгких: состояние после ушивания трахеопищеводного свища. Дыхательная недостаточность 2 степени. Жалобы на постоянный кашель с выделением до 50-70 мл мокроты в сутки, преимущественно по утрам. Учащенное сердцебиение до 95-115/мин. по утрам. Неоднократно ей в разных учреждениях амбулаторно проводились санационные бронхофиброскопии с минимальным эффектом.

Рентгеноскопия пищевода от 18.08.2011 г. Пищевод деформирован на уровне ушивания свищей, рецидивов нет.

Признаки бронхоэктазов в нижней доле слева. Объективно: питание удовлетворительное. Рост – 167 см, масса тела – 67 кг.

18.08.2011 г. ФБС местная анестезия лидокаином. Бронхофиброскоп проведен до бронхов 2-3 порядка с обеих сторон. Гортань не деформирована просвет правильной треугольной формы широкий, складки подвижны, кашлевой рефлекс хорошо выражен. Просвет трахеи широкий, длина ее около 12 см., кольца хорошо выражены, патологической подвижности задней стенки нет. На расстоянии 8-9 см над кариной на задне-левой стенке – небольшое углубление – возможно, это место ранее ушитого в первый раз свища. Карина острая, подвижна. Устья главных бронхов широкие. Строение бронхиального дерева обычное с обеих сторон, слева в просвете главного бронха – большое количество слизистой мокроты – аспирирована. Справа мокроты умеренное кол-во – она также аспирирована. Справа в устьях сегментарных бронхов 8-10, 6, в средне- и верхнедолевом отмечена кольцевидная рубцовая деформация, утолщение стенок (лучевой бронхит?) устьев долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов, диаметр их несколько уменьшен. Межбронхиальные шпоры несколько утолщены. Слева строение обычное. На фоне аналогичных изменений устьев бронхов и межбронхиальных шпор определяется значительное кол-во гнойной и слизисто-гнойной мокроты. Аспирация, посегментарный лаваж физраствором и 0,025% раствором хлоргексидина (в соотношении 1: 5 с физраствором). Заключение: Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка с обеих сторон. Хронический гнойный продуктивный бронхит слева. Умеренно выраженное нарушение дренажной функции ТБД.

31.08.2011 г. ФБС (5-й сеанс) местная анестезия лидокаином. В устьях сегментарных бронхов 8-10, 6, в средне- и верхнедолевом по-прежнему отмечается рубцовая деформация, утолщение стенок (лучевой бронхит?) устьев долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов, диаметр их несколько уменьшен. Межбронхиальные шпоры местами утолщены. Аспирация, посегментарный лаваж физраствором и раствором диоксида. Заключение: Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка. Хронический гнойный продуктивный бронхит слева. Выраженная положительная динамика.

После проведенной консервативной терапии и 5 сеансов санационной бронхофиброскопии с посегментарным лаважем бронхиального дерева самочувствие улучшилось: кашель практически исчез, мокроты отхаркиваются минимальное количество, одышка стала минимальной, пульс 65-75 в 1 мин. по утрам. Выписана 31.08.2011 г. с рекомендацией продолжить медикаментозное лечение в амбулаторных условиях и повторять его 1-2 раза в год под контролем торакального хирурга.

Ф. Т. М., 52 г. поступила вновь 04.09.2012 г. с жалобами на постоянный кашель с выделением умеренного количества мокроты, преимущественно по утрам. Учащенное сердцебиение. Отмечает, что после проведенного в 2011 г. курса стационарного лечения год прошел относительно спокойно – кашель менее интенсивный, уменьшилась одышка. МСКТ от 22.08.2012 г. – бронхоэктазы S-8 dextr., S-9-10 sin., КТ-признаки буллезной эмфиземы. Объективно: питание удовлетворительное. Голос ясный, четкий. Можно отметить некоторую пастозность на лице.

06.09.2012 г. ФБС местная анестезия лидокаином. Бронхофиброскоп проведен до бронхов 2-3 порядка с обеих сторон. Гортань не деформирована просвет правильной треугольной формы широкий, складки подвижны, кашлевой рефлекс хорошо выражен. Просвет трахеи широкий, длина ее около 12 см, кольца хорошо выражены, патологической подвижности задней стенки нет. Признаков трахеопищеводного свища нет. Карина острая, подвижна. Устья главных бронхов широкие. Строение бронхиального дерева обычное с обеих сторон. Справа из устья верхнедолевого бронха в зоне трифуркации просматривается плотная бугристая, покрытая слизистой тканью (грануляции? опухоль?), деформирующая сегментарные бронхи. В устьях сегментарных бронхов 8-10, 6, в средне- и верхнедолевом отмечена рубцовая деформация, утолщение стенок (лучевой бронхит?) устьев долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов, диаметр их несколько уменьшен. Слева строение обычное.

На фоне аналогичных изменений устьев бронхов и межбронхиальных шпор определяется умеренное кол-во слизисто-гнойной мокроты. Аспирация, посегментарный лаваж слева физраствором. Заключение: Нео-процесс верхнедолевого бронха справа? Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка. Хронический гнойный продуктивный бронхит слева. Умеренно выраженное нарушение дренажной функции ТБД.

08.09.2012 г. Повторная санационно-диагностическая ФБС с биопсией из правого верхнедолевого бронха. Местная анестезия лидокаином. Бронхофиброскоп проведен до бронхов 2-3 порядка с обеих сторон. Гортань, трахея без отрицательной динамики. Устья главных бронхов широкие. Строение БД обычное с обеих сторон. Справа в верхнедолевом бронхе в зоне трифуркации просматривается плотная бугристая, покрытая слизистой тканью, деформирующая сегментарные бронхи, вход в передний сегмент перекрыт. Взята биопсия – 3 крупных кусочка и 3 мазка на стекло. При взятии биопсии отмечено, что стенка плотновата, не крошится, поверхность имеет рубцово-слизистый характер, кусочки берутся с трудом – щипцы соскальзывают, стенка ригидна. В устьях сегментарных бронхов 8-10, 6, в средне- и нижнедолевом отмечена рубцовая деформация, утолщение стенок (напоминает таковые в верхнедолевом бронхе – лучевой бронхит?) устьев долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов, диаметр их несколько уменьшен, стенка уплотнена. Слева строение обычное. На фоне аналогичных изменений устьев бронхов и межбронхиальных шпор определяется умеренное количество слизисто-гнойной мокроты – больше, чем справа. Аспирация, посегментарный лаваж физраствором.

Гистологически (от 11.09.2012 г.) – мелкие фрагменты слизистой, выстланные респираторным эпителием с умеренным склерозом; мелкие фрагменты слизистой, выстланные респираторным эпителием с субэпителиальным склерозом.

14.09.2012 г. Повторная санационно-диагностическая ФБС (сеанс №5). Справа картина прежняя. Слева строение обычное, здесь на фоне аналогичных изменений устьев правых бронхов и межбронхиальных шпор определяется умеренное количество слизисто-гнойной мокроты – больше, чем справа. Аспирация, санация. Заключение: Полифокальный стенозирующий рубцовый бронхит на уровне долевых и сегментарных бронхов (постлучевой?). Вторичные множественные бронхоэктазы разного калибра в обоих легких. Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка с их стенозированием. Хронический гнойный продуктивный бронхит слева. Умеренно выраженное нарушение дренажной функции трахеобронхиального дерева.

Отмеченные нами неоднократно во время бронхоскопии полифокальные рубцовые изменения устьев бронхов со стенозированием, максимально выраженные в устье правого верхнедолевого бронха после получения гистологического заключения расценены как последствие лучевого воздействия. После взятия биопсии опухоль не выявлена, но правый верхнедолевой бронх расширился, несколько облегчился кашель, и улучшилось отделение мокроты.

Больной было проведено 6 сеансов фибробронхоскопии с посегментарным промыванием бронхов обеих нижних долей и бронхов других локализаций. По окончании курса лечения отмечено изменение частоты пульса в покое – он стал 75 в 1 мин. Существенно улучшилось общее состояние.

При поступлении 10.12.2014 г. Отмечала вновь ухудшение состояния после 2-годичной лечебной паузы. Беспокоит кашель с выделением гнойной мокроты, преимущественно по утрам. Мокрота гнойная и слизисто-гнойная. Кашель ежедневный на протяжении всего периода болезни, в том числе и после лечения в 2012 г. После лечения количество мокроты уменьшается, но ненадолго. Учащенное сердцебиение. Одышка при обычной физической нагрузке, похудание. Пульс в покое 95/мин., мокрота отхаркивается с трудом.

Ухудшение состояния отмечает в течение последних 4 месяцев – усилилась слабость, снизилась толерантность к физической нагрузке, усилился кашель, увеличилось кол-во гнойной мокроты – до 50 мл в сутки. Повышения температуры за все время не отмечает. При росте 167 см, масса 58 кг. Периферические лимфоузлы не увеличены. Все годы после операции работает учителем в школе, с работой справляется. Голос ясный четкий, достаточно громкий.

Проведено обследование: Общий анализ крови: лейкоцитов – $3,72 \times 10^9/\text{л}$, формула крови – без особенностей, эритроцитов $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, Гемоглобин крови 139 г/л , гематокрит $43,7\%$, остальные показатели – в пределах нормы. Биохимический анализ крови: общий белок 79 г/л , общий билирубин $12,6$ (прямой – $0,3$) мкмоль/л , глюкоза $4,6 \text{ ммоль/л}$, АСТ, АЛТ, амилаза крови и др. показатели – также в пределах нормы. Коагулограмма – без отклонений от нормы. При баканализе мокроты от 11.12.2014 г. выявлены: *Streptococcus oralis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida albicans*, чувствительные к большинству антибиотиков. При проведении спирографии выявлено: легкое снижение ФВД по обструктивному типу. На ЭКГ от 10.12.2014 г. – неполная блокада правой ветви пучка Гиса.

Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография выполнена 15.12.2014 г. Заключение: Очаговый пневмосклероз лёгких, булла верхней доли справа, цилиндрические бронхоэктазы верхней доли справа и нижней доли слева. Слева отмечается расширение дистальных отделов бронхов нижней доли с перибронхиальным умеренно выраженным склерозом легочной паренхимы. В правом легком апикально визуализируется булла до 33 мм в диаметре. В верхней и нижней долях лёгких визуализируются очаги безвоздушной паренхимы в виде тонких линейных тяжей. Бронхи верхней доли справа сближены, незначительно расширены до периферии (рис. 1).

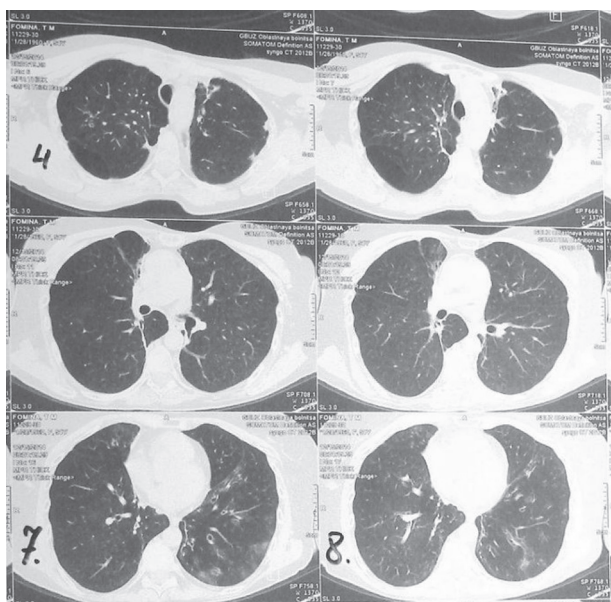


Рис. 1. МС КТ больной Ф.Т.М от 15.12.2014 г. Описание в тексте.

Трахея обычной формы и размеров, карина острая. Бронхиальное дерево визуализировано до субсегментов, бронхи нормального диаметра, не деформированы, устья свободны, просвет их сохранен на всем протяжении.

Пищевод деформирован, в верхней трети подтянут к трахее, дилатирован в верхней трети, дистальнее сомкнут. ... Медиастинальные лимфоузлы не увеличены, Клетчатка средостения не инфильтрирована.

11.12.2014 г. ФБС местная анестезия лидокаином. Бронхофиброскоп проведен до бронхов 2-3 порядка с обеих сторон. Горлань не деформирована просвет правильной треугольной формы широкий, складки подвижны, кашлевой рефлекс хорошо выражен. Просвет трахеи широкий, длина ее около 12 см, кольца хорошо выражены, патологической подвижности задней стенки нет. Признаков трахеопищеводного свища нет. Карина острая, подвижна. Устья главных бронхов широкие. Строение бронхиального дерева обычное с обеих сторон. Справа в устье верхнедолевого бронха в зоне трифуркации просматривается рубцово деформированная площадка (ранее исследована гистологически – воспалительные изменения), деформирующая устья сегментарных бронхов, сужения их уже нет, и это убедительно показывает пользу выполненной санационных бронхофиброскопий. В устьях бронхов 8-10, 6, в среднедолевом отмечена умеренная рубцовая деформа-

ция, утолщение стенок (лучевой бронхит?), сегментарных и субсегментарных бронхов, диаметр их несколько уменьшен – эти изменения стали менее выраженными, чем 2 г назад. Слева изменения обычные. На фоне аналогичных изменений устьев бронхов и межбронхиальных шпор определяется умеренное количество слизисто-гноной мокроты. Аспирация, по сегментарный лаваж слева физраствором с диоксидином. Заключение: Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Рубцовая полисегментарная деформация бронхов с обеих сторон, большие справа. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка. Хронический гнойный продуктивный бронхит слева. Умеренно выраженное нарушение дренажной функции трахеобронхиального дерева.



Рис 2. Фото Ф.Т.М.54 лет от 17.12.2014 г. – через 22 г. после транспищеводного закрытия трахеопищеводного свища.

11.12.2014 г. ФГС: Местная анестезия лидокаином. Гастроскоп проведен до двенадцатиперстной кишки. Горлань

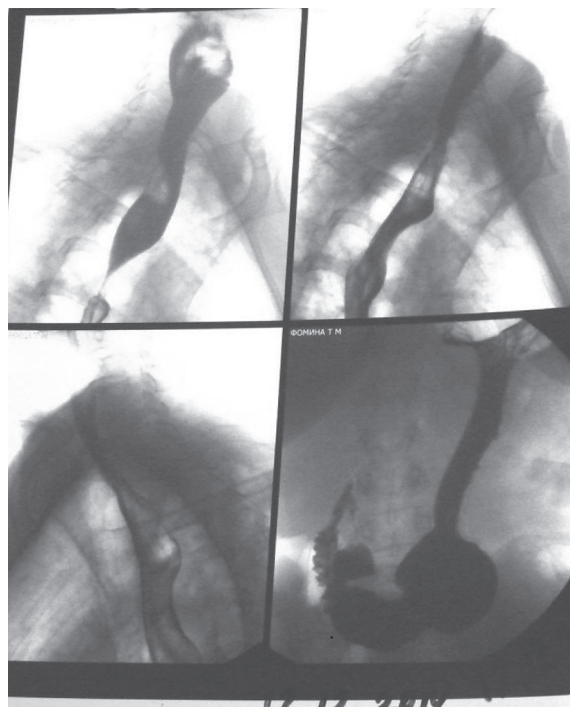


Рис. 3. Ф-а Т.М., 54 г. Рентгенограммы пищевода и желудка от 12.12.2014 г. Описание в тексте.

обычная, треугольной формы, складки подвижны. Вход в пищевод свободен, слизистая пищевода розовая, складки сглажены, перистальтика правильная, волны поверхностные, медленные. На расстоянии 20 см на передней стенке имеется выпячивание снаружки диаметром до 2 см, глубиной до 1 см, в дне можно отметить рубцовые изменения. Целостность стенки не нарушена. Ниже – без особенностей, 3-линия – на 39 см, кардия чуть ниже, она перистальтирует, смыкается, рефлюкс в пищевод не отмечен. Слизистая желудка розовая, бархатистая, складки до 0,5 см, расправляются, перистальтика медленными поверхностными волнами. Привратник округлый, перистальтирует, смыкается и раскрывается до 2 см в диаметре. Заключение: органической патологии не выявлено, имеется измененный участок в пищеводе на расстоянии 20 см, соответствующий месту ранее проведенного ушивания свища.

Рентгеноскопия пищевода и желудка от 12.12.2014 г. – Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, просвет его не изменен на всем протяжении. Стенки перистальтируют. Кардия расположена обычно, смыкается. Желудок обычной формы и объема. Натощак содержит слизь. Луковичный пузырь желудка не деформирован, без дополнительных теней. Рельеф слизистой прослеживается во всех отделах, обычно-го вида. Перистальтика средней глубины, прослеживается до привратника. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Подкова не развернута, просвет в пределах нормы, складки слизистой расширены, нечеткие. Начальная эвакуация из желудка не нарушена. Заключение: органической патологии в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке не выявлено (рис. 3).

13.12.2014 г. ФБС местная анестезия лидокаином. Бронхофиброскоп проведен через нос, гортань до бронхов 2-3 порядка с обеих сторон. Гортань не деформирована просвет правильной треугольной формы, широкий, складки подвижны, кашлевой рефлекс хорошо выражен. Просвет трахеи широкий, чуть овоидной формы (слегка вытянута в передне-заднем направлении) длина ее около 12 см, кольца хорошо выражены, патологической подвижности задней стенки нет. Признаков трахеопищеводного свища нет. Карина острая, подвижна. Устья главных бронхов широкие. Строение бронхиального дерева обычное с обеих сторон. Справа в устье верхнедолевого бронха в зоне трифуркации просматривается рубцово деформированная площадка, (ранее исследована гистологически – воспалительные изменения) деформирующая устья 1-3 сегментарных бронхов, но сужения нет (ранее было бужирование и взята биопсия с межбронхиальной шпоры, что привело к расширению устья). Слева – без динамики. После проведенного 2 дня назад лаважа сегментарных бронхов с обеих сторон отмечена явная положительная динамика – уменьшилась отечность стенок, а в просвете – пеннистая прозрачная негнойная мокрота, которая легко аспирирована с обеих сторон. В устья нижнедолевых бронхов с обеих сторон введена смесь физраствора и диоксилина, избыток жидкости аспирирован. Заключение: Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Признаков рецидива нет. Рубцовая полисегментарная деформация бронхов с обеих сторон, больше справа. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка. Хронический гнойный продуктивный бронхит с выраженной положительной динамикой.

17.12.2014 г. Санационно-диагностическая ФБС № 4. Местная анестезия лидокаином. Бронхофиброскоп проведен через нос, гортань до бронхов 2-3 порядка с обеих сторон. Следует отметить не описанный ранее умеренно выраженный парез правой голосовой складки. Эндоскопическая морфологическая картина не изменилась, можно отметить минимальное количество негнойной мокроты. Признаков трахеопищеводного свища нет. После проведенного трижды лаважа сегментарных бронхов с обеих сторон по-прежнему отмечается явная положительная динамика – уменьшилась отечность стенок, а в просвете – минимум прозрачной негнойной мокроты, которая легко аспирирована с обеих сторон. В устья сегментарных бронхов нижних долей с обеих сторон введена смесь физраствора и диоксилина. После кашля выделилась введенная жидкость и только из одного сегментарного бронха (S6 Sin) выделилось небольшое кол-во гнойной мокроты – аспирирована. Заключение ФБС: Состояние после ушивания трахеопищеводных свищей. Умеренно выраженный парез правой голосовой складки. Признаков рецидива свища

нет. Рубцовая полисегментарная деформация бронхов с обеих сторон, больше справа. Рубцовая деформация устьев бронхов 3-4 порядка. Хронический гнойный продуктивный бронхит с выраженной положительной динамикой.

Больной проведено лечение: ингаляции с лазолваном и комбинированным препаратом ипротропия бромид и фенотерола гидробромид, ЛФК, дыхательная гимнастика, серия санационных ФБС. Выписана со значительным улучшением 19.12.2014 г. При выписке: частота дыхания 17/мин., частота сердечных сокращений 72/мин., АД 120/80 мм рт.ст. Отмечена положительная динамика общего состояния. При выписке пульс в покое 75/мин.

Таким образом, приведенное наблюдение трансэзофагального закрытия трахеопищеводного свища шейным доступом так же, как и другие наши аналогичные наблюдения, вопреки мнению наших оппонентов [22,23] убедительно показывают возможность применения щадящего доступа при закрытии ТПС путем трансорганного ушивания.

После массивной лучевой нагрузки на грудную клетку, да еще на фоне массивной химио- и кортикостероидной терапии возможно нарушение трофики стенок этих органов. Размеры некроза стенок превышают зону свищей, как это выявлено на 2-й операции, что может сказаться на результате ушивания свища. У Ф.Т.М. это привело к образованию еще одного свища уже после первой операции. Без хирургического закрытия радикальное излечение трахеопищеводного свища невозможно. Индивидуализация тактики и применение щадящего доступа, как это произошло у нашей больной – путем транспищеводного устранения свища с использованием прецизионной техники и наложения послыного шва на ткани пищевода и трахеи, позволяют получить удовлетворительный результат с хорошим качеством жизни на протяжении многих лет – у нашей больной – 23 года. Последствия лучевого воздействия могут оказывать влияние на состояние бронхиального дерева, создавая картину псевдобронхоэктазов, и требуют систематической коррекции нарушения дренажной функции бронхов. Для лечения следует использовать трансбронхиальную санацию. Спорадическое лечение в амбулаторных условиях даже с использованием единичных санационных ФБС неэффективно. При возникшей патологии трахеобронхиального дренажа она может быть эффективно купирована при систематическом курсовом регулярном проведении лечения с интервалами не более 1-2 лет. Увеличение разрывов между курсами лечения приводит к значительному утяжелению состояния больной и более трудному получению эффекта. Систематическое выполнение в стационаре 5-6 санационных бронхофиброскопий с отмыванием содержимого из сегментарных бронхов на протяжении 10-14 дней в сочетании с лечением сердечной недостаточности позволяет получить стойкий клинический результат в течение последующих 1-2 лет. А систематическое проведение такой терапии на протяжении 20 с лишним лет позволило избежать прогрессирующего ухудшения бронхоэктатической болезни (не исключено её постлучевое происхождение).

Целью данной демонстрации стало стремление показать, что одним из надежных методов закрытия ТПС является транспищеводное закрытие свища с отдельным использованием послыного шва трахеальной и пищеводной частей свища без разделения органов, позволяющее получить удовлетворительный результат на протяжении 23 лет. Показать возможность реального получения клинического выздоровления у больной со вторичными бронхоэктазами в течение длительного многолетнего лечения и даже выздоровления с удовлетворительным качеством жизни и сохранением трудоспособности. При использовании изложенных здесь методов как оперирования трахеобронхиального свища, так и последующего ведения больной с активным использованием санационных бронхофиброскопий короткими курсами ежегодно возможно длительное улучшение с хорошим качеством жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и ди-

зайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблицов Ю.А., Василяшко В.И., Аблицов А.Ю., Орлов С.С. Диагностика и лечение трахеопищеводных свищей. // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии: Сборник тезисов. – М., 2008. – С.259.
2. Ванцян Э.Н., Бирюков Ю.В., Черноусов А.Ф., Гудовский Л.М. Пищеводно-бронхиальные свищи // Реконструктивная и восстановительная хирургия пищевода. – Иркутск, 1985. – С.21-27.
3. Вишневская Г.А., Гудовский Л.М., Левицкая Н.Н., Выжигина М.А. Хирургическое лечение трахеопищеводных свищей // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии: Сборник тезисов. – М., 2008. – С.269.
4. Вишневская Г.А., Гудовский Л.М., Паршин В.Д. Трахеопищеводные свищи неопухолового генеза – клиника, диагностика, лечение // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №5. – С.59-63.
5. Гудовский Л.М., Королева Н.С., Паршин В.Д., Базаров В.Д. Результаты хирургического лечения респираторно-органной свищей // 3-я Московская международная конференция по торакальной хирургии. – М., 2005. – С.35-38.
6. Кабанов В.А., Кирасирова Е.А. Пластика трахеопищеводных дефектов: диагностика, хирургическое лечение // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии: Сборник тезисов. – М., 2008. – С.283-284.
7. Коржук М.С., Хунафин С.Н., Черненко С.В., Копин Е.Ж. Хирургическое лечение больных с трахеопищеводными свищами // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – №3. – С.29-32.
8. Левашев Ю.Н., Молодцова В.П., Акопов А.Л. Пищеводно-респираторные свищи: особенности диагностики и лечения // Актуальные вопросы торакальной хирургии: Сборник тезисов. – Краснодар, 2000. – С.194-195.
9. Паршин В.Д. Хирургия рубцовых стенозов трахеи. – М., 2003. – С.82-85.
10. Паршин В.Д., Ручкин Д.В., Базаров Д.В. и др. Разобщение трахеального свища искусственного пищевода у больного после экстирпации пищевода по поводу плоскоклеточного рака // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – №10. – С.68-69.
11. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. – М.: Альди-Принт, 2010. – С.277-301.
12. Паршин В.Д., Гудовский Л.М., Паршин В.В. и др. Сшивающие аппараты в хирургическом лечении трахеопищеводного свища неопухолового генеза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №8. – С.43-48.
13. Паршин В.Д., Черноусов Ф.А., Мирзоян О.С. и др. Одномоментное лечение протяженных стенозов трахеи и пищевода // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №3. – С.69-73.
14. Паршин В.Д., Вишневская Г.А., Головинский С.В. и др. Лечение пациента с трахеопищеводным свищем и мультифокальным стенозом гортани и трахеи // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – №4. – С.69-71.
15. Паршин В.Д., Выжигина М.А., Вишневская Г.А., Левицкая Н.Н. Трахеопищеводные свищи в анестезиолого-реаниматологической практике // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №4. – С.13-18.
16. Паршин В.Д., Вишневская Г.А., Русаков М.А. и др. Трахеопищеводные свищи: современное состояние проблемы // Хирургия. – 2013. – №2. – С.73-79.
17. Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Пищеводно-трахеальные и пищеводно-бронхиальные свищи // Трахео-бронхиальная хирургия. – М.: Медицина, 1978. – С.119-132.
18. Скворцов М.Б., Нечаев Е.В., Дроков В.В. Способ хирургического лечения приобретенных трахеопищеводных свищей / Патент на изобретение №2202961 от 27 апреля 2003 г.
19. Скворцов М.Б., Нечаев Е.В., Боричевский В.И. Хирургическое лечение пищеводно-трахеальных и пищеводно-органной свищей // 3-я Московская международная конференция по торакальной хирургии: Материалы конференции. – М., 2005. – С.110-113.
20. Скворцов М.Б., Александров О.М., Гольдберг О.А. Тотальный рефлюкс-эзофагит. Осложненные формы. Особенности хирургического лечения // Вестник Российской военной-медицинской академии. – 2011. – Прил. 1 (33). – С.219.
21. Татур А.А., Леонович С.И. Диагностика и лечение трахеопищеводных свищей неопухоловой этиологии // Московский хирургический журнал. – 2011. – №2 (18). – С.4-8.
22. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Моделирование и разобщение трахеопищеводного соустья компрессионными устройствами с памятью формы (экспериментальное исследование) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №8. – С.35-38.
23. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Моделирование и разобщение трахеопищеводного соустья компрессионными устройствами с памятью формы (экспериментальное исследование) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №1. – С.67-71.
24. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Ручкин Д.В. и др. Хирургическое лечение рака и доброкачественных заболеваний пищевода и желудка // Анналы Российского научного центра хирургии РАМН. – 2003. – Вып. 12. – С.64.
25. Черноусов А.Ф., Чернооков А.И., Черноусов Ф.А., Оганесян А.В. Лечение больных с ожоговой стриктурой пищевода, осложненной свищем // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2005. – №4. – С.4-8.

REFERENCES

1. Ablitsov Y.A., Vasilashko V.I., Ablitsov A.Y., Orlov S.S. Diagnosis and treatment of tracheoesophageal fistula // First International Conference on thoraco-abdominal surgery: Abstracts, June 5-6, 2008. – Moscow, 2008. – P.259. (in Russian)
2. Vantsyan E.N., Biryukov Y.V., Chernousov A.F., Gudowski L.M. Esophageal-bronchial fistula // Reconstructive and Restorative Surgery of the esophagus. – Irkutsk, 1985. – P.21-27. (in Russian)
3. Vishnevskaya G.A., Gudowski L.M., Levitskaya N.N., Vyzhigina M.A. Surgical treatment of tracheoesophageal fistula // First International Conference on thoraco-abdominal surgery: Abstracts. June 5-6, 2008. – Moscow, 2008. – P.269. (in Russian)
4. Vishnevskaya G.A., Gudowski L.M., Parshin V.D. Tracheoesophageal fistula non-tumor genesis – clinical picture, diagnosis, treatment // Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgia. – 2009. – №5. – P.59-63. (in Russian)
5. Gudowski L.M., Queen N.S., Parshin V.D., Bazarov V.D. Results of surgical treatment of respiratory organ fistulas // 3rd Moscow international conference on thoracic surgery. – Moscow, 2005. – P.35-38. (in Russian)
6. Kabanov V.A., Kirasirova E.A. Plastic tracheo-oesophageal defects, diagnostics, surgical treatment. // First International Conference on thoraco-abdominal surgery: Abstracts. – Moscow, 2008. – P.283-284. (in Russian)
7. Korjuh M.S., Khunafin S.N., Chernenko S.V., Kopin E.J. The surgical treatment of the patients with tracheo-esophageal fistulas // Meditsinskij Vestnik Bashkortostana. – 2009. – №3. – P.29-32. (in Russian)
8. Levashev Yu.N., Molodtsova V.P., Hakob A.L. Esophageal-respiratory fistulas: Diagnosis and treatment // Actual problems of thoracic surgery: Abstracts. – Krasnodar, 2000. – P.194-195. (in Russian)
9. Parshin V.D. Surgery scar stenosis of the trachea. – Moscow, 2003. – P.82-85. (in Russian)
10. Parshin V.D., Ruchkin D.V., Bazarov D.V., et al. The dissociation of artificial esophagus' fistula with trachea after

esophagus extirpation for squamous cell carcinoma // *Khirurgia. Zurnal imeni N.I. Pirogova.* – 2008. – №10. – P.68-69. (in Russian)

11. Parshin V.D., Porkhanov V.A. Surgery of the trachea with an atlas of operative surgery. – Moscow: Aldi-Print, 2010. – P.277-301. (in Russian)

12. Parshin V.D., Gudovskii L.M., Parshin V.V., et al. Surgical stapling instruments in surgical treatment of non-neoplastic tracheoesophageal fistula // *Khirurgia. Zurnal imeni N.I. Pirogova.* – 2014. – №8. – P.43-48. (in Russian)

13. Parshin V.D., Chernousov F.A., Mirzoyan O.S., et al. Simultaneous treatment extended stenosis trachea and esophagus // *Grudnaya i serdechno-sosudistaja khirurgia.* – 2010. – №3. – P.69-73. (in Russian)

14. Parshin V.D., Vishnevskaya G.A., Golovin S.V., et al. Treatment of patients with tracheoesophageal fistula and multifocal stenosis of the larynx and trachea // *Grudnaya i serdechno-sosudistaja khirurgia.* – 2008. – №4. – P.69-71. (in Russian)

15. Parshin V.D., Vyzhigina M.A., Vishnevskaya G.A., Levitskaya N.N. Tracheoesophageal fistula in anesthetic and resuscitation practice // *Anesteziologia i Reanimatologia.* – 2008. – №4. – C.13-18. (in Russian)

16. Parshin V.D., Vishnevskaya G.A., Rusakov M.A., et al. Tracheoesophageal fistulae: the state of art // *Khirurgia. Zurnal imeni N.I. Pirogova.* – 2013. – №2. – P.73-79. (in Russian)

17. Petrovsky B.V., Perelman M.I., Koroleva N.S. Esophageal-tracheal and esophageal-bronchial fistulas // *Trakheo-Bronkhialnaya khirurgia.* – Moscow: Meditsina, 1978. – P.119-132. (in Russian)

18. Skvortsov M.B., Nechayev E.V., Drovkov V.V. A method of surgical treatment of acquired tracheoesophageal fistula / Patent for invention №2202961 from 27 April 2003. (in Russian)

19. Skvortsov M.B., Nechayev E.V., Borichevskiy V.I. Surgical treatment of esophageal-tracheal and esophageal fistula organ // 3rd Moscow International Conference on Thoracic Surgery: Conference. – Moscow, 2005. – P.110-113. (in Russian)

20. Skvortsov M.B., Alexandrov O.M., Goldberg O.A. The totality of reflux esophagitis. Complicated shapes. Features of surgical treatment // *Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii.* – 2011. – Suppl. 1 (33). – P.219. (in Russian)

21. Tatur A.A., Leonovich S.I. Diagnosis and treatment of tracheoesophageal fistula tumoral etiology // *Moskovskij Khirurgicheskij Zhurnal.* – 2011. – №2 (18). – P.4-8.

22. Topolnitskiy E.B., Dambaev G.Ts. Modeling and disjunction of tracheoesophageal fistula by compression constructions with shape memory in experiment // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2011. – №8. – P.35-38. (in Russian)

23. Topolnitskiy E.B., Dambaev G.Ts. Modeling and disjunction of tracheoesophageal fistula by compression constructions with shape memory in experiment // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2012. – №1. – P.67-71. (in Russian)

24. Chernousov A.F., Andrianov V.A., Ruchkin D.V., et al. Surgical treatment of cancer and benign diseases of the esophagus and the stomach // *Annaly Rossijskogo nauchnogo tsentra khirurgii RAMN.* – 2003. – Is. 12. – P.64. (in Russian)

25. Chernousov A.F., Chernoukov A.I., Chernousov F.A., Oganesyan A.V. Treatment of patients with burn strictures of the esophagus complicated with fistula // *Khirurgia. Zurnal imeni N.I. Pirogova.* – 2005. – №4. – P.4-8. (in Russian)

Информация об авторах:

Скворцов Моисей Борисович – профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, д.м.н., 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: skvortsov_mb@iokb.ru; Боричевский Виталий Иванович – врач торакальный хирург; Нечаев Евгений Васильевич – врач торакальный хирург.

Information About the Authors:

Skvortsov Moisey B. – Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of neurosurgery, MD, PhD, DSc in Medicine, 664049, Russia, Irkutsk, m / p Jubilee, 100, e-mail: skvortsov_mb@iokb.ru; Borichevskiy Vitaly – doctor thoracic surgeon; Nechaev Evgeniy Vasilevich – doctor thoracic surgeon.

© БАЖЕНОВА Ю.В., ДРАНТУСОВА Н.С., КРАСНОВ П.А., ПОДАШЕВ Б.И. – 2015
УДК 616.24-003.4-073.756.8-053.3

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КИСТОЗНЫХ АДЕНОМАТОИДНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Юлия Викторовна Баженова¹, Наталья Сергеевна Дрантусова¹,
Павел Анатольевич Краснов², Борис Иосифович Подашев¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра лучевой диагностики, зав. – к.м.н., доц. Б.И. Подашев; ²Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Кистозная аденоматоидная мальформация лёгких (КАМЛ) является редкой врожденной патологией терминальных бронхиол. Целью работы являлась оценка возможностей мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике кистозных аденоматоидных мальформаций лёгких у новорожденных. В работу включены результаты обследования 10 пациентов, находящихся на лечении в областном перинатальном центре в период с 2010 по 2014 гг. Для оценки КАМЛ использовали классификацию J.T. Stoker (1977). Дано описание компьютерно-томографических симптомов врожденных кистозных аденоматоидных мальформаций лёгких. Таким образом, мультиспиральная компьютерная томография – это метод, позволяющий неинвазивно и с высокой точностью провести диагностику изменений лёгких у новорожденных, выявить такое серьезное заболевание, как КАМЛ, детализировать характер и объем поражения.

Ключевые слова: врожденная кистозная аденоматоидная мальформация легких (КАМЛ), классификация, распространенность, новорожденные, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CONGENITAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION AT NEWBORNS

Y.V. Bazhenova¹, N.S. Drantusova¹, P.A. Krasnov², B.I. Podashev¹

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. Cystic adenomatoid malformation of the lung (CAM) is a rare congenital pathology of terminal bronchioles. The goal of this work was the assessment of capability for multidetector computed tomography (MDCT) in the diagnosis of cystic adenomatoid malformation at newborns. In work the results of inspection are plugged 10 patients being on treatment in a regional perinatal center in the period from 2010 to 2014 for the estimation of CAM used classification of J.T. Stoker

(1977г). The description of computer-tomography symptoms of congenital cystic adenomatoid malformation. That's why, MDCT is a method to noninvasively and precisely diagnose of changes of lungs at newborns, to reduce such serious disease, as CAM, to go into detail character and volume.

Key words: Cystic adenomatoid malformation, classification, prevalence, newborn, multidetector computed tomography (MDCT).

Кистозная аденоматоидная мальформация лёгких (КАМЛ) – это редкая врожденная аномалия, связанная с нарушением эмбриогенеза. Заболевание характеризуется разрастанием терминальных бронхиол с образованием кист разного размера, не затрагивающих альвеолы. Некоторые авторы определяют эту патологию как аденоматозную гамартому лёгких.

В своем развитии легкие человека проходят несколько периодов: эмбриональный (3-7 неделя внутриутробного развития), псевдожелезистый (7 – 17 неделя), каналикулярный (17-29 неделя), мешковидный (24-36 недели) и альвеолярный (36 неделя). КАМЛ может развиваться в период с 7 по 36 неделю [7], но чаще формируется в середине I триместра. В норме в это время происходит образование воздухоносных путей из энтодермы (первичная кишка) и дыхательного компонента из мезенхимы. В результате задержки объединения этих двух эмбриональных структур у последующего разрастания терминальных бронхиол возникает КАМЛ.

Частота кистозной аденоматоидной мальформации лёгких до конца не установлена в связи с ее редкостью. В настоящее время использование пренатальной ультрасонографии привело к росту показателей выявления данной патологии. По данным зарубежных авторов КАМЛ выявляется с частотой 1:8300-1:35000 беременностей [1]. По данным российских исследователей, этот показатель составляет около 0,42:1000 [3].

Впервые кистозная аденоматоидная мальформация лёгких у детей была описана в 1949 г. К. Chin и М. Tang. Микроскопические характеристики КАМЛ были описаны позже Kwittken Reiner (1977). Гистологические типы КАМЛ в том же году были детально описаны J.T. Stocker с соавт., которые предложили классификацию, основанную на видимых глазом изменениях легких и их гистологических особенностях [7]. Согласно данным J.T. Stocker, выделяют три типа КАМЛ.

Тип I характеризуется наличием единичных или множественных кист большого размера (от 20 мм в диаметре и более), выстланных мерцательным цилиндрическим эпителием, который может продуцировать муцин. Кисты связаны с бронхиальным деревом пораженной доли легкого. Между кистами располагаются тканевые элементы, напоминающие альвеолы. Этот вид кистозной аденоматоидной мальформации легких самый распространенный (50-70% от всех случаев КАМЛ). Имеет благоприятный прогноз для жизни и здоровья ребенка.

Тип II – это образование множественных кист размером менее 10 мм, выстланных мерцательным цилиндрическим эпителием, связанных с бронхиальным деревом и содержащих воздух или фетальную жидкость. Между кистами находятся растянутые альвеолы и респираторные бронхиолы. Данный тип составляет около 40% от общего количества случаев, выявленных постнатально, и характеризуется несколько худшим прогнозом, что обычно связано с большим количеством сочетанной патологии (до 60%). Врожденные аномалии развития, связанные со II типом КАМЛ, включают в себя: аномалии развития мочевыделительной системы (почек, уретры, мочевого пузыря); дефекты передней брюшной стенки; аномалии центральной нервной системы; спинальные дефекты; диафрагмальные грыжи; трахеоэзофагеальный свищ; атрезия ануса; ВПС (вентрикулоseptальные дефекты, тетрада Фалло, артериальный ствол) [5].

Тип III – это формирование огромного количества микрокист, выстланных кубическим эпителием. Он составляет 5-10% от постнатально диагностированных случаев и имеет, по мнению J. Stocker и соавт., наилучший прогноз.

Пренатальная диагностика кистозной аденоматоидной мальформации легких основывается на эхографическом выявлении гиперэхогенного легкого (иногда – части лёгкого), в структуре которого в большинстве случаев определяются анехогенные включения разного диаметра.

В подавляющем большинстве случаев (98%) КАМЛ является односторонним процессом, при этом в 80-95% наблю-

дений поражается только одна доля лёгкого [5,8]. Патология правого и левого лёгких возникает примерно с одинаковой частотой.

Диагностика КАМЛ на антенатальном УЗИ достаточно сложна, поскольку повышение эхогенности легкого или его части встречается и при других пороках развития – лёгочной секвестрации, эмфиземе, атрезии или стенозе верхних дыхательных путей и др.

Более того, сложность клинической ситуации заключается в том, что часть КАМЛ существенно уменьшается в размерах с ростом срока беременности или полностью исчезает. Значимые эхографические критерии, позволяющие прогнозировать пренатальное исчезновение или уменьшение КАМЛ, не найдены [6].

Рентгенография грудной клетки, по мнению многих авторов, при подозрении на кистозную аденоматоидную мальформацию легких должна быть выполнена в первую очередь, сразу после рождения. На рентгенограммах КАМЛ характеризуется ограниченными границами одной доли изменениями легочной ткани в виде неравномерного повышения прозрачности участка легкого или кистозного образования, содержащего воздух или жидкость. Средостение, как правило, смещено в здоровую сторону. Кроме этого, могут выявляться пневмоторакс, гидроторакс, выпот жидкости в полость перикарда. Рентгенография органов грудной полости наиболее эффективна при I типе КАМЛ, когда в структуре патологического образования расположены крупные кисты, или само образование имеет большие размеры и смещает средостение в здоровую сторону. III тип КАМЛ также выявляют хорошо за счёт плотной безвоздушной структуры. Но далеко не все изменения лёгких могут быть видимы на рентгенограммах [2].

Более широкое использование современных методов лучевого исследования, а также совершенствование хирургических методов изменили тактику хирургического подхода к КАМЛ. Только раннее оперативное лечение данного порока предотвращает развитие осложнений и сохраняет возможность нормального постнатального развития лёгких [4].

Таким образом, проблема врожденной кистозной аденоматоидной мальформации легких до настоящего времени остается актуальной в связи с трудностью диагностики и частым развитием осложнений. По мере усовершенствования диагностических методов, возможности оценки состояния лёгочной ткани постоянно расширяются. Использование современных компьютерных томографов предоставляет возможность визуализировать изменения всех структур лёгкого. Прицельное изучение этих изменений у пациентов с КАМЛ позволило бы расширить знания об этом заболевании.

Целью работы являлась оценка возможностей МСКТ в кистозной аденоматоидной мальформации лёгких.

Материалы и методы

В работу включены результаты обследования 10 новорожденных [6 (60%) мальчики и 4 (40%) девочки], с антенатальным предварительным диагнозом кистозная аденоматоидная мальформация лёгких, обследованных в кабинете компьютерной томографии (КТ) областного перинатального центра в течение 4 лет (2010-2014 гг.). Возраст пациентов варьировал от 1 до 4 суток.

Всем пациентам была проведена рентгеновская компьютерная томография лёгких на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе “GE Brighthead 16” фирмы General Electric. Двум пациентам с подозрением на секвестрацию легких дополнительно была проведена МСКТ-ангиография на мультиспиральном 64-срезовом компьютерном томографе “Somatom Sensation” фирмы Siemens. Протокол сканирования включал нативное исследование с толщиной среза 1 мм и сканирование с внутривенным болюсным введением неионного контрастного препарата «Омнипак 350» в расчете 2 мл/кг массы тела, со скоростью 2-2,5 мл/с, с проведением

артериальной фазы и реконструкцией исследования толщиной среза 1 мм.

При анализе полученных данных осуществлялся последовательный просмотр изображений как в аксиальной плоскости, так и с последующей мультипланарной реконструкцией, построением трехмерных (MIP и VRT) изображений. При нативном исследовании проводилась предварительная оценка лёгочной ткани, выявление кистозных образований, их расположения и измерения их размеров, а так же оценка перифокальной лёгочной паренхимы.

Для определения типа кистозной аденоматоидной мальформации лёгких использовали общепринятую классификацию J.T. Stocker (1977 г.) [7].

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании антенатальный диагноз кистозной аденоматоидной мальформации лёгких был подтвержден лишь у 6 из 10 исследуемых новорожденных (в 60% случаев); у двоих пациентов на МСКТ патологии не выявлено, у дво-



Рис. 1. МСКТ грудной полости (лёгочное окно), уровень верхушки сердца. В заднемедиальных отделах нижней доли левого легкого (S9, S10) определяется участок безвоздушной паренхимы овоидной формы с включением небольших (до 5 мм в диаметре) воздушных полостей (стрелка). Прилежащая паренхима легкого повышенной воздушности по типу панлобулярной эмфиземы.

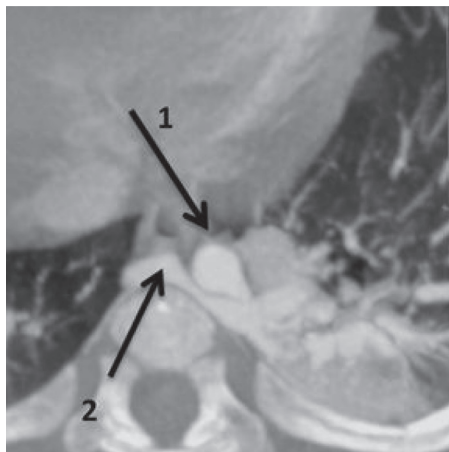
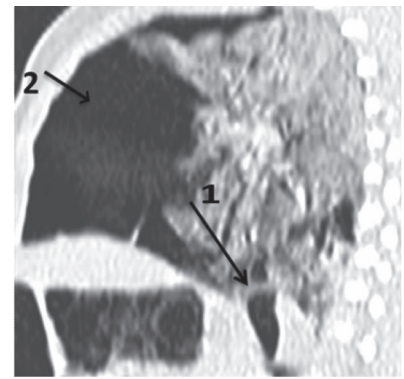
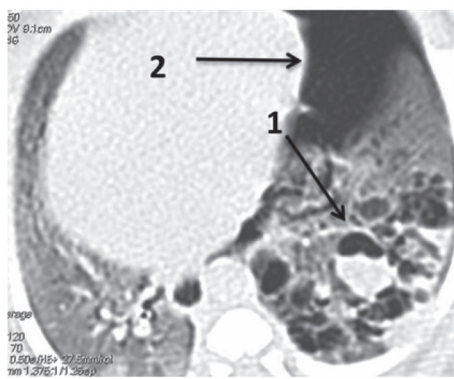


Рис. 2. МСКТ – ангиография грудной полости (лёгочное окно), на уровне верхушки сердца (а): дренирующий сосуд (стрелка 2) проходит позади аорты (стрелка 1); мультипланарная реконструкция в сагиттальной плоскости (б): два крупных питающих сосуда, отходят от нисходящего отдела грудной аорты (черные стрелки). Секвестрация лёгкого.



Обозначения: а – множественные полости разного диаметра с максимальным размером 28 мм (стрелка 1) с четкими, ровными контурами, содержащие жидкость и воздух. В передних отделах левой плевральной полости визуализируется большое количество воздуха (стрелка 2) – спонтанный пневмоторакс; б – крупная полость в нижней доле левого лёгкого, заполненная воздухом и жидкостью (стрелка 1); воздух в передних отделах левой плевральной полости (стрелка 2) с распространением от диафрагмы до верхушки лёгких.

Рис. 3. МСКТ грудной полости (лёгочное окно), на уровне верхушки сердца (а), мультипланарная реконструкция в сагиттальной плоскости (б).

их выявлена секвестрация лёгкого (антенатальный диагноз КАМЛ, тип III) (рис. 1, 2). Из 6 пациентов с установленным на



Рис. 4. МСКТ грудной полости (лёгочное окно), уровень нижних лёгочных вен. В нижней доле левого лёгкого визуализируются множественные воздушные полости, округлой формы, размерами 10-20 мм, с четкими неровными по толщине стенками (стрелка). Между полостями определяются растянутые альвеолы и фиброзные тяжи.

МСКТ диагнозом КАМЛ наиболее часто встречался I тип кистозной аденоматоидной мальформации лёгких. Он был выявлен у 4 (66,6%) пациентов (рис. 3). У двоих (33,4%) пациентов был обнаружен II тип КАМЛ (рис. 4).

Во всех случаях было выявлено одностороннее поражение легких (левого легкого – в 4 (66,6%), правого лёгкого – в 2 (33,4%) случаях). КАМЛ в нижней доле левого лёгкого был диагностирован у 4 пациентов. У 1 новорожденного кистозная аденоматоидная мальформация обнаружена в нижней доле правого лёгкого и 1 пациента – в средней доле правого лёгкого.

Сопутствующие пороки развития были выявлены у одного новорожденного с I типом КАМЛ (16,6%) – ВПС: открытый артериальный проток, Коарктация аорты в типичном месте.

Таким образом, врожденные

пороки развития лёгких возможно определить при пренатальном ультразвуковом скрининге. Вместе с тем возникают трудности при проведении дифференциальной диагностики между такими кистозными пороками лёгочной ткани, как кистозная аденоматозная мальформация лёгких и лёгочная секвестрация. В связи с этим необходимо проводить тщательное обследование новорождённых сразу после рождения для уточнения диагноза.

Мультиспиральная компьютерная томография – это основной диагностический метод, позволяющий неинвазивно и с высокой точностью оценить состояние легочной ткани, значимо подтвердить или исключить диагноз кистозной аденоматозной мальформации лёгких, а так же определить

тип порока, что позволит сориентироваться в объеме хирургического вмешательства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 24.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галыгина Н.А., Халецкая О.В., Удалова О.В. Клинико-эпидемиологические особенности врожденных кистозно-аденоматозных пороков развития легких в Нижегородской области // Медицинский альманах. – 2013. – №6. – С.106-109.
2. Ильина Н.А. Современные методы лучевого исследования в диагностике кистозных аденоматоидных мальформаций легких у новорожденных и детей раннего возраста // Медицинская визуализация. – 2010. – №2. – С.88-95.
3. Ильина Н.А., Алексеева А.Л. Компьютерная томография в диагностике врожденной кистозной аденоматоидной мальформации легких у детей // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – №1. – С.33-38.
4. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковалев В.М. Физиологические основы возможности применения мини-

мально инвазивной хирургии у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №5. – С.17-22.

5. Anand M., Deshmukh S.D., Naik A., Gaopande V. Congenital cystic adenomatoid malformation in an adolescent: An unusual presentation with pleural effusion and pneumatocele // Indian J Chest Dis Allied Sci. – 2011. – Vol. 53. – P.173-176.

6. Sood M., Sharma S. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung-A case report // Curr Pediatr Res. – 2011. – Vol. 15. – P.61-63.

7. Stocker J.T., Madewell J.E., Drake R.M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum // Hum Pathol. – 1977. – Vol.8. – P.155-171.

REFERENCES

1. Galyagina N.A., Khaletskaya O.V., Udalova O.V., Tsareva L.A. Clinical-epidemiological peculiarities of congenital cystic adenomatoid diseases of lung development in Nizhny Novgorod region // Meditsinskij Almanakh. – 2013. – №6. – P.106-109. (in Russian)
2. Ilina N.A. Modern methods of radiology in diagnostics Congenital Cystic Adenomatoid Malformation at newborns and children of early age // Meditsinskaya vizualizatsiya. – 2010. – №2. – P.88-95. (in Russian)
3. Ilina N.A., Alekseeva A.L. Computed tomography in the diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung in children // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 2014. – №1. – P.33-38. (in Russian)
4. Kozlov Y., Novozhilov V., Kovaiev V. The physiological bases

of the possibility of application of minimally invasive surgery in neonates and infants of the first three months of the life // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – №5. – P.17-22. (in Russian)

5. Anand M., Deshmukh S.D., Naik A., Gaopande V. Congenital cystic adenomatoid malformation in an adolescent: An unusual presentation with pleural effusion and pneumatocele // Indian J Chest Dis Allied Sci. – 2011. – Vol. 53. – P.173-176.

6. Sood M., Sharma S. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung-A case report // Curr Pediatr Res. – 2011. – Vol. 15. – P.61-63.

7. Stocker J.T., Madewell J.E., Drake R.M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum // Hum Pathol. – 1977. – Vol.8. – P.155-171.

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; Дрантусова Наталья Сергеевна – ассистент кафедры лучевой диагностики, к.м.н.; Краснов Павел Анатольевич – детский хирург; Подашев Борис Иосифович – заведующий кафедрой, к.м.н., доцент.

Information About the Authors:

Bazhenova Yuliya – Associate Professor, MD, PhD, 664049, Irkutsk, 100, Jubilejnij community, Department of Radiologic diagnostics, e-mail: rg.dr@mail.ru; Drantusova Natalia – Associate Professor, MD, PhD; Krasnov Pavel – pediatric surgeon; Podashev B. – Head of the Department, MD, PhD.

© БАРАХОВСКАЯ Т.В., ЩЕРБАКОВА А.В., ПОМАЗКИНА Н.А., БРУСЛИНА М.Е. – 2015
УДК: 616.127-007.61-007.272-06:616.12-008.331.1]-07

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Татьяна Васильевна Бараховская¹, Александра Витальевна Щербакова²,
Наталья Александровна Помазкина³, Марина Евгеньевна Бруслина³

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – доц., к.м.н. В.Г. Пуустозеров; ³Медико-санитарная часть ОАО «Международный Аэропорт «Иркутск», гл. врач – Г.А. Куликова)

Резюме. Приведено клиническое наблюдение больного, страдающего гипертрофической кардиомиопатией. Рассмотрены принципы диагностики данного заболевания, его течение и осложнения. Приведены критерии стратификации риска внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, течение, осложнения, факторы риска внезапной сердечной смерти.

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

T.V. Barakhovskaya¹, A.V. Shcherbakova², N.A. Pomazkina³, M.E. Bruslina³
 (Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ³Medical service International Airport Irkutsk, Russia)

Summary. There has been conducted a clinical observation of a patient suffering from hypertrophic cardiomyopathy. The principles of diagnosis of this disease, its course and complications have been presented. The criteria and stratification of sudden cardiac death risk have been shown.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, course, complications, factors of sudden cardiac death risk.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это генетически обусловленное заболевание, характеризующееся выраженным утолщением (гипертрофией) миокарда левого желудочка (ЛЖ) в отсутствие каких-либо очевидных внешних причин. К факторам риска ГКМП относят наследственную предрасположенность и возраст 20-40 лет, пол – мужчины болеют чаще женщин. ГКМП может сочетаться и с другой патологией генетической природы.

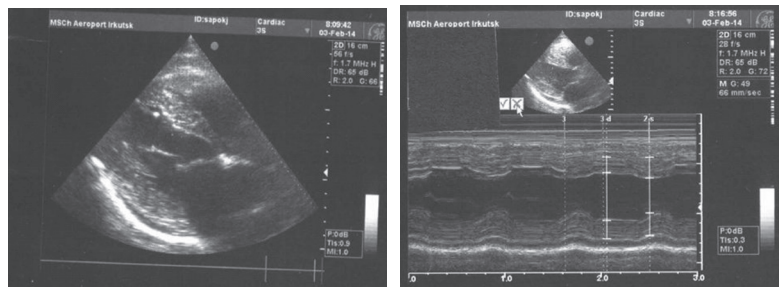
В зависимости от симметричности гипертрофии мышцы сердца выделяют симметричную и асимметричную формы. Чаще (более 50% случаев) встречается асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, которая занимает либо всю перегородку, либо (реже) ее базальную часть. К более редким вариантам асимметричной гипертрофии ЛЖ относятся верхушечная и заднеперегородочная и (или) боковой стенки левого желудочка. В зависимости от наличия препятствий кровотоку из ЛЖ в аорту выделяют обструктивную и необструктивную формы. Идиопатическая ГКМП связана с передачей по наследству измененных генов или со спонтанной мутацией генов, контролирующих структуру и функцию сократительных белков мышцы сердца [2].

Основным методом диагностики ГКМП является ЭХОКГ. Классическая ЭХОКГ картина при ГКМП включает: 1) утолщение стенки ЛЖ разной степени выраженности. Наиболее типична асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) при толщине перегородки 15 мм и более и отношении толщины МЖП к толщине задней стенки ЛЖ – 1,3:1,0 и более. Полость ЛЖ закономерно уменьшена, в некоторых случаях настолько, что в систолу ее стенки почти соприкасаются друг с другом; 2) передне-систолическое движение митрального клапана – смещение передней створки митрального клапана (МК) вперед в систолу по направлению к МЖП; 3) динамический градиент в области выходного тракта ЛЖ; 4) диастолическая дисфункция – её выраженность варьирует в широких пределах и слабо коррелирует с выраженностью гипертрофией миокарда ЛЖ. Повышение конечного диастолического давления при нарушении диастолической функции закономерно приводит к дилатации левого предсердия (ЛП) и возникновению фибрилляции предсердий (ФП); 5) митральная регургитация возникает вследствие передне-систолического движения створки МК [3,4].

Приводим пример диагностики и течения ГКМП у больного А. 25 лет, который поступил в кардиологическое отделение с явлениями нарастающей сердечной недостаточности (жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке и в покое при нахождении в горизонтальном положении). Диагноз ГКМП был выставлен в возрасте 12 лет после потери сознания на тренировке. При осмотре состояние больного тяжелое, отеки голеней, кожные покровы бледные. Выявлено увеличение границ сердца влево, тоны сердца аритмичные по типу экстрасистолии, ЧСС 100 в 1 минуту, АД 120/90 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, здесь же укорочение перкуторного звука. Печень выходит из-под края реберной дуги на 2 см, безболезненная.

При проведении ЭХОКГ у больного была выявлена дилатация ЛП 4,7 см, толщина МЖП 16 мм, задней стенки ЛЖ 18 мм (рис. 1 а, б), расхождение митрального клапана 3,1 см, с пре-систолическим движением передней створки МК. Градиент давления между ЛЖ и аортой 24 мм рт.ст, тип наполнения

промежуточный, что характерно для диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Индекс массы миокарда 161 г/м². По задней стенке ЛЖ лоцировалась свободная жидкость в мини-



Обозначения: а – В-режим двухмерное исследование по парастеральной длинной оси левого желудочка. PW задняя стенка ЛЖ. TVS межжелудочковая перегородка; б – М-модальное исследование на уровне левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки 16 мм, задней стенки левого желудочка 18 мм, по задней стенке ЛЖ видно наличие свободной жидкости.

Рис. 1. Гипертрофическая кардиомиопатия.

мальном количестве (рис. 2). Конечный-диастолический размер 4,8 см, конечный-систолический размер 3,1 см, фракция

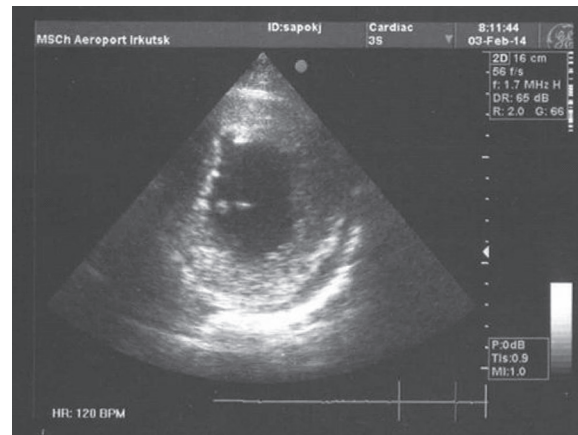


Рис. 2. Парастеральная короткая ось левого желудочка на уровне сосочковых мышц.

выброса (ФВ) 61%. Со стороны правых отделов сердца изменений не выявлено (рис. 3).

Заключение ЭХОКГ: дилатация ЛП, гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции путей оттока из ЛЖ, минимальный гидроперикард. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ.

ЭКГ заключение: вольтаж низкий, ритм синусовый, ЧСС 75 в 1 минуту. Резкое отклонение электрической оси вправо, усиление потенциалов правого желудочка и правого предсердия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Не исключается блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм, средняя ЧСС 78 в минуту, зарегистрированы желудочковые полиморфные экстрасистолы (187), эпизоды синоатриальной блокады II ст. 2 тип, признаки нагрузки на правое предсердие, лабильность сегмента ST в V4-6 в виде элевации от 0,5 до 2,1 мм, периодически с инверсией зубца Т.

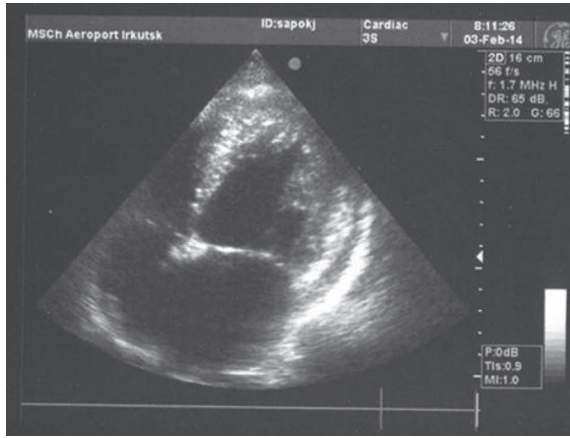


Рис. 3. Двухмерное исследование из апикальной четырехкамерной позиции. На снимке видно утолщение стенок миокарда левого желудочка, дилатация левого предсердия и наличие гидроперикарда по задней стенке ЛЖ: LA – левое предсердие, LV – левый желудочек, RA – правое предсердие, RL – правый желудочек.

Рентгенография грудной клетки: лёгочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Сосудистый рисунок усилен. Сердце и аорта без особенностей.

УЗИ плевральной полости: справа – свободная жидкость 2,3 см, слева 1,5 см.

На основании проведенного обследования выставлен диагноз: гипертрофическая ассиметричная необструктивная кардиомиопатия. Редкие желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, эпизоды синоатриальной блокады II ст. 2 тип, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ХСН IIБ стадии, ФК по NYHA 3. Двухсторонний гидроторакс, гидроперикард. Синкопальные состояния в анамнезе.

Течение заболевания ГКМП сопряжено с высоким риском развития осложнений: разнообразных нарушений ритма – суправентрикулярной и желудочковой тахикардии (ЖТ), нарушений проводимости, ФП и желудочков, тромбоэмболии, инфекционного эндокардита, инфаркта миокарда, кардиогенного шока, остро нарушения мозгового кровообращения. С аритмиями связывают внезапную сердечную смерть (ВСС) у данной категории больных. Определение риска развития ВСС складывается из выявления факторов риска, определения их значимости у каждого конкретного пациента и разработки тактики профилактических мероприятий.

Американская коллегия кардиологов и Европейское кардиологическое общество распределили по категориям известные факторы риска ВСС на «основные» и «возможные»

для отдельных групп больных ГКМП (табл. 1) [5].

Согласно Национальным рекомендациям для вторичной профилактики ВСС [1] имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) устанавливаются больным с ГКМП, имеющим «большие» факторы риска развития ВСС. Не рекомендуется больным ГКМП имплантация ИКД с отсутствием основных факторов риска ВСС, с положительным генотипом и отсутствием клинической симптоматики.

Медикаментозная терапия предусматривает назначение бета-блокаторов, которые рекомендуются для лечения симптомных взрослых больных с ГКМП. Амиодарон может быть препаратом выбора для лечения больных со стойкой ЖТ и/или ФЖ в анамнезе (основные факторы риска), при невозможности имплантации ИКД [1].

Таким образом, у больного в представленном клиническом случае отсутствуют «большие» факторы риска развития ВСС (синкопальное состояние отмечалось однократно много лет назад и не повторялось в течение более 10 лет, не зарегистрировано ЖТ и ФЖ), и данному больному не показана в настоящий момент имплантация ИКД. Рекомендуется проводить клиническую оценку больных с ГКМП для стратификации риска ВСС каждые 12-24 месяца.

Роль генетического тестирования у больных с ГКМП для стратификации риска ВСС остается до конца не изученной. Генетическое тестирование для подтверждения ГКМП рекомендовано у больных с нетипичной клинической картиной ГКМП. Семейный скрининг должен включать проведение

Факторы риска ВСС у больных ГКМП

Таблица 1

«Большие» факторы риска развития ВСС	Развития ВСС возможно у отдельных больных
<ul style="list-style-type: none"> - Сердечный арест - Спонтанная устойчивая ЖТ - Семейный анамнез случаев ВСС - Необъяснимые синкопе - Утолщение стенок ЛЖ ≥ 30мм - Неустойчивая спонтанная ЖТ 	<ul style="list-style-type: none"> - ФП - Ишемия миокарда - Наличие мутаций генов - Интенсивная (соревновательная) физическая нагрузка

ЭКГ, ЭХОКГ, клиническую оценку через определенные промежутки времени (от 12 до 18 месяцев у детей и подростков и каждые 5 лет у взрослых). Проведение генетического тестирования рекомендовано у родственников больного ГКМП первой степени родства [1,5].

Таким образом, данная публикация рассматривает современное состояние изучения ГКМП и приводит стратификацию риска ВСС у больных с данной патологией.

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: 08.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Клиническая практика. – 2012. – №4. – С.1-75.
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия – современные состояние проблемы. Вопросы эпидемиологии и номенклатуры, генетики и патофизиологии, вариантов течения и дифференциального диагноза // Кардиология. – 2013. – №5. – С.4-12.
3. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. – Пер. с англ. – М.: МЕДпре-информ, 2010. – 280 с.
4. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиогра-

фия. – М.: Практика, второе издание. – 2005. – 344 с.

5. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58. №25. – P.e212-e260.

REFERENCES

1. Ardashev A.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. National Guidelines for the definition of risk and prevention

- of sudden cardiac death // Klinicheskaya praktika. – 2012. – №4. – P.1-75. (in Russian)

2. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., et al. Hypertrophic Cardiomyopathy – Modern State of the Problem. Issues of Epidemiology and Nomenclature, Genetics and Pathophysiology, Variants of Course and Differential Diagnosis // Kardiologia. – 2013. – №5. – P.4-12. (in Russian)

3. Riding E. Echocardiography. Practical Guide. – Translation from English – Moscow: MEDPRO-infrm, 2010. – 280 p. (in Russian)

4. Schiller N., Osipov M.A. Clinical Echocardiography. – Second Edition – Moscow: Practice, 2005. – 344 p. (in Russian)

5. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58. №25. – P.e212-e260.

Информация об авторах:

Бараховская Татьяна Васильевна – асс. кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: tvbar@bk.ru; ЩербакOVA Александра Витальевна – доцент, к.м.н., 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 10; Помазкина Наталья Александровна – врач УЗД, 667009, Иркутск, ул. Можайского 2; Бруслина Марина Евгеньевна – врач кардиолог.

Information About the Authors:

Barakhovskaya Tatiana Vasilevna – MD, PhD, assistant 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Medical University, e-mail: tvbar@bk.ru; Shcherbakova Aleksandra Vitalevna – MD, PhD, Associate Prof. of Department Irkutsk State Medical Academe of Continuing Education, 664049 Irkutsk, Ybileyjnyj mkr., 100, e-mail: sherbakova2007@mail.ru; Pomazkina Natalya Alexandrovna – Doctor of ultrasound diagnostics, 667009, Mozhaiskogo st., 2, Irkutsk, Russia; Bruslina Marina Evgenevna – cardiologist.

ЛЕКЦИИ

© АНГАРСКАЯ Е.Г., ДЕХАНОВ А.С., КОМОГОРЦЕВ И.Е., ХЕЛАЯ Д.О., КАЛАШНИКОВ И.В. – 2015
УДК: 796.012:611.727

ПОДГОТОВКА ШТАНГИСТОВ К СОРЕВНОВАНИЯМ ПО ПАУЭРЛИФТИНГУ С УЧЕТОМ АНАТОМИИ И БИОМЕХАНИКИ СУСТАВОВ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Екатерина Геннадьевна Ангарская¹, Александр Сергеевич Деханов², Игорь Евгеньевич Комогорцев¹, Демури Отарович Хелая^{1,2}, Иван Викторович Калашиников¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ²Иркутская областная комплексная детско-юношеская спортивная школа «Спарта», директор – К.А. Куликов)

Резюме. В лекции освещаются вопросы профилактики повреждений суставов верхней конечности у спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом. Обоснована и подробно изложена комбинированная методика тренировок спортсменов с учетом знаний по анатомии и биомеханике суставов верхней конечности.

Ключевые слова: пауэрлифтинг, биомеханика суставов, верхняя конечность.

PREPARATION OF WEIGHTLIFTERS TO COMPETE IN POWERLIFTING WITH REGARD TO ANATOMY AND BIOMECHANICS OF JOINTS OF UPPER LIMB

E.G. Angarskaya¹, A.S. Dehanov², I.E. Komogortsev¹, D.O. Khelaya^{1,2}, I.V. Kalashnikov¹
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk regional comprehensive sports school «Sparta», Russia)

Summary. The lecture covered the problems of prevention of joint injury of upper limb in athletes and weightlifters involved in powerlifting. The valid and detailed combination technique for the athletes with knowledge on anatomy and biomechanics of the joint has been proposed.

Key words: Powerlifting, biomechanics of joints, upper limb.

В настоящее время существует стойкая тенденция увеличения количества россиян, занимающихся спортом. Особенно популярным видом спорта становится тяжелая атлетика, и в частности пауэрлифтинг. К сожалению, в тренировочном процессе данного вида спорта до сих пор нет хорошего научно-методического обеспечения. Существует много нерешенных вопросов, связанных с технологиями и методами обучения в пауэрлифтинге, а успешность тренировки спортсменов с целью улучшения индивидуальных навыков зависит от многих факторов и условий [5]. Этот вид тяжелой атлетики относится к скоростно-силовым видам спорта, характерной особенностью которых является кратковременность усилий, и в тоже время максимальное проявление их мощности. Поэтому спортивная техника в пауэрлифтинге

направлена на то, чтобы спортсмен мог при решении двигательных задач наиболее полно и эффективно использовать все эти качества, то есть максимально эффективно развивать скоростно-силовое напряжение во всех фазах движения, а также выполнять все движения в правильном направлении.

Подъем штанги связан с взаимодействием между собой многообразных сил, и это взаимодействие происходит при различных режимах работы мышц: взрывной, преодолевающей, уступающей, статической, а также при очень быстро сменяющихся максимальных напряжениях и расслаблениях мышц. При этом атлет должен сохранить равновесие почти во всех фазах движения.

В пауэрлифтинге, как и в любом другом виде спорта, постоянно происходит совершенствование техники выполне-

нии различных видов упражнений. Процесс поиска более рациональных приемов выполнения тренировочных упражнений продолжается наряду с совершенствованием самой методики тренировки и обучения. Однако методика тренировки спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом, пока еще не подкреплена научными исследованиями биомеханической структуры упражнений и методик тренировки.

Несмотря на хорошую подготовку тренерского состава и достаточное оснащение спортзалов, сохраняется тенденция к повышенному травматизму во время соревнований и тренировок. Особенно часто среди штангистов, занимающихся пауэрлифтингом, встречаются травмы плечевого сустава как наиболее нагружаемого и нестабильного при таких тренировках, они составляют 55-60% от всех повреждений данной группы спортсменов [2].

Плечевой сустав многоосный шаровидный и потому подвержен частым травмам, поэтому так важно соблюдать правила тренировок, основанные на знаниях анатомии и биомеханики плечевого сустава. Травмы локтевого сустава у спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом, происходят реже [2].

Тренировки по пауэрлифтингу представляют собой силовой тренинг с целью развития быстрых мышечных волокон и силовых показателей. Под силовыми показателями имеется в виду способность штангиста выполнять базовые упражнения в одном подходе на одно повторение. Базовыми упражнениями являются: приседания со штангой на плечах, жим лежа штанги на грудь и становая тяга. Когда-то в соревновательные движения входил армейский жим, но из-за большого количества травм плечевого сустава во время выполнения этого упражнения оно было снято с соревновательной программы по пауэрлифтингу. Но это упражнение хорошо развивает силовые показатели, поэтому это следует учесть во время составления тренировочной программы.

Приседания со штангой на плечах

Это первое соревновательное упражнение по пауэрлифтингу. Спортсменам, выполняющим это упражнение, в первую очередь нужны сильные мышцы ног, спины и плечевого пояса (рис. 1).

При выполнении данного соревновательного упражнения есть вероятность повреждения коленного сустава и поясничного отдела позвоночника. С целью профилактики такого рода травм выполнять данное упражнение необходимо только в наколенниках и поясе штангиста. При срыве штанги с плечевого пояса назад есть вероятность получить повреждение капсулы и связок локтевого сустава при его вывихе. При этом механизме происходит резка абдукция предплечья, которая усиливается весом падающего снаряда. Такой механизм травмы всегда приводит к значительным повреждениям капсульно-связочного аппарата локтевого сустава с его вывихом, а также возможны повреждения связок лучезапястного сустава вследствие его нестабильного положения в положении пронации предплечья и разгибания лучезапястного сустава с эффектом максимального натяжения передней связки дистального лучелоктевого сустава [1,3]. Поэтому для профилактики повреждений дистального лучелоктевого и лучезапястного суставов при выполнении данного упражнения необходимо всегда использовать ограничители на запястья с захватом большого пальца кисти или эластичные бинты с туром через большой палец.

Жим лежа штанги на грудь

Это второе соревновательное упражнение в пауэрлифтинге (рис. 2). При выполнении данного упражнения супинация предплечья и разведение верхних конечностей на фиксированный угол создают относительную стабильность, поэтому возможность получить травму становится минимальной. Осевая нагрузка в жиме штанги на грудь отличается от ее подъема стоя, как в тяже-



Рис. 1. Приседания со штангой на плечах (выполняет Д. Хелая).

лой атлетике, поэтому вальгирование предплечья не происходит.

Количество повторений и вес штанги во всех жимах лежа рассчитываются от предельного максимума (максимальный вес штанги, который можно поднять 1 раз). Вероятность по-



Рис. 2. Жим лежа штанги на грудь (выполняет Д. Хелая).

лучения травм суставов верхней конечности при выполнении данного упражнения минимальна, поэтому при 12-недельном цикле можно без ущерба для здоровья увеличить свой жим более чем на 10%. Во время тренировок нет необходимости значительно нагружать плечевой пояс, мышцы спины и нижних конечностей. В этом упражнении главное — это сам жим лежа, а остальные мышечные группы тренируются в поддерживающем состоянии (упражнения будут рассмотрены в базовых).

Становая тяга

Для любителей пауэрлифтинга становая тяга является одним из 3 базовых упражнений, которые они делают регулярно. Это упражнение прорабатывает все мышцы спины, а



Рис. 3. Становая тяга (выполняет Д. Хелая).

так же мышцы бедра и ягодицы. Так как в упражнении идёт большая нагрузка на спину и поясничный отдел в частности, то правильная техника выполнения упражнения очень важна (рис. 3).

Становая тяга не рекомендована для выполнения в начале тренировки, так как во время её выполнения тратится очень много энергии. Конечно, это не относится к пауэрлифтерам, у которых весь день может состоять из одного упражнения.

Становая тяга – простое упражнение, но неправильная техника может навредить мышцам спины, поэтому не рекомендуется делать становую тягу с большим весом на штанге. Вес нужно увеличивать постепенно, а перед тренировкой хорошо разогреть и растянуть мышцы спины. В начальной фазе рекомендовано опускаться гораздо ниже, чтобы мышцы нижних конечностей помогали мышцам спины оторвать штангу от пола. Гриф штанги должен практически касаться передней поверхности нижних конечностей, при таком ее положении снимается лишняя нагрузка с поясничного отдела позвоночника.

При работе с большим весом в становой тяге необходимо использовать тяжелоатлетический пояс. При работе с лёгким весом количество повторений в подходе не должно превышать 15, так как спина состоит из самых крупных мышц в теле человека. При увеличении веса на штанге 15 повторений делать уже тяжело, поэтому необходимо ограничиваться 6-8 повторами в подходе.

В процессе обучения и тренировки спортсмены помимо соревновательных используют большое количество вспомогательных упражнений. Применяют их для развития отдельных групп мышц, совершенствования техники, разминки, всесторонней физической подготовки пауэрлифтера, а также для активного отдыха. В этих упражнениях мышцы принимают самое разнообразное участие, но в каждом от-

звончика и плечевого сустава. Но при подготовке к соревнованиям это упражнение используется как базовое, но при его выполнении необходимо использовать умеренный вес на

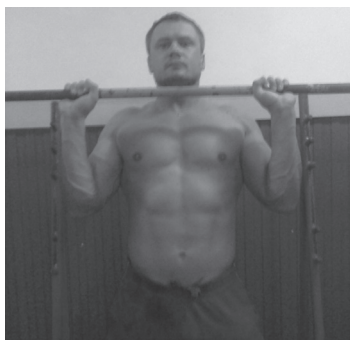


Рис. 4а. Армейский жим (старт).



Рис. 4б. Армейский жим.

штанге, чтобы сохранить баланс эффективности и безопасности (рис. 4 а, б).

Армейский жим в первую очередь задействует передний пучок дельтовидной мышцы, далее в процесс вовлекается бицепс, который, как и мышцы брюшного пресса, работает как стабилизатор. В положении стоя появляется возможность подталкивать штангу ногами, уменьшая нагрузку на мышцы плечевого пояса. Основной вес штанги при выполнении армейского жима приходится на плечевые и локтевые суставы. Суставы при армейском жиме находятся в более удобном положении, чем при выполнении жима сидя, и подвержены повреждению только из-за большого веса на штанге. При сгибании в плечевом суставе риск получить травму намного меньше, чем при отведении верхней конечности.

При работе с большим весом на штанге, также подвергаются значительной нагрузке коленные суставы, поэтому для профилактики повреждений это упражнение требует тща-

Таблица 1

Мышцы	Предпочтительные упражнения
большая ягодичная мышца /НД/	Глубокие приседания со штангой на спине, держа торс выпрямленным
малая ягодичная мышца /ВД/ средняя ягодичная мышца /ВД/	Глубокие приседания со штангой на спине, держа торс выпрямленным
двуглавая бедренная /бицепс бедра/ /ВД/ квадрицепс /прямая головка бедра /НД/	Сгибание ног, лежа на специальном устройстве. Глубокие приседания со штангой на спине
латеральная головка 4-х головной мышцы бедра, медиальная головка 4-х головной мышцы бедра, портняжная мышца /НД/	Приседания Геккеншмидта – выпрямления ног, сидя на специальном устройстве
группа разгибателей спины /НД/	Выпрямления туловища лежа лицом вниз на скамье; наклоны со штангой на плечах; становые тяги с выпрямленными ногами
Мышцы плечевого пояса /дельтовидные, трапециевидные;/С/	Тяги штанги к подбородку стоя; жимы штанги из-за головы, разведение рук в стороны, стоя и в наклоне; подьёмы выпрямленных рук вперед, стоя со штангой; подьёмы плеч со штангой в опущенных руках

Примечания: НД – непосредственные двигательные мышцы, ВД – вспомогательные двигательные мышцы, С – стабилизаторы.

дельном случае можно выделить основные, наиболее важные группы. Член международной ассоциации спортивных наук Л.А. Остапенко предлагает следующее распределение мышц, роль которых особенно велика при выполнении определенных упражнений (табл. 1) [4].

Чтобы развить силу определенной мышцы или группы мышц, необходимо увеличить мышечную массу. Но в зависимости от метода её развития каждая мышца может проявлять силовые, скоростные или скоростно-силовые способности. Поэтому при увеличении мышечной массы неважно, с помощью каких физических упражнений она развивалась [2], но нет такого универсального упражнения, которое могло бы дать одинаковую нагрузку всем мышцам одновременно. Поэтому существует определенная группа тренировочных упражнений.

Базовые упражнения на плечи Армейский жим

Армейский жим является базовым упражнением для плечевого пояса. Во время его выполнения задействуется значительное количество мышечных групп. В конце XIX и начале XX века армейский жим входил в программу соревнований по пауэрлифтингу, но позже был исключен из-за того, что очень многие штангисты получали серьезные травмы по-

дельной разминки и разогрева всего тела перед выполнением рабочих подходов.

Тяга штанги лежа

Тяга штанги лежа является базовым упражнением для задней порции дельтовидной мышцы, но это не значит, что надо обязательно добавлять большой вес на штангу, так как для тренировки задней порции дельтовидной мышцы необходимо обязательно соблюдать правильную технику выполнения упражнений. С точки зрения биомеханики абсолютно обосновано, что рабочей порцией дельтовидной мышцей является та, которая находится сверху плечевого сустава, поэтому для тренировки задних дельтовидных мышц поднимают локоть вверх, а туловище наклоняют вниз. Если атлет не сможет вытянуть вес корректно, то он, скорее всего, либо выполнит упражнение в неполной амплитуде, что правильно, либо опустит локти и поможет себе спиной, что категорически недопустимо с точки зрения биомеханики.

Тягу штанги лежа необходимо выполнять с идеальной техникой и с таким весом на штанге, который является максимальным, но который штангист способен контролировать. При выполнении этого упражнения для профилактики повреждений плечевого сустава вес на штанге лучше недобирать. Включать это упражнение в программу тренировок



Рис. 5а. Тяга штанги лежа (старт).

задняя порция дельтовидной мышцы является небольшой мышечной группой, для её проработки необходимо исключить из работы все остальные мышцы, иначе более сильные и сильные мышцы просто забирают у задней порции дельтовидной мышцы всю нагрузку. Для того, чтобы тяга штанги лежа позволила достичь цели тренировки, необходимо сначала вывести локтевые суставы вперед, при этом частично нагрузка все равно будет как на среднюю порцию дельтовидной мышцы, так и на трапециевидную мышцу.



Рис. 5б. Тяга штанги лежа.

Если локтевые суставы отвести назад, то нагрузка идет на среднюю часть спины, если поднимать штангу слишком высоко, то в процесс включается трапециевидная мышца. Сгибание происходит в двух суставах: плечевом и локтевом. Получить травму при выполнении данного упражнения маловероятно, если использовать умеренный рабочий вес на штанге. Если же штангист пытается нагрузить штангу, как при становой тяге, то вероятность получить травму плечевого или локтевого сустава увеличивается. Так же стоит обратить внимание на то, что сгибание в локтевом суставе при выполнении этого упражнения механическое, а тянуть штангу надо не бицепсом, а задней порцией дельтовидной мышцы (рис. 5 а, б).

Дельтовидная мышца представлена 3 порциями, каждая из которых выполняет определенную функцию, задняя порция дельтовидной мышцы отвечает за отведение руки назад, когда мышца находится над плечевым суставом. Если отвести руку назад, при этом опустив локтевой сустав вниз, то сокращается широчайшая мышца спины, а этого надо избегать, выполняя тягу штанги лежа. Тренировать заднюю порцию дельтовидной мышцы необходимо обязательно, так как она имеет самый большой потенциал к гипертрофии, но при неправильном выполнении тренировочных упражнений ей не придают достаточного значения.

Тяга штанги к подбородку

Тяга штанги к подбородку является базовым упражнением для тренировки плечевого пояса. Уникальность этого упражнения заключается в том, что оно интенсивно тренирует не только переднюю порцию дельтовидной мышцы, но ещё и среднюю ее порцию, а также трапециевидную мышцу. На этом особенности этого упражнения не заканчиваются. Если все остальные базовые упражнения для тренировки плечевого пояса являются жимами, то в данном случае штангу необходимо тянуть вверх. Эта особенность тяги штанги к подбородку и позволяет включить в работу среднюю порцию дельтовидной мышцы.

При анализе распределения нагрузки между пучками дельтовидной мышцы и трапециевидной мышцей определе-

можно только после 3-4 месяцев занятий в тренажерном зале, так как недостаточно развитое мышечное чувство может стать причиной различных повреждений плечевого сустава. Так как

но, что её коэффициент распределения зависит от ширины хвата. Чем уже будет хват, тем больше будет амплитуда движения, и большую нагрузку будет получать трапециевидная мышца. Соответственно, чем шире взять штангу, тем целенаправленней получится тренировать все порции дельтовидной мышцы. Оптимальным является такой хват, когда локтевые суставы при пиковом сокращении мышц образуют угол в 90° (рис.6 а, б).

но, что её коэффициент распределения зависит от ширины хвата. Чем уже будет хват, тем больше будет амплитуда дви-



Рис. 6а. Тяга штанги к подбородку (старт).



Рис. 6б. Тяга штанги к подбородку.

Локтевые суставы во время этого упражнения все время должны находиться дальше от грудной клетки, чем кисти, то есть их следует специально выпячивать вперед. Когда этого не происходит, нагрузка смещается на широчайшую мышцу спины, это необходимо избегать. Но при смещении нагрузки с целевой мышечной группы, в верхней точке на локтевой сустав приходится практически вся нагрузка, поэтому в таком положении ни плечи, ни широчайшая мышца спины не могут эту нагрузку взять на себя. Поэтому, чтобы не получить травму локтевого сустава, необходимо соблюдать правильную технику выполнения упражнения.

Изолирующие упражнения на плечевой пояс

Жим Арнольда

Жим Арнольда – это изобретение австрийского бодибил-



Рис. 7а. Жим Арнольда (старт).

дера Арнольда Шварценегера, который позже стал звездой Голливуда и губернатором Калифорнии.



Рис. 7б. Жим Арнольда (окончание упражнения).



Рис. 7в. Жим Арнольда (вариант чередующихся выжиманий).

Во время жима гантелей вверх, основную нагрузку получает передняя порция дельтовидной мышцы. Гантели позволяют лучше его растянуть, поскольку их можно опускать ниже. В упражнение добавлена супинация, что позволило подключить ещё и работу верхней грудной мышцы, одновременно увеличив растяжку всех порций дельтовидных мышц. Жим Арнольда подключает больше мышечных групп, чем остальные тренировочные упражнения, что делает его лучшим из базовых для тренировок пауэрлифтеров, но этот жим одновременно перегружает плечевой сустав. Гантели идут не только вверх, но также и прокручиваются, поэтому выполнять упражнение с большим весом гантелей не рекомендуется. Наоборот, его лучше делать после армейского жима, чтобы лучше тренировать переднюю порцию дельтовидной мышцы (рис.7 а, б, в).

Это упражнение хорошо тренирует трицепс в активной фазе, а также бицепс в неактивной. Это важно учитывать при составлении тренировочной программы.

Махи в кроссовере

Махи в кроссовере являются одним из лучших изолирующих упражнений для тренировки задней порции дельтовидной мышцы плечевого пояса. Упражнение можно выполнять как в наклоне, так и стоя ровно, но в обоих случаях целевую нагрузку будет получать задняя порция дельтовидной мышцы. Как правило, именно она и отстает, так как имеет

самый меньший объем из всех порций дельтовидной мышцы и обычно недополучает нагрузку при выполнении других тренировочных упражнений. Можно вынести тренировку задней порции дельтовидной мышцы в начало тренировки, чтобы больше тренировать именно ее.

Выполнять махи в кроссовере лучше всего чисто, концентрируясь на работе целевой мышечной группы, поскольку выполнение упражнения сместит нагрузку в более сильные порции дельтовидной мышцы, и упражнение потеряет всякий смысл. Упражнение, как правило, выполняется в достаточно большом диапазоне повторений, а ключевыми моментами техники выполнения махов является положение локтевых суставов. Локтевой сустав всегда должен быть выше кисти, иначе, если опустить локтевые суставы вниз, нагрузка пойдет в широчайшие мышцы спины и трапециевидные мышцы.

Во время выполнения махов в кроссовере штангист старается как можно лучше изолировать заднюю порцию дельтовидной мышцы, но нагрузку все равно получают другие мышцы: средняя порция дельтовидной мышцы, отвечающая за отведение руки в сторону, поэтому активно участвует в начальной фазе упражнения, и трапециевидная мышца, под-

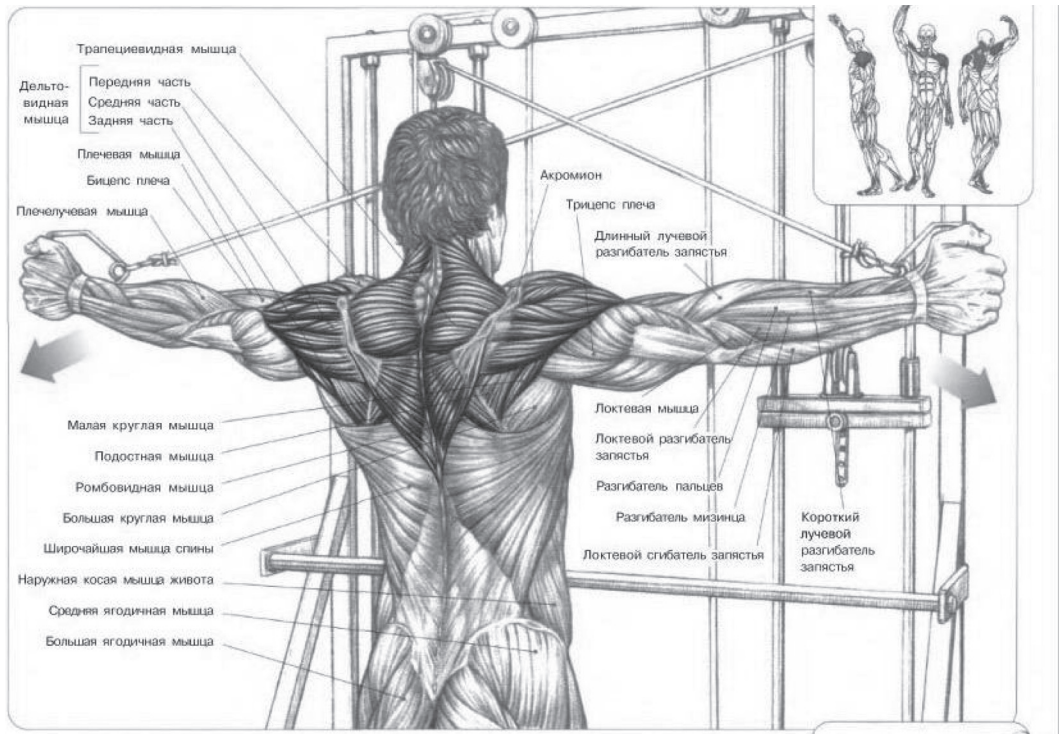


Рис. 8. Махи в кроссовере стоя (схема).

ключаящаяся в конечной фазе амплитуды движения. Бицепс и мышцы предплечья работают факультативно, удерживая рукоятку тренажера. Широчайшая мышца спины включается при нарушении техники выполнения махов, поэтому её следует стараться исключить из работы.

Махи в кроссовере являются изолирующим упражнением, что говорит о том, что во время его выполнения вся нагрузка аккумулируется только в одном суставе, в данном случае – это плечевой сустав. Однако данное упражнение является «тянущим», то есть вес не давит на сустав сверху, а лишь

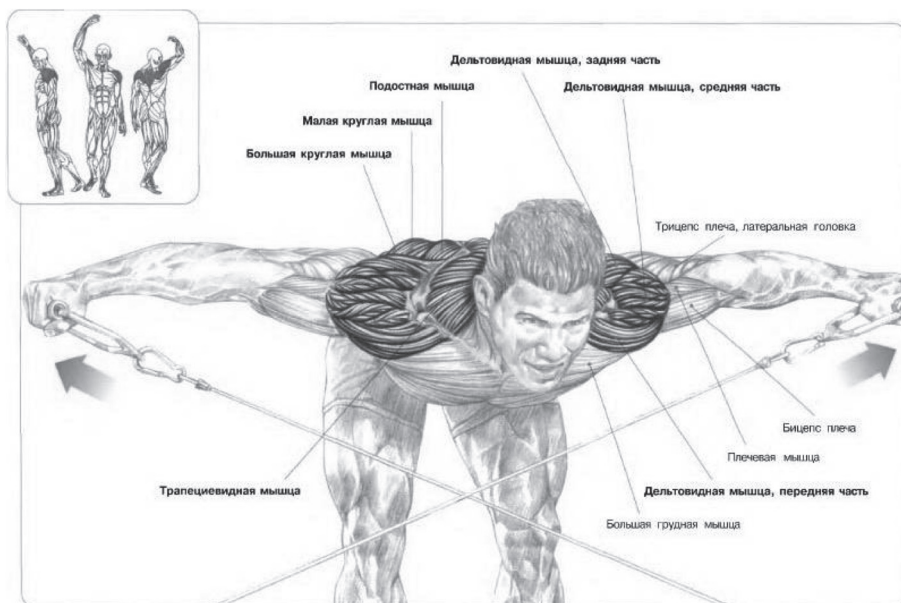


Рис. 9. Махи в кроссовере в наклоне.

растягивает его, то говорить о травмоопасности упражнения не приходится. С другой стороны, плечевой сустав – это самый подвижный сустав в теле человека, поэтому есть вероятность получения вывиха. В связи с этим рекомендуется выполнять упражнение плавно и подконтрольно, без рывков, чтобы нагружать только мышцы, не рискуя получить травму плечевого сустава. Для профилактики травм перед выполнением упражнения обязательно необходимо разогреться и выполнить 1-2 разминочных подхода с небольшим весом (рис. 8 [6]).

Другой вариант выполнения упражнения – махи в кроссовере в наклоне. В данном случае упражнение выполняется с нижних блоков (рис. 9 [6]).

Данное упражнение заслуживает внимания, и отдавать предпочтение какому-либо варианту его выполнения не стоит. Махи в кроссовере следует выполнять с идеальной техникой, используя такой вес, который можно контролировать.

Разведение рук с гантелями

Разведение рук с гантелями – это очень эффективное упражнение для развития мышц плечевого пояса, но выполнять его следует с хорошим контролем веса гантелей. Плечевые суставы находятся в безопасности, когда они фиксированы или двигаются по заданной фиксированной амплитуде, как, например, при выполнении махов в кроссовере. Поэтому разведение рук с гантелями необходимо вы-

полнять подконтрольно и медленно, не используя слишком большой рабочий вес гантелей.

Основную нагрузку при выполнении данного упражнения получает средняя порция дельтовидной мышцы, но также в работу включается и ее задняя порция. Передняя порция дельтовидной мышцы в данном упражнении практически не участвует, поэтому разведение рук с гантелями хорошо совмещать с тренировкой мышц груди (рис. 10а [6], 10б, в).

Плечевой и локтевой суставы находятся в не очень удобном положении, поэтому для профилактики травм данное упражнение не рекомендуется делать с большим весом гантелей. При увеличении веса гантелей следует делать разведение рук с гантелями в короткой амплитуде.

Таким образом, при использовании знаний по анатомии, биомеханике суставов, а также системном подходе к совершенствованию



Рис. 10б. Разведение рук с гантелями (старт).

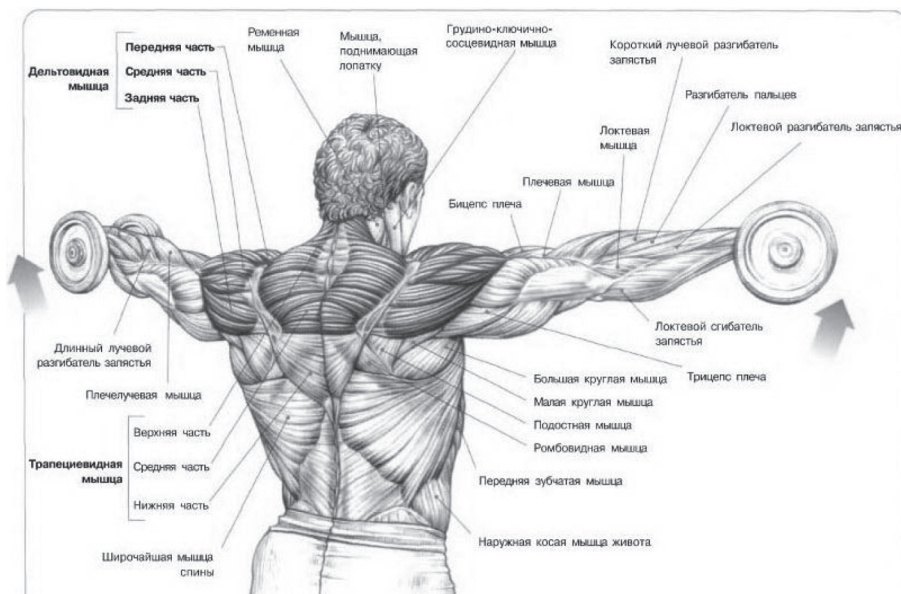


Рис. 10а. Разведение рук с гантелями (схема).

и обучению технике выполнения соревновательных и тренировочных упражнений в пауэрлифтинге можно избежать серьезных травм спортсменов, профессионально занимающихся пауэрлифтингом.

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: 17.02.2015 г.



Рис. 10в. Разведение рук с гантелями (продолжение).

ЛИТЕРАТУРА

1. Капанджи А.И. Физиология суставов: верхняя конечность. – М.: Эксмо, 2009. – 368 с.
2. Лапутин Н.П. Специальные упражнения тяжелоатлета. – М.: ФиС, 1973. – 108 с.
3. Миронов С.П., Бурмакова Г.М. Повреждения локтевого сустава при занятиях спортом: Клиника, диагностика, лечение. – М.: Лесар-арт, 2000. – 192 с.
4. Остапенко Л.А. Пауэрлифтинг. Мышцы – как растёт их объём и сила // Теория и практика телостроительства. – 1994. – №5. – С. 36.
5. Шейко Б.И., Горулев П.С., Румянцева Э.Р., Цедов Р.А. Пауэрлифтинг. От новичка до мастера. – М., 2013. – 560 с.
6. <http://fit4power.ru/programm/trenirovki-po-powerliftingy>

REFERENCES

1. Kapandži I.A. The Physiology of the joints: upper extremity. – Moscow: Eksmo, 2009. – 368 p. (in Russian)
2. Laputin N.P. Special exercises weightlifter. – Moscow: FiS, 1973. – 108 p. (in Russian)
3. Mironov S.P., Burmakova G.M. Damage to the elbow joint when playing sports. Clinical picture, diagnosis, treatment. – M.: Lesar-art, 2000. – 192 p. (in Russian)
4. Ostapenko L.A. Powerlifting. Muscles-how to grow their volume and strength // Theoria i praktika telostroitel'stva. – 1994. – №5. – P.36. (in Russian)
5. Sheiko B.I., Gorulev P.S., Rumyantseva E.R., Cedov R.A. Powerlifting. From novice to master. – Moscow, 2013. – 560 p. (in Russian)
6. <http://fit4power.ru/programm/trenirovki-po-powerliftingy>

Информация об авторах:

Ангарская Екатерина Геннадьевна – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru; Деханов Александр Сергеевич – старший тренер Иркутской области по пауэрлифтингу, Заслуженный тренер России, Иркутская областная комплексная детско-юношеская спортивная школа «Спарта»; Комогорцев Игорь Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии; Хелая Демури Отарович – интерн кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии; Калашников Иван Викторович – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии.

Information About the Authors:

Angarskaya Ekatherina G. – Assistant Professor, Department of Traumatology, orthopedics and field surgery, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru; Dehanov Alexandr S. – Senior coach of the Irkutsk region in Powerlifting, honoured coach of Russia, Irkutsk regional comprehensive sports school «Sparta»; Komogortsev Igor E. – MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Traumatology, orthopedics and field surgery of Irkutsk State Medical University, Member of the European society of sports injury, surgery knee joint and Arthroscopy (ESSKA), Member of the Russian artroskopičesky society (RAO); Khelaya Demuri O. – intern; Kalashnikov Ivan V. – postgraduate student.

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 25.02.2015
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»**