

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(ИРКУТСК)**

1

январь-

февраль

2015



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

«Сибирский медицинский журнал публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

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

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа, договор на передачу авторских прав издателю (смотри на сайте журнала). 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, **фамилии и инициалы авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием фамилии, инициалов, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно 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, его размер должен быть не менее 400-500 символов. В конце статьи приводятся контактные данные одного автора, ответственного за подготовку статьи: его 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 Р 7.0.5 2008 «Библиографическое описание документов» (2008). После русскоязычного списка литературы приводятся references. 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)

№ 1

январь-
февраль

2015

ТОМ 132

Редакционная коллегия:

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

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
А.Н. Калягин, доц., 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, акад. РАМН
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, акад. РАМН
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2015 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2015 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

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

Наш адрес:

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

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

www.elibrary.ru

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

www.ismu.irkutsk.ru

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

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Еремина Е.Р., Бабушкина Н.П., Кучер А.Н. Особенности репродуктивного здоровья населения Республики Бурятия	5
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и лечения холелитиаза	10
Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 2)	14
Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 3). Нейроэндокринные опухоли желудка	17
Назаретьян В.В. Абдоминальный сепсис и биоэнергетика	24
Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний	30
Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черняева М.С. Механизмы атеротромбоза у больных острым коронарным синдромом в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами	36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Скляренко О.В., Горбунов А.В., Потапов В.Э. Диагностика, лечение и прогнозирование стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне	41
Брянцева Е.Н., Горбунов В.В., Губанова М.В. Динамика показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны при гипертонической болезни I стадии у молодых мужчин	45
Боякова Н.В., Винник Ю.С., Филькин Г.Н., Селин С.М., Петрова Е.О. Динамика показателей люминол- и люцитинин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных раком желудка после хирургического лечения	49
Иноземцев П.О., Илларионова Е.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе капсул «Омес-Д»	52
Фатенков О.В., Дзюбайло А.В., Кузьмина Т.М., Рубаненко О.А. Взгляд врача общей практики на особенности развития хронической обструктивной болезни лёгких у курящих пациентов и тактику ведения в условиях первичного звена	54
Дорофиевко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции	58
Леушина Е.А., Чичерина Е.Н. Особенности качества жизни у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и моторно-эвакуаторными нарушениями желудка	61
Злыгестев И.Н., Трубачева А.В., Анищенко В.В., Долгих В.Т., Савлук А.В. Методика синхронной регистрации сигнала поджелудочной железы в норме и при повреждении в эксперименте	63
Студеникин А.В., Нузова О.Б., Стадников А.А. Применение милацила и КВЧ-терапии в лечении гнойных ран на фоне аллоксанового диабета в эксперименте	67
Тыжигирова В.В. Разработка и валидация методики теста «Растворение» для таблеток римантадина	70
Попова Е.К., Архипова Н.С., Томский М.И. Частота артериальной гипертензии в группе больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, проживающих в условиях Крайнего Севера	73
Балязина Е.В., Балязин В.А., Аксенов Д.П., Блинов И.М., Суханова О.П., Бондарева О.И., Исаханова Т.А. Имеют ли значение размеры выходных черепных отверстий ветвей тройничного нерва в патогенезе классической невралгии тройничного нерва?	77

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Напрасникова Е.Н., Макарова А.П., Белозерцева И.А. Санитарно-микробиологические и биохимические особенности почв Ольхонского района (Байкальский регион)	83
Болормаа Н., Игнатъева Л.П., Содгэрэл Б., Энхтуяа П. Оценка физической активности и ее взаимосвязи с избыточной массой тела и ожирения среди взрослого населения Монголии	85
Амгалан Г., Погорелова И.Г. Анализ показателей физического развития 7-16-летних школьников Монголии	88

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Высочина Г.И., Кукушкина Т.А., Костикова В.А. Динамика содержания основных групп биологически активных веществ в <i>Rheum compactum</i> L. при интродукции в Новосибирскую область	91
Мяделец М.А., Сиромля Т.И., Охлопкова О.В., Качкин К.В. Содержание химических элементов и биологически активных веществ в листьях подорожника большого (<i>Plantago major</i> L.) в условиях антропогенно нарушенных местообитаний	94
Акмурадов А., Плескановская С.А., Шайымов Б.К. Лекарственные и редкие орхидные юго-западного Копетдага	97
Дашинамжилов Ж.Б., Петров Е.В. Противовоспалительное действие фитосредства «Панкреофит»	103
Гундэгмаа Ц., Халиун Н., Нарантунгалаг Д., Еруулт Ч., Чимэдцэрэн С., Чойжамц Г. Влияние растительного препарата сапожниковии растопыренной (<i>Saposhnikovia divaricata</i> (Turcz) Schischk) на вызванное коллагеном воспаление суставов в эксперименте	106
Торопова А.А., Итгыгилов М.Ю., Разуваева Я.Г. Биоэнергетические эффекты в механизме нейро- и гепатопротективного влияния растительного средства «Полиноофит»	108

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Ахмедов В.А., Кузовкин А.Н., Заблоцкая Е.А., Сезина И.А., Чупина А.А.</i> Редкий клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациентки среднего возраста	111
<i>Якубович А.И., Цыренова С.А., Осипова Е.А.</i> Клинический случай развития многоформной экссудативной эритемы, токсико-аллергического типа	113
<i>Гурьева П.В., Севрюкова О.В., Егорова Л.С., Михайлова А.Х., Кротова Т.М., Быков Ю.Н.</i> Клинический случай дифференциальной диагностики эпилептиформного синдрома при кардиальной патологии	115
<i>Одончимэг П., Ичинноров Д., Сарантуяа Ж., Тумур-Очир Ц., Чойжамц Г.</i> Эффективность различных форм кортикостероидной терапии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни лёгких	118

ЛЕКЦИИ

<i>Анганова Е.В., Степаненко Л.А., Колбасеева О.В., Савченков М.Ф.</i> Окружающая среда и здоровье человека ..	122
<i>Яновский Л.М., Ковтонюк П.А.</i> Острый герпетический стоматит у детей: алгоритм лечебных мероприятий	126
<i>Краснова Ю.Н.</i> Медико-социальная экспертиза пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: взгляд клинициста	128

ПЕДАГОГИКА

<i>Малов И.В., Орлова И.В., Крупская Т.С.</i> Применение ситуационного подхода к анализу эффективной деятельности университета	133
--	-----

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Неделько Н.Ф. А.П. Чехов</i> — врач, судебно-медицинский эксперт, писатель	138
<i>Шевченко Е.В., Коржуев А.В.</i> К 120-летию великого открытия: история обнаружения рентгеновского излучения и его значение в физике и медицине	141

ЮБИЛЕИ

<i>Шевченко Елена Викторовна</i> (к 65-летию со дня рождения)	146
<i>Яновский Лев Михайлович</i> (к 75-летию со дня рождения)	147

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ЕРЕМИНА Е.Р., БАБУШКИНА Н.П., КУЧЕР А.Н. — 2015
УДК 575.174.015.3

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

Елена Робертовна Еремина^{1,2}, Надежда Петровна Бабушкина³, Аксана Николаевна Кучер^{3,4}

(¹Бурятский государственный университет, ректор — акад. РАО, д.п.н., проф. С.В. Калмыков, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф. В.П. Саганов; ²Республиканский перинатальный центр, гл. врач — к.м.н. А.В. Борголов; ³Научно-исследовательский институт медицинской генетики, директор — акад. РАН, проф. В.П. Пузырёв, лаборатория популяционной генетики, руководитель — акад. РАН, проф. В.П. Пузырёв; ⁴Национальный исследовательский Томский государственный университет, ректор — акад. РАО, д.п.н., проф. Э.В. Галажинский, Институт биологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства, директор — д.б.н. Д.С. Воробьев, кафедра цитологии и генетики, зав. — проф. В.Н. Стегний)

Резюме. В публикации приведены данные официальной статистики о репродуктивном здоровье населения Республики Бурятия и некоторые сведения о факторах, определяющих уровень репродуктивного здоровья населения Республики Бурятия (отдельные аспекты бесплодного брака, осложнения беременности, гендерное поведение, генетические маркеры). Совокупная оценка этих параметров необходима для прогноза здоровья и разработки индивидуальных рекомендаций по профилактике нарушений в репродуктивной сфере с учетом этнической принадлежности.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, бесплодный брак, осложнения беременности, преэклампсия, генетические маркеры, гендерное поведение, Республика Бурятия, буряты.

FEATURES OF REPRODUCTIVE HEALTH OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BURYATIA

E.R. Eremina^{1,2}, N.P. Babushkina³, A.N. Kucher^{3,4}

(¹Buryat State University, Ulan-Ude; ²Republican Perinatal Centre, Ulan-Ude; ³The Research Institute for Medical Genetics; ⁴National Research Tomsk State University, Biological Institute, Russia)

Summary. Data of official statistics about reproductive health of the population of the Republic of Buryatia and some data on the factors determining the level of reproductive health of the population of the Republic of Buryatia (separate aspects of fruitless marriage, pregnancy complication, gender behavior, genetic markers) are provided. The cumulative assessment of these parameters is necessary for the forecast of health and development of individual recommendations about prevention of violations in the reproductive sphere taking into account an ethnic origin.

Key words: reproductive health, fruitless marriage, pregnancy complication, preeclampsia, gender behavior, genetic markers, Republic of Buryatia, Buryats.

Сохранение репродуктивного здоровья является одной из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения. Репродуктивное здоровье населения оценивается по комплексу показателей, среди которых — демографические (в том числе — рождаемость, перинатальная и младенческая смертность, распространенность бесплодия, возраст матери при рождении первого ребенка), параметры фертильности (наличие спонтанных аборт, преждевременных родов, мертворождений и др.) и ряд других. Очевидно, что вышеуказанные показатели определяются комплексом социальных, этно-культурных, экологических и генетических факторов, но их значимость в формировании данных параметров неравнозначна как для разных территорий, так и для разных этнических групп населения. Отсюда следует, что при оценке уровня репродуктивного здоровья и выявления определяющих его факторов, важно принимать во внимание региональные особенности, в том числе — национальный состав, представленность городского и сельского населения и т.д.

В Республике Бурятия на долю титульной национальности — бурят — приходится 29,51% населения, на долю русских жителей — 64,89% [11], соответственно, эти две этнические группы в значительной степени определяют уровень репродуктивного здоровья населения Республики Бурятия в целом. Официальная статистика, как правило, не учитывает информацию о национальной принадлежности, что не позволяет напрямую оценить есть ли этническая дифференциация по репродуктивным параметрам между представителями этих национальностей в республике. Однако, определенные заключения можно сделать на основании сравнения данных по регионами с различным национальным со-

ставом (или со среднестатистическими данными по Российской Федерации — РФ) и на основании эпидемиологических исследований, выполненных с учетом этнического состава населения.

В настоящем сообщении обобщены некоторые сведения о репродуктивном здоровье населения Республики Бурятия по данным официальной статистики и результатам научных публикаций.

Рождаемость. Согласно данным официальной статистики, можно заключить, что в Республике Бурятия, в целом, складывается благоприятная ситуация в отношении уровня рождаемости. В Бурятии среднее число рождений у женщин завершено репродуктивного периода (старше 50 лет) в различных возрастных когортах и в городских (3,966-3,670), и в сельских (3,088-3,490) населенных пунктах было более высоким, чем среднероссийские показатели (для города — 1,967-1,950, для села — 2,397-2,773) (табл. 1). Уровень рождаемости свидетельствует о расширенном характере воспроизводства городского и сельского населения Бурятии, и такой характер воспроизводства не только имел место в прошлом, но сохраняется и в настоящее время. Например, если для Российской Федерации в целом, на женщину возрастной когорты 35-40 лет в городских поселениях в среднем приходится 1,524 рождений (что свидетельствует о суженном характере воспроизводства населения), в сельских — 2,087 рождений (простой характер воспроизводства), то в Республике Бурятия и в селах, и в городах в среднем на женщину этой возрастной когорты приходится более двух детей (2,314 и 2,300, соответственно) [11]. В целом, доля лиц до 14 лет (которых можно условно рассматривать как когорту дорепродуктивного возраста) в городских и сельских популяциях

Республики Бурятия составляет 18,64% и 21,96%, соответственно, что выше, чем среднероссийские показатели (14,34% и 17,50%, соответственно). В Бурятии отмечается также более выраженная тенденция к увеличению уровня рождаемости, чем в РФ в целом (табл. 1).

Таблица 1

Демографические показатели, характеризующие некоторые репродуктивные показатели по данным официальной статистики [11]

Показатели		Республика Бурятия		Российская Федерация	
		город	село	город	село
Среднее число рождений в возрастных группах	50-54 лет	2,966	3,089	1,697	2,367
	55-59 лет	3,133	3,660	1,636	2,417
	60-64 лет	3,329	3,817	1,676	2,532
	65-69 лет	3,422	3,646	1,736	2,674
	70 лет и более	3,670	3,490	1,950	2,773
Доля (%) лиц в возрасте	до 4 лет	7,53	8,73	5,31	6,33
	5-9 лет	6,02	6,83	4,73	5,61
	10-14 лет	5,09	6,40	4,30	5,56

Более высокие показатели рождаемости в Бурятии могут быть связаны с особенностями национального состава населения. Социокультурные особенности бурят таковы, что и для женщин с завершённым репродуктивным периодом, и для планирующих свою семейную жизнь девушек-буряток, характерны стереотипы репродуктивного поведения, ориентированные на многодетную семью [2, 4, 5, 18]. Однако нельзя исключать и того, что русское население Бурятии также может иметь установки на более высокий уровень рождаемости вследствие межэтнического влияния, как это было показано ранее для ряда этнических групп (в том числе, и для русского населения) в некоторых якутских популяциях со смешанным национальным составом [14].

Бесплодный брак. Важным фактором, снижающим репродуктивное здоровье населения, является бесплодие в браке, которое, кроме того, нарушает социальную и психологическую адаптацию отдельно взятого индивида. Согласно результатам анкетирования женщин фертильного возраста, частота бесплодных браков в г. Улан-Удэ составляет 19,7% [22], что сходно с данными по другим сибирским регионам: в Томской области — 17,4% [21], в Новосибирской области — 19,0% [20], в Иркутской области — 19,6% [13].

Причиной бесплодного брака могут являться нарушения репродуктивной функции у как мужчин, так и у женщин. Показаны этнические различия по наиболее значимым факторам данного патологического состояния. В структуре нарушений репродуктивной функции у бурятских женщин в бесплодном браке, по сравнению с русскими женщинами, статистически более значимый вклад вносят патологии матки [22, 30]. Для буряток с бесплодием установлено снижение содержания восстановленного глутатиона, активности супероксиддисмутазы и уровня α -токоферола (свидетельствующие о наличии окислительного стресса в организме), а также более высокая активность гипофизарного звена системы нейроэндокринной регуляции в сравнении со славянками [8]. Для мужчин-бурят из бесплодных супружеских пар, имеющих патозооспермию, характерна активация стероид-продуцирующей функции надпочечников с одновременным повышением активности антиоксидантной защиты, в то время как у русских мужчин с данной патологией более выражены нарушения нейроэндокринной регуляции [9, 10]. Некоторые авторы указывают на неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья подростков бурятской национальности и потомков межнациональных браков (выявлена высокая частота болезней эндокринной системы), что может в

дальнейшем отразиться на репродуктивной функции взрослых мужчин [15].

Здоровье женщин репродуктивного возраста и осложнения беременности. Состояние здоровья женщин детородного возраста выступает в качестве важного фактора репродуктивного здоровья и здоровья будущего поколения. В свете того, что общая заболеваемость женщин репродуктивного возраста растет практически по всем классам болезней, оценка здоровья беременных женщин имеет особо важное значение.

Официальные статистические данные за период 2009-2013 гг. показывают, что в Республике Бурятия частоты таких осложнений беременности, как отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства (регистрировались у 12,8%-16,2% родивших женщин) находятся в пределах аналогичных показателей для Сибирского Федерального округа (15,8%-18,3%) и Российской Федерации в целом (16,7% — 18,1%) [16, 19]. Вышеперечисленные осложнения являются клиническими признаками преэклампсии (ПЭ) и эклампсии, а эта патология относится к числу осложнений беременности, существенно повышающих риск неблагоприятных исходов, как для матери, так и для плода. В то же время, на протяжении этого же периода (2009-2013 гг.) в Республике Бурятия показатели заболеваемости ПЭ и эклампсией (4,6%-5,5% от числа родивших женщин) были выше, чем в Сибирском Федеральном округе (1,25%-1,92%) и Российской Федерации в целом (1,44%-1,57%) [16, 19]. В связи с этим, можно предположить, что такая ситуация возможна в том случае, если у буряток чаще встречаются вышеперечисленные осложнения беременности не изолированно, а в комплексе, характеризующем уже именно ПЭ или эклампсию.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что клиническое течение, степень тяжести и фоновые заболевания для ПЭ различны у буряток и русских жительниц Бурятии [28]. Так, у буряток клинические симптомы ПЭ проявляются в более ранние сроки беременности, преобладает ПЭ средней и тяжелой степени, по сравнению с беременными русской национальности, для которых ПЭ статистически значимо чаще протекает в легкой форме ($p < 0,05$). Отличается также и спектр экстрагенитальной патологии, на фоне которой возникает ПЭ: фоном у буряток чаще являются ожирение и заболевания почек, у русских — артериальная гипертензия [28].

Возможно, что такая ситуация является результатом различий в уровне здоровья девушек-подростков различных национальностей, что отражает социокультурные традиции. Так, данные обследования девушек-студенток, проживающих в Забайкальском крае, в начале XXI века показали, что бурятки, по сравнению с русскими, характеризуются более высоким уровнем репродуктивного здоровья (у них не регистрируются хронические гинекологические заболевания). Это связывают с особенностями гендерного поведения: поздним возрастом сексуального дебюта, меньшим числом добрых половых связей, более стабильными брачными отношениями, родами, как исходом первой беременности и меньшим числом аборт [3, 29]. Межэтнические различия в клинической картине осложнений беременности (в том числе ПЭ и эклампсии), как и репродуктивного здоровья населения в целом, могут определяться и генетическими факторами.

Генетические факторы, определяющие репродуктивное здоровье. Здоровье индивидов (в том числе и репродуктивное), адаптивные возможности организмов при различных функциональных состояниях в определенной степени детерминируются генетическими особенностями. Поэтому исследователями предпринимались попытки выявить значимые для репродуктивного здоровья генетические факторы с использованием как классических, так и молекулярно-генетических маркеров генов.

Комплекс классических биохимических маркер-

Статистически значимые отличия группы с осложненным акушерским анамнезом по сравнению с контрольной группой (p<0,05)	Статистически значимые отличия группы с многоплодием по сравнению с контролем (p<0,05)	Статистически значимые отличия группы с многоплодием по сравнению с контролем (p<0,05)
<ul style="list-style-type: none"> GC*2 (группспецифический компонент) Rh*d- (группа крови Rh) Ceя*W (консистенция ушной серы Cerumen) PTC*t (чувствительность к фенилтиокарбамиду) TF*D (система трансферрина) 	<ul style="list-style-type: none"> TF*С3 и TF*С2 (система трансферрина) PI*Z (система ингибитора протеиназ PI (α1-антитрипсина) Ceя*d (консистенция ушной серы Cerumen) отсутствие Rh(-) индивидов 	<ul style="list-style-type: none"> группы крови ABO и MN E1 (сывороточный фермент псевдохоллинэстеразы 1-го локуса) ACP1 (кислая эритроцитарная фосфатаза) PGM1 (фосфогликомутаза) ESD (эстераза D) GLO1 (глиоксалаза-1) 6-PGD (6-фосфоглюконат дегидрогеназа) AK (аденилаткиназа) PGP (фосфогликолат фосфатаза) SOD-A (супероксиддисмутаза)

Рис. 1. Сравнение буряток с различными репродуктивными показателями [по 25].

ных систем (табл. 2) был привлечен для оценки специфичности генетического профиля в группах бурятских женщин пострепродуктивного возраста, дифференцированных по репродуктивным показателям [25]. Были обследованы три группы женщин: 1) с акушерской патологией; 2) с многоплодием в анамнезе; 3) без осложнений беременности и многоплодия — данная группа рассматривалась как контрольная. Обследованные женщины бурятской национальности проживали на территориях Бурятии, Иркутской и Читинской областей. К исследованию были привлечены морфо-физиологические иммунологические и биохимические маркерные системы. Для большинства изученных биохимических локусов, а также для групп крови систем ABO и MN не установлено статистически значимых различий по распределению как частот генотипов, так и частот аллелей между группами, различающимися по репродуктивным параметрам. Но в ряде случаев были зарегистрированы генетические различия в частоте регистрации аллелей между контрольной группой и группами женщин как с осложненным акушерским анамнезом (самопроизвольные аборты, мертворождения), так и с многоплодием (рис. 1).

Интересна корреляция между возрастанием доли аллеля PI*Zc повышением плодовитости (эффектом многоплодия), выявленная у буряток [25]. Подобные результаты (значимое увеличение благоприятных исходов беременностей и постнатальной выживаемости в семьях, где один из супругов является носителем редких аллелей гена PI, (кодирующего альфа-1-антитрипсин) получены для киргизов, проживающих на высокогорном плато Мургаб в Восточном Таджикистане [24].

В процитированном выше исследовании, авторами установлены незначительные различия по отдельным классическим генетическим маркерам между группами женщин, различающихся по репродуктивным показателям (различия зарегистрированы для небольшого числа маркеров при невысоком уровне достигнутой статистической значимости). Тем не менее, при анализе главных компонент, проведенном на основании комплекса аллелей изученных маркерных систем, установлена четкая дифференциация между исследованными группами. Причем, была показана близость группы женщин с многоплодием в анамнезе с контрольной группой, а группа женщин-буряток с акушерской патологией была от них в значительной степени удалена [25, 26]. Эти данные указывают на то, что генетическая составляющая может иметь значение в формировании подверженности к осложнениям беременности. Однако, следует иметь в виду, что рассмотренное выше исследование было выполнено на выборках, которые включали бурятских женщин, проживающих в трех географических регионах. Следовательно, в данном случае нельзя ис-

ключать и того, что на полученные результаты (и, соответственно, сделанные выводы), могла оказать влияние генетическая подразделенность данных групп бурят (подробнее — см. [1]).

Для изучения генетической компоненты акушерской патологии у бурятских женщин привлекались также молекулярно-генетические маркеры.

У женщин-буряток, проживающих в Бурятии, проведены ассоциативные исследования полиморфизма генов, продукты которых задействованы в регуляции сосудистых реакций (ACE, AGT, VEGF, NOS3), уровня гомоцистеина (MTHFR), в процессах свертывания крови и антикоагуляции (F2, F5, SERPINE1), ростовых и трофических процессах (LEP, ACVR2A) с ПЭ [6, 12, 23]. Для большинства изученных полиморфных вариантов различий по частотам аллелей и генотипов между сравниваемыми группами зарегистрировано не было, ассоциации с ПЭ были установлены лишь для полиморфных вариантов, локализованных в 5 аутосомных локусах и одного варианта митохондриальной ДНК (мтДНК) (рис. 2). Так, у буряток с патологическим течением беременности по сравнению с популяционной выборкой показана статистически значимо (p<0,01) более высокая частота делеционного варианта I/D полиморфизма гена ACE [12]. Ген ACE известен как кандидатный для широкого спектра сердечно-сосудистой патологии с гипертензивной компонентой, а локализованный в этом гене I/D полиморфизм относится к категории функционально-значимых [27, 31, 32, 33, 34]. Повышение артериального давления является одним из проявлений гестоза, следовательно, увеличение частоты делеции в выборке женщин-буряток с этим осложнением беременности, вероятно, отображает его патогенетическую значимость [7].

У буряток зарегистрированы ассоциации с ПЭ двух

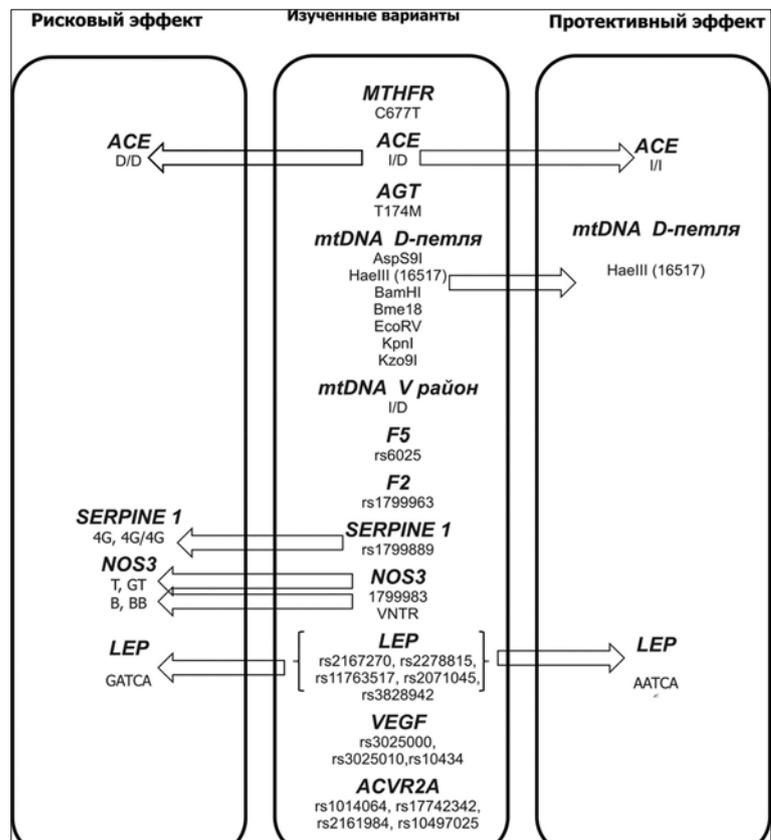


Рис. 2. Результаты ассоциативных исследований ПЭ у женщин-буряток [по 6, 7, 12, 23].

полиморфных вариантов гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную синтазу оксида азота (играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов и тромбогенезе). Так, у женщин с умеренной формой ПЭ по сравнению с контрольной выборкой статистически значимо чаще встречаются аллель В и генотип ВВ VNTR-полиморфизма ($p < 0,01$ в обоих случаях), а также аллель Т и генотип ТТ замены — G894Т в промоторе гена *NOS3* ($p < 0,05$ в обоих случаях) [6]. Для одного варианта (rs1799889) гена *SERPINE1*, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, установлена ассоциация у женщин-буряток с акушерской патологией: генотипа 4G/4G и аллеля 4G — с умеренной ($p < 0,05$ в обоих случаях) и с тяжелой ($p < 0,01$ в обоих случаях) формами ПЭ [6]. Для гена *LEP* между выборками буряток с ПЭ и контролем выявляются статистически значимые различия по частотам гаплотипов (определены на основании анализа 5 tagSNP) — рискованым является гаплотип GATCA, протективным — AATCA [6].

Кроме изучения вовлеченности отдельных полиморфных вариантов ядерного генома в патогенез ПЭ, для женщин-буряток исследована связь между этой патологией и отдельными сайтами рестрикции митохондриальной ДНК (мтДНК), расположенными в D-петле (*Asp91*, *BamHI*, *Bme18I*, *EcoRV*, *KpnI*, *Kzo9I*, *HaeIII* (16517)) и районе V. Статистически значимое различие при сравнении группы женщин-буряток и популяционной выборки бурят было выявлено по частоте регистрации аллельных вариантов полиморфизма *HaeIII* 16517 ($p < 0,05$), расположенного в наиболее консервативном домене D-петли [12]. Несмотря на то, что этот вариант рассматривается как селективно-нейтральный, он может маркировать функционально значимую для ПЭ гаплогруппу.

Следует отметить малочисленность молекулярно-генетических исследований ПЭ у монголоидного населения Российской Федерации: кроме бурят, ассоциативные исследования ПЭ проводились у якутов [6, 17]. Публикации зарубежных авторов, касающиеся изучения ПЭ в монголоидных популяциях и включающие

приведенные в данном обзоре гены, так же немногочисленны, а их результаты — противоречивы [35].

Таким образом, можно заключить, что в Республике Бурятия в целом регистрируется благоприятная ситуация в отношении уровня рождаемости; на уровне региональных и среднероссийских значений регистрируется распространенность бесплодия, некоторых изолированных патологических состояний у беременных, но большее распространение получили эклампсия и преэклампсия. При этом, в ряде случаев регистрируются этнические особенности как в показателях здоровья, имеющих генетическую природу, так и в социокультурных нормах. В настоящем обзоре приведены данные лишь об отдельных факторах, определяющих уровень репродуктивного здоровья населения Республики Бурятия (отдельные аспекты бесплодного брака, генетические маркеры, гендерное поведение). Совокупная оценка этих параметров необходима для прогноза здоровья и разработки индивидуальных рекомендаций по профилактике нарушений в репродуктивной сфере с учетом этнической принадлежности. С позиций предиктивной (предсказательной) медицины информация, накопленная в результате изучения генетических основ акушерских болезней у буряток, может быть использована для прогнозирования осложнений беременности и их предотвращения; а в случае возникновения патологии — для выбора оптимальной тактики лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 29.11.2014

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина Н.П., Еремина Е.Р., Кучер А.Н. Генетическая подразделенность бурятского населения // Генетика. — 2014. — Т. 50. № 3. — С. 330-340.
2. Басаева К.Д. Семья и брак у бурят. — Новосибирск: Наука, 1980. — 223с.
3. Белокриницкая Н.И., Белокриницкая Т.Е., Сутурина Л.В. Статус фертильности, гендерное поведение и гинекологическая заболеваемость в различных этнических группах Забайкальского края // Забайкальский медицинский вестник. — 2009. — № 1. — С. 37-39.
4. Белокриницкая Т.Е., Мочалова М.Н., Тиханова Л.А. Сексуальное поведение и репродуктивные установки девушек-подростков Агинского бурятского автономного округа и Читинской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — №1 (47). — С. 50-52.
5. Буряты / Под ред. Л.Л. Абаева, Н.Л. Жуковской. — М.: Наука, 2004. — 633с.
6. Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2014. — 23с.
7. Голубенко М.В., Косьянкова Т.В., Еремина Е.Р. и др. Полиморфизм ядерного и митохондриального геномов в популяции бурят и у женщин-буряток с отягощенным акушерским анамнезом // Генетика человека и патология. — Томск: STT, 2000. — С.251-260.
8. Даренская М.А. Адаптивные и дизадаптивные реакции организма при дисрегуляторных состояниях у представительниц различных этнических групп Восточной Сибири: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2014. — 46с.
9. Дашиев Б.Г., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю. Нозологическая структура заболеваемости мужчин русской и бурятской национальностей из бесплодных супружеских пар по данным обследования // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — №6. Ч. 2. — С.25-27.
10. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2011. — 24с.
11. Демографический ежегодник России. Статистический сборник М., 2010. — 525с.
12. Еремина Е.Р. Полиморфизм ДНК у коренного населения Республики Бурятия и у женщин-буряток с аномальным течением беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 1999. — 24 с.
13. Кузьменко Е.Т., Сутурина Л.В., Викулова Н.Р. и др. Опыт проведения эпидемиологического исследования частоты и структуры бесплодия в браке при анкетировании женщин репродуктивного возраста в г. Шелехов Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — №5. — С.49-53.
14. Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А. и др. Популяционная структура сельских населенных пунктов Республики Саха (Якутия): национальный и половозрастной состав, витальные статистики // Генетика. — 2006. — Т.42. № 12. — С. 1718-1726.
15. Лабыгина А.В., Загарская Е.Ю., Сутурина Л.В. и др. Репродуктивное здоровье детей основных этносов Восточной Сибири, проживающих в сельской местности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — №4 (92). — С.36-40.
16. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистический сборник. / Под ред. Э.Е. Запорожец, М.П. Шувалова, Л.М. Цымлякова — М., 2013. — 102 с.
17. Павлова К.К., Трифонова Е.А., Готовцева Л.В. и др. Роль полиморфизмов генов *eNOS*, *ACE* и *MTHFR* в развитии гестоза в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. — 2010. — №3 (31). — С.28-31.
18. Перепанова Л.С. Младенческая смертность в депрессивном регионе и пути её снижения. — Улан-Удэ: Республиканская типография, 2006. — 187с.
19. Показатели службы охраны матери и ребенка за 2009-2013 гг. в Республике Бурятия: Сборник статистических данных. — Улан-Удэ, 2013. — 50с.

20. Порошина Н.И. Анатомо-антропологическая характеристика женщин при эндокринной форме бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 18 с.
21. Радионченко А.А., Филиппов О.С. Клинико-эпидемиологическое исследование репродуктивного здоровья городского и сельского населения Томской области // Бюллетень сибирской медицины. — 2002. — №4. — С.7-10.
22. Ринчиндоржиева М.П., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В. Эпидемиология бесплодия в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №5. — С.53-55.
23. Спиридонова М.Г., Еремينا Е.Р., Мункуева Л.Д. и др. Молекулярно-генетическое обследование бурятских женщин с гестозами по локусу C677T гена метилентетрагидрофолат редуктазы // Генетика человека и патология. — Томск: Печатная мануфактура, 2004. — С.220-227.
24. Спицын В.А., Новорадовский А.Г., Спицына Н.Х. и др. Полиморфизм α_1 -антитрипсина в популяциях Памира: репродуктивная компенсация — возможный механизм поддержания генетического разнообразия по РІ генам // Генетика. — 1989. — Т. 25. №12. — С. 2218-2224.
25. Спицына Н.Х. Демографический переход в России: антропогенетический анализ. — М.: Наука, 2006. — 212 с.
26. Спицына Н.Х., Балинова Н.В., Дерябин В.Е. и др. Генетические факторы, ответственные за репродуктивные особенности в бурятской популяции // Медицинская генетика. — 2007. — Т.6. №2. — С.24-28.
27. Степанов В.А., Пузырев К.В., Спиридонова М.Г. и др. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной окиси азота у лиц с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией // Генетика. — 1998. — Т. 34. №11. — С.1578-1581.
28. Тудупова Б.Б. Особенности суточного профиля артериального давления, вегетативной регуляции сердца и метаболических систем у беременных с преэклампсией в республике Бурятия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2010. — 22 с.
29. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. Репродуктивное здоровье и гендерное поведение девушек-студенток Забайкальского края. — Чита, 2011. — 160 с.
30. Шипхинева Т.И., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю. и др. Структура причин бесплодия в Республике Бурятия по данным обращаемости в Центр охраны репродуктивного здоровья Республиканского перинатального Центра // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 5 (43). — С. 121-122.
31. Arbustini E., Grasso M., Fasani R., et al. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. // Brit. Heart J. — 1995. — V. 74. — P. 584-591.
32. Ariyaratnam R., Casas J.P., Whittaker L., et al. Genetics of ischaemic stroke among persons of non-European descent: a meta-analysis of eight genes involving approximately 32500 individuals // PLoS medicine. — 2007. — №4. — P.131.
33. Safar M.E., Lajemi M., Rudnichi A., et al. Angiotensin-converting enzyme D/I gene polymorphism and age-related changes in pulse pressure in subjects with hypertension // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — V.24 (4). — P.782-786.
34. Zintaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies // J. Hum. Genet. 2008. — V.53. №6. — P.1-9.
35. Welter D., MacArthur J., Morales J. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. Nucleic Acids Research. — 2014. — Vol. 42. — P. 1001-1006.

REFERENCES

1. Babushkina N.P., Eremina E.R., Kucher A.N. Genetic subdivision of the Buryat population // Genetika. — 2014. — Vol. 50. N3. — P. 330-340. (in Russian)
2. Basayeva K.D. Family and marriage at the Buryat. — Novosibirsk: Nauka, 1980. — 223 p. (in Russian)
3. Belokrinitzkaya N.I., Belokrinitzkaya T.E., Sutura L.V. The status of fertility, gender behavior and gynecologic incidence in various ethnic groups of Zabaykalskij Territory // Zabaikalskij medicinskij vestnik. — 2009. — N1. — P. 37-39. (in Russian)
4. Belokrinitzkaya T.E., Mochalova M.N., Tikhanova L.A. Sexual behavior and reproductive installations of teenage girls of the Agin Buryat Autonomous Area and the Chita region // Bulletin Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk. — 2006. — N1 (47). — P. 50-52. (in Russian)
5. Buryats / Ed. L.L. Abayev, N.L. Zhukovskaja. — Moscow: Nauka, 2004. — 633 p. (in Russian)
6. Vorozhishcheva A.Y. The genetic factors of development of a preeclampsia in populations of various ethnic origin: Thesis of PhD. — Tomsk, 2014. — 23 p. (in Russian)
7. Golubenko M.V., Kosyankova T.V., Eremina E.R., et al. Polymorphism of nuclear and mitochondrial genomes in population is drilled and at Buryat female with the burdened obstetric anamnesis // Genetika cheloveka i pathologia. — Tomsk: STT, 2000. — P. 251-260. (in Russian)
8. Darenskaja M. A. Adaptive and dizadaptiv reactions of an organism give to drink the dizregulatory states at representatives of various ethnic groups of Eastern Siberia: Thesis of PhD. — Irkutsk, 2014. — 46 p. (in Russian)
9. Dashiyev B.G., Sutura L.V., Darzhayev Z.Y. Nozologic structure of incidence of men of the Russian and Buryat nationalities from fruitless married couples according to negotiability // Bulletin Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk. — 2010. — N 6. Pt. 2. — P. 25-27. (in Russian)
10. Dashiyev B.G. Some regularities and mechanisms of violations of reproductiv function at men of various ethnic groups in the Republic of Buryatia: Thesis of PhD. — Irkutsk, 2011. — 24 p. (in Russian)
11. Demographic annual of Russia. Statistical collection. — Moscow, 2010. — 525 p. (in Russian)
12. Eremina E.R. Polimorfizm of DNA the indigenous people of the Republic of Buryatia and at Buryat women with an abnormal current has pregnancies: Thesis of PhD. — Tomsk. 1999. — 24 p. (in Russian)
13. Kuzmenko E.T., Sutura L.V., Vikulova N.R., et al. Experience of carrying out epidemiological research of frequency and structure of infertility in marriage when questioning women of reproductive age in Shelekhov of the Irkutsk region // Bulletin Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk. — 2005. — N 5. — P.49-53. (in Russian)
14. Kucher A.N., Danilova A.L., Koneva L.A., et al. Population structure of rural settlements of the Republic of Sakha (Yakutia): national and gender and age structure, vital statistics // Genetika. — 2006. — Vol.42. N12. — P.1718-1726. (in Russian)
15. Labygina A.V., Zagarskaja E.Y., Sutura L.V., et al. Reproductive health of children of the main ethnoses of Eastern Siberia living in rural areas // Bulletin Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk. — 2013. — N4 (92). — P. 36-40. (in Russian)
16. The main indicators of activity of security service of health of mother and child in the Russian Federation. Statistical collection. / Under the editorship of E.E. Zaporozhets, M.P. Shuvalova, L.M. Tsymlyakova. — Moscow, 2013. — 102 p. (in Russian)
17. Pavlova K.K., Trifonova E.A., Gotovtseva L.V., et al. The role of polymorphisms of genes *eNOS*, *ACE* and *MTHFR* in development of a gestosis in the Yakut population // Yakutskij medicinskij zhurnal. — 2010. — №3 (31). — P.28-31. (in Russian)
18. Perepanova L.S. The infantile mortality in the depressive region and a way of its decrease. — Ulan-Ude: Respublikanskaja tipografija, 2006. — 187 p. (in Russian)
19. The indicators of security service of mother and child for 2009-2013 in the Republic of Buryatia: collection of statistical data. — Ulan-Ude, 2013. — 50 p. (in Russian)
20. Poroshina N.I. Anatomic and antropological characteristic of women at an endocrine form of infertility: Thesis of PhD. — Novosibirsk, 2000. — 18 p. (in Russian)
21. Radionchenko A.A., Philippov O.S. The clinical and epidemiological research of reproductive health of city and rural population in Tomsk region // Bulletin sibirskoi medicinji. — 2002. — №4. — P. 7-10. (in Russian)
22. Rinchindorzhiyeva M.P., Darzhayev Z.Y., Sutura L.V. The epidemiology of infertility in the Republic of Buryatia // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). — 2007. — №5. — P.53-55. (in Russian)
23. Spiridonova M.G., Eremina E.R., Munkuyeva L.D., et al. Molecular and genetic inspection of the Buryat women from gestosis on a methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T locus // Genetika cheloveka i pathologija. — Tomsk: Pechatnaja manufaktura, 2004. — P. 220-227. (in Russian)
24. Spitsyn V.A., Novoradovsky A.G., Spitsyna N.H., et al. The polymorphism α_1 -antitrypsin in populations of Pamir: reproductive compensation — the possible mechanism of maintenance of a genetic variety on PI genes // Genetika. — 1989. — Vol. 25. N 12. — P. 2218-2224. (in Russian)
25. Spitsyna N.H. The demografic transition in Russia: anthropogenetic analysis. — Moscow: Nauka, 2006. — 212 p. (in Russian)

26. Spitsyna N.H., Balinova N.V., Deryabin V.E., et al. The genetic factors responsible for reproductive features in the Buryat population // *Medicinskaij genetika*. — 2007. — Vol. 6. N 2. — P. 24-28. (in Russian)

27. Stepanov V.A., Puzyrev K.V., Spiridonova M.G., et al. Polymorphism of genes angiotensin converting enzyme and an endothelial oxide of nitrogen at persons with arterial hypertension, a hypertrophy of the left ventricle and a hypertrophic cardiomyopathy // *Genetika*. — 1998. — Vol. 34. — N11. — P. 1578-1581. (in Russian)

28. Tudupova B.B. Features of a daily profile of arterial pressure, vegetative regulation of heart and metabolic systems at pregnant women with a preeclampsia in the Republic of Buryatia: Thesis of PhD. — Irkutsk, 2010. — 22 p. (in Russian)

29. Frolova N. I., Belokrinitskaya T.E. Reproductive health and gender behavior of girls — students of Zabaykalsky Krai. — **Chita**, 2011. — 160 p. (in Russian)

30. Shipkhineeva T.I., Suturina L.V., Darzhayev Z.Y., et al. The structure of infertility causes in the Republic of Buryatia based on the data of sick calls to the Center of protection of reproductive health of

the Republic center of perinatology // *Bulleten Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. — 2005. — № 5 (43). — P. 121-122. (in Russian)

31. Arbustini E., Grasso M., Fasani R., et al. Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. // *Brit. Heart J.* — 1995. — V. 74. — P. 584-591.

32. Ariyaratnam R., Casas J.P., Whittaker L., et al. Genetics of ischaemic stroke among persons of non-European descent: a meta-analysis of eight genes involving approximately 32500 individuals // *PLoS medicine*. — 2007. — №4. — P.131.

33. Safar M.E., Lajemi M., Rudnichi A., et al. Angiotensin-converting enzyme D/I gene polymorphism and age-related changes in pulse pressure in subjects with hypertension // *Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol.* — 2004. — V.24 (4). — P.782-786.

34. Zintaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies // *J. Hum.Genet.* 2008. — V.53. — №6. — P.1-9.

35. Welter D., MacArthur J., Morales J. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*, — 2014. — Vol. 42. — P. 1001-1006.

Информация об авторах: Еремина Елена Робертовна — доцент кафедры госпитальной хирургии Бурятского государственного университета, к.м.н., заведующая медико-генетической консультацией Республиканского перинатального центра, 670009, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, а/я 729, факс (3012) 428255, e-mail: ereelrob@rambler.ru; Бабушкина Надежда Петровна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики СО РАМН, 634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, 10, факс: (3822) 51-37-44, e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru; Кучер Аксана Николаевна — профессор, д.б.н., в.н.с. лаборатории популяционной генетики ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, профессор кафедры цитологии и генетики Биологического института ТГУ, e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

Information About the Authors: Eremina Elena Robertovna — MD, PhD, associate professor, Buryat State University Department of hospital surgery, Ulan-Ude; Republican Perinatal Centre, manager of medical genetic consultation, Ulan-Ude, Russia; 670009 Russia, Ulan-Ude, box 729, f. (3012) 428255, e-mail: ereelrob@rambler.ru; Babushkina Nadezhda Petrovna — PhD, Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute for Medical Genetics”, Laboratory of Population Genetics, Russia, Tomsk, Embankment Ushaika, 10, f. (3822) 51-37-44, e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru; Kucher Aksana Nikolaevna — DSc, PhD, professor, Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute for Medical Genetics”, Laboratory of Population Genetics, Russia, Tomsk, Embankment Ushaika, 10, f. (3822) 51-37-44; National Research Tomsk State University, Biological Institute, Department of Cytology and Genetics, Tomsk, Russia, e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

© ЦУКАНОВ В.В., ВАСЮТИН А.В., ТОНКИХ Ю.Л. — 2015
УДК 616.361 (571.513)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА

Владислав Владимирович Цуканов, Александр Викторович Васютин, Юлия Леонгардовна Тонких
(Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера,
Красноярск, и.о. директора — д.м.н., проф. С.В. Смирнова)

Резюме. В последние годы концепция патогенеза холелитиаза вернулась к идее взаимодействия метаболических и инфекционных факторов. В качестве новых маркеров для оценки генетического риска развития холелитиаза идентифицированы и исследуются варианты АТФ-транспортёров в печени. Ведущим методом лечения симптоматического и осложнённого холелитиаза, принято считать лапароскопическую холецистэктомию. Оптимальным препаратом для растворения желчных камней у пациентов с бессимптомным холелитиазом и уменьшения воспалительных явлений в желчном пузыре у лиц с симптоматической желчнокаменной болезнью является урсодезоксихолевая кислота.

Ключевые слова: холелитиаз, липиды, желчные кислоты, УДХК, лечение.

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHOLELITHIAS

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, J.L. Tonkikh
(Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyars, Russia)

Summary. In recent years the concept of cholelithiasis pathogenesis returned to the idea of interaction by infectious and metabolic factors. As new genetic marker for evaluating of cholelithiasis risk identified and investigated variants of ATP transporters in the liver. The leading treatment method of symptomatic cholelithiasis and complicated, is considered to be laparoscopic cholecystectomy. Optimal drug to dissolve gallstones in patients with asymptomatic cholelithiasis and reduce inflammation in the gallbladder in patients with symptomatic gallstone disease is ursodeoxycholic acid.

Key words: cholelithiasis, lipids, bile acids, risk factors, UDCA, treatment.

Распространенность желчнокаменной болезни
Социальную значимость желчнокаменной болезни (ЖКБ) определяет не только высокая распространенность, достигающая 10-20% у населения развитых

стран, но и проблематичность ее эффективного лечения в связи с мультифакториальностью и большой вероятностью тяжелых осложнений [17]. С экономической точки зрения желчнокаменная болезнь также представ-

ляет серьезную проблему для здравоохранения. По данным Всемирного союза хирургов, по числу оперативных вмешательств холецистэктомия стоит на втором месте в мире после аппендэктомии. Ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн. холецистэктомий [21].

Патогенез желчнокаменной болезни

Основными компонентами желчи являются холестерин, фосфолипиды и желчные кислоты. Молекулы холестерина в окружении желчных кислот и фосфолипидов транспортируются в виде растворимых смешанных мицелл [22].

В 1968 г. была опубликована работа W.H. Admirand и D.M. Small, которую можно назвать этапной в клиническом изучении взаимодействия липидов желчи. Основываясь на принципах физической химии *in vitro*, авторы предложили математическую модель для подсчета вероятности перенасыщения желчи холестерином при определенной концентрации в ней желчных кислот и фосфолипидов [4]. Была использована треугольная система координат для наглядного выражения математических показателей. Это позволило предложить физико-химическую концепцию патогенеза холестеринового холелитиаза: перенасыщенная желчь ответственна за формирование холестериновых желчных камней; желчные конкременты не формируются в ненасыщенной желчи. После этой работы в Европе и Северной Америке доминирующее значение приобрела метаболическая концепция развития желчнокаменной болезни [7].

В середине 1990-х годов стало очевидным, что объяснить инициацию литогенеза только метаболическими процессами невозможно. Было показано, что первым этапом камнеобразования является белковая преципитация, в большинстве случаев детерминированная инфекционным воспалением в желчном пузыре. Подобная модель была подтверждена обнаружением в билиарных протоках различных микроорганизмов. К концу 90-х годов было официально признано, что теория патогенеза холелитиаза сводится к объединению метаболической и инфекционных теорий [1].

Безусловно значительной является роль функции желчного пузыря в процессе камнеобразования. Все большее значение в формировании литогенной желчи придается сейчас изменению всасывания холестерина в кишечнике [23].

Доказательства генетической основы холестериновой желчнокаменной болезни опираются на наличие географических и этнических отличий в распространенности патологии, а также на результаты исследований случаев ЖКБ среди близнецов. В Швеции при исследовании 43 141 пар близнецов генетические факторы составляли 25% в сравнении со вкладом фенотипических влияний, при этом уровень конкордантности был значительно выше у однояйцевых близнецов в сравнении с dizиготами [10]. Аналогичные данные получены в работе из штата Висконсин: в 358 семьях среди родных братьев, страдающих тучностью, наследование симптоматических желчных камней было выявлено у 29% лиц [13].

В последние годы подробно изучаются генетические основы процесса секреции холестерина в желчь. Важной следует считать работу Ф. Ламмерта, вышедшую в 2008 г., в которой был представлен список потенциальных генов, ответственных за формирование ЖКБ у людей (LITH- гены). Гепатоциты экспрессируют определенные транспортные белки для доставки желчных липидов к каналикулярной мембране, известные как АТФ- (или АТР-) связывающие кассеты, или ABC-транспортеры [11]. Проведенное в Германии исследование генома на большой когорте пациентов с ЖКБ идентифицировало общий вариант полиморфизма гена гепато-каналикулярного транспортера холестерина ABCG5/ABG8 (p. D19N) как генетический фактор риска для желчных камней. Наличие p. D19N варианта увеличивало общий риск ЖКБ до 8-11%, при этом среди гетерозиготных но-

сителей отношение шансов составляло 2-3, а среди гомозигот возрастало до 7 [6].

Факторы риска ЖКБ

На развитие ЖКБ кроме генетических факторов влияет увеличение потребления пищи с высоким содержанием углеводов, жиров и низким содержанием белков. Эта гипотеза подтверждается ростом показателей распространенности холестериновых камней у американских индейцев, в странах Европы послевоенного периода и в городах Восточной Азии, что связано с внедрением в питание населения этих регионов «западно-ориентированных» диет. Общепринятыми факторами риска холелитиаза являются женский пол, ожирение и сахарный диабет [2, 3].

Лечение ЖКБ

В настоящее время тактику лечения пациентов с желчнокаменной болезнью принято определять в зависимости от клинической стадии: бессимптомного течения патологии; симптоматического холелитиаза (боли в правом подреберье, печеночная колика) и осложненного заболевания. Методом выбора терапии симптоматического и осложненного холелитиаза принято считать холецистэктомию [8]. Первая холецистэктомия была выполнена в 1882 г. Карлом Фон Лангенбухом в Германии. Сейчас ведущее значение в лечении симптоматической ЖКБ занимает лапароскопическая холецистэктомия, которая впервые была осуществлена Ph. Mouret в 1987 г. во Франции. Эта методика возникла при объединении видеозондоскопии с более старой методикой лапароскопии. Лапароскопическая холецистэктомия была быстро принята во всем мире и теперь является лечебным стандартом. По результатам многих исследований, включая гайдлайн Национального Института здоровья в США, заключено, что эта методика — чувствительна, безопасна и рентабельна [14].

Бессимптомный холелитиаз является доминирующей формой заболевания. Для лечения этой клинической формы в последние десятилетия активно применяются различные методы растворения желчных камней. Биохимический метод растворения желчных камней при помощи урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) занимает в настоящее время ведущие позиции. Впервые выделил УДХК из желчи медведя и дал название этой субстанции японский исследователь Shoda в 1927 г. В 1954 г. T. Kanasawa осуществил синтез УДХК. В 1972 г. в США R. Vlahsevic и его коллеги выявили, что пул желчных кислот был уменьшен у пациентов с желчными конкрементами. Это в свою очередь стимулировало работу исследователей в клинике Мауо во главе с L. Schoenfield и J. Thistle, которые давали натуральные желчные кислоты пациентам с ЖКБ и нашли, что хенодесоксихолевая кислота вызвала постепенное растворение холестериновых желчных конкрементов. В 1977 г. S. Nakagawa сообщил о растворении желчных камней с помощью УДХК [12].

В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение желчи холестерином на 40-60% посредством ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и секреции холестерина в желчь. Важное значение имеет способность УДХК снижать токсическое действие желчных кислот, которое может повреждать клеточные мембраны и способствовать развитию холестаза. Это действие достигается при помощи ингибирования абсорбции гидрофобных желчных кислот в кишечнике, стимулирования холеретической функции и увеличения относительной доли гидрофильных желчных кислот в желчи [16].

Показаниями для назначения УДХК для растворения бессимптомных желчных камней являются преимущественно холестериновый состав камней, диаметр камней меньше 1 см, сохраненная функция желчного пузыря. УДХК назначается в дозе 8-10 мг на кг веса в день в течение 12 месяцев непрерывно. Большинство авторов сообщают о растворении камней при назначении УДХК у 30-60% пациентов. У больных с диаметром камней меньше 5 мм через 6 месяцев терапии УДХК

удается добиться растворения конкрементов в 90% случаев. Терапия билиарного сладжа является другим важным показанием для применения УДХК. Препарат назначается в течение 6 месяцев в стандартных дозах и позволяет добиться исчезновения сладжа у 80-90% пациентов [15].

Доминирующее значение холецистэктомии для лечения симптоматического холелитиаза не отрицает широкого применения УДХК для ведения этих больных. Особенного внимания заслуживает работа японских авторов, которые лечили с применением УДХК пациентов с симптоматическими желчными камнями в течение 18 лет и наблюдали отчетливое снижение частоты болей в правом подреберье и эпизодов острого холецистита в сравнении с группой лиц, не получавших УДХК [20]. Итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании показали, что назначение УДХК улучшает сократительную функцию желчного пузыря за счет снижения продуктов оксидативного стресса и уменьшения воспалительного инфильтрата в мышечной стенке у пациентов с хроническим калькулезным холециститом [9]. Эти данные поддерживают гипотезу, что формирование литогенной желчи сопровождается нарушением баланса между гидрофобными желчными кислотами и механизмами, защищающими желчный пузырь от повреждения. Гидрофобные желчные кислоты стимулируют формирование свободных радикалов, что приводит к развитию воспаления и, в конечном итоге, холецистита. Назначение УДХК снижает литогенность желчи, «нейтрализует» гидрофобные желчные кислоты, что восстанавливает баланс между агрессивными билиарными факторами и механизмами защиты желчного пузыря. Несомненно, что противовоспалительный эффект у больных с симптоматическим холелитиазом заслуживает пристального внимания и широкого применения УДХК у этих пациентов [8].

Одним из возможных методов лечения ЖКБ является экстракорпоральная литотрипсия ударными волнами, которая впервые была применена для фрагментации желчных камней в 1985 г. в Германии. Основной проблемой этой терапии стало высокая частота повторного образования камней, в связи с чем литотрипсия до сих пор не получила одобрения FDA и применяется в ограниченном объеме только в некоторых европейских странах [14].

В последнее время возрастает интерес к эзетимибу,

являющемуся высокоселективным ингибитором всасывания холестерина в кишечнике. В экспериментальных работах препарат блокировал всасывание до 50% холестерина, поступающего в кишечник [24]. В клиническом трайле эзетимиб в дозе 20 мг в день отчетливо снижал выделение холестерина в желчь и литогенность желчи [25]. Несомненный интерес представляет совместное применение УДХК и эзетимиба в связи с различным механизмом действия этих препаратов для растворения желчных камней.

В настоящее время ведется дискуссия о возможности применения статинов для лечения пациентов с холелитиазом. Некоторые авторы сообщают о том, что статины уменьшают содержание холестерина в желчи и стимулируют растворение камней [5]. Другие авторы не наблюдают подобных эффектов [18]. Заслуживает внимание сочетанное применение статинов и УДХК для модификации липидного метаболизма. Назначение симвастатина в дозе 10 мг в день и УДХК в дозе 600 мг в день в течение 12 месяцев растворяло желчные камни более эффективно, чем монотерапия УДХК [19].

Заключение

Методом выбора для лечения симптоматической формы и осложнений ЖКБ является лапароскопическая холецистэктомия. УДХК имеет хорошую доказательную базу для профилактики и растворения холестериновых желчных камней диаметром меньше 1 см у пациентов с бессимптомным холелитиазом и уменьшения воспалительных явлений в желчном пузыре у лиц с симптоматической ЖКБ. Ближайшие перспективы терапевтического лечения холелитиаза заключаются в исследовании сочетанного применения УДХК, эзетимиба и, возможно, статинов для профилактики и растворения желчных камней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 15.12.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. Helicobacter Pylori и заболевания желчевыводящих путей: существует ли взаимосвязь? // Врач. — 2013. — №10. — С.66-68.
2. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. — 2010. — №9. — С. 2-6.
3. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Тер. архив. — 2005. — №2. — С.15-18.
4. Admirand W.H., Small D.M. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man // J. Clin. Invest. — 1968. — Vol.47, №5. — P.1043-1052.
5. Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S., et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy // JAMA. — 2009. — Vol.302, №18. — P.2001-2007.
6. Buch S., Schafmayer C., Völzke H., et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease // Nat. Genet. — 2007. — Vol.39, №8. — P.995-999.
7. Carey M.C. Pathogenesis of gallstones // Am. J. Surg. — 1993. — Vol.65, №4. — P.410-419.
8. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A., et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol.19, №31. — P.5029-5034.
9. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // Gut. — 2007. — Vol.56, №6. — P.815-820.
10. Katsika D., Grijbovski A., Einarsson C., et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs // Hepatology. — 2005. — Vol.41, №5. — P.1138-1143.
11. Lammert F., Miquel J.F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy // J. Hepatol. — 2008. — Vol.48, Suppl.1. — P.S124-S135.
12. Nakagawa S., Makino I., Ishizaki T., Dohi I. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid // Lancet. 1977. — Vol.2, №8034. — P.367-369.
13. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., et al. Gallstones: genetics versus environment // Ann. Surg. — 2002. — Vol.235, №6. — P.842-849.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy [No authors listed] // Am. J. Surg. — 1993. — Vol.165, №4. — P.390-398.
15. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol.3, №2. — P.7-20.
16. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // Clin. Sci. — 2011. — Vol.121, №12. — P.523-544.
17. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with

increased mortality in the United States // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol.140, №2. — P. 508-516.

18. *Sharma B.C., Agarwal D.K., Bajjal S.S., Saraswat V.A.* Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1997. — Vol.25, №2. — P.433-436.

19. *Tazuma S., Kajiyama G., Mizuno T.*, et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol.26, №4. — P.287-291.

20. *Tomida S., Abei M., Yamaguchi T.*, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology*. — 1999. — Vol.30, №1. — P.6-13.

21. *Venneman N.G., van Erpecum K.J.* Pathogenesis of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2010. — Vol.39, №2. — P. 171-183.

22. *Wang D.Q., Cohen D.E., Carey M.C.* Biliary lipids and cholesterol gallstone disease // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol.50, Suppl. — P. S406-S411.

23. *Wang D.Q., Lee S.P.* Physical chemistry of intestinal absorption of biliary cholesterol in mice // *Hepatology*. — 2008. — Vol.48, №1. — P. 177-185.

24. *Wang H.H., Portincasa P., de Bari O.*, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol.43, №4. — P.413-426.

25. *Wang H.H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N.*, et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol.134, №7. — P.2101-2110.

REFERENCES

1. *Tonkikh J.L., Tsukanov V.V.* Helicobacter Pylori and biliary tract disease: is there a relationship? // *Vrach*. — 2013. — №10. — P.66-68. (in Russian)

2. *Tsukanov V.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V.*, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in the adult urban population of Russia (the prevalence and risk factors) // *Vrach*. — 2010. — №9. — P.2-6. (in Russian)

3. *Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A.* Lipid composition of blood serum and bile in diseases of the biliary tract patients with diabetes mellitus // *Terapevticheskiy arkhiv* — 2005. — № 2. — P.15-18. (in Russian)

4. *Admirand W.H., Small D.M.* The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man // *J. Clin. Invest.* — 1968. — Vol.47, №5. — P.1043-1052.

5. *Bodmer M., Brauchli Y.B., Krähenbühl S.*, et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy // *JAMA*. — 2009. — Vol.302, №18. — P.2001-2007.

6. *Buch S., Schafmayer C., Völzke H.*, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol.39, №8. — P.995-999.

7. *Carey M.C.* Pathogenesis of gallstones // *Am. J. Surg.* — 1993. — Vol.65, №4. — P.410-419.

8. *Guarino M.P., Cocca S., Altomare A.*, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // *World. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol.19, №31. — P.5029-5034.

9. *Guarino M.P., Cong P., Cicala M.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // *Gut*. — 2007. — Vol.56, №6. — P.815-820.

10. *Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C.*, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs // *Hepatology*. — 2005. — Vol.41, №5. — P.1138-1143.

11. *Lammert F., Miquel J.F.* Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol.48, Suppl.1. — P.S124-S135.

12. *Nakagawa S., Makino I., Ishizaki T., Dohi I.* Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid // *Lancet*. 1977. — Vol.2, №8034. — P.367-369.

13. *Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L.*, et al. Gallstones: genetics versus environment // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol.235, №6. — P.842-849.

14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy [No authors listed] // *Am. J. Surg.* — 1993. — Vol.165, №4. — P.390-398.

15. *Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q.* Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol.3, №2. — P.7-20.

16. *Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C.*, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci.* — 2011. — Vol.121, №12. — P.523-544.

17. *Ruhl C.E., Everhart J.E.* Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol.140, №2. — P. 508-516.

18. *Sharma B.C., Agarwal D.K., Bajjal S.S., Saraswat V.A.* Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1997. — Vol.25, №2. — P.433-436.

19. *Tazuma S., Kajiyama G., Mizuno T.*, et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol.26, №4. — P.287-291.

20. *Tomida S., Abei M., Yamaguchi T.*, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology*. — 1999. — Vol.30, №1. — P.6-13.

21. *Venneman N.G., van Erpecum K.J.* Pathogenesis of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2010. — Vol.39, №2. — P. 171-183.

22. *Wang D.Q., Cohen D.E., Carey M.C.* Biliary lipids and cholesterol gallstone disease // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol.50, Suppl. — P. S406-S411.

23. *Wang D.Q., Lee S.P.* Physical chemistry of intestinal absorption of biliary cholesterol in mice // *Hepatology*. — 2008. — Vol.48, №1. — P. 177-185.

24. *Wang H.H., Portincasa P., de Bari O.*, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol.43, №4. — P.413-426.

25. *Wang H.H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N.*, et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol.134, №7. — P.2101-2110.

Информация об авторах: Цуканов Владислав Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г, e-mail: gastro@imprn.ru; Васютин Александр Викторович — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых, e-mail: alexander@kraslan.ru; Тонких Юлия Леонгардовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых, e-mail: tjulia@bk.ru.

Information About the Authors: Cukanov Vladislav — MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Clinical Pathology of the digestive system in adults, 660022, Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyaka, 3-d, e-mail: gastro@imprn.ru; Vasjutin Alexander — MD, PhD, senior researcher at the department of clinical pathology of the digestive system in adults, e-mail: alexander@kraslan.ru; Tonkikh Julia Leongardovna — MD, PhD, leading researcher of the clinical department of pathology of the digestive system in adults, e-mail: tjulia@bk.ru.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ (СООБЩЕНИЕ 2)

*Игорь Жанович Семинский, Светлана Николаевна Серебренникова,
Евгения Владимировна Гузовская, Николай Владимирович Семенов*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский, кафедра нормальной физиологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Александров)

Резюме. В обзоре представлена роль цитокинов и реакции воспаления в патогенезе заболеваний и патологических процессов.

Ключевые слова: цитокины, воспаление, регуляция, заболевание, патологический процесс, макрофаги.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF DISEASES (PART 2)

*I. Seminsky, S. Serebrennikova, E. Guzovskaya N. Semenov
(Irkutsk State Medical University, Russia)*

Summary. The role of cytokines and inflammation in the pathogenesis of diseases and pathological processes is presented.
Key words: cytokines, inflammation, regulation, disease, pathological process, macrophage.

Нарушение баланса в системе цитокинов рассматривается как важный механизм развития многих патологических процессов [1].

В последнее десятилетие установлена роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) в регуляции обмена веществ. Интерес к ИЛ-6 особенно вырос в связи с открытием феномена воспаления жировой ткани при ожирении и поиском его патогенетических механизмов [12]. При ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа секреция ИЛ-6 повышается, и его концентрация возрастает в крови, а еще больше — в жировой ткани [24, 26]. При этих состояниях степень повышения уровня ИЛ-6 коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности [16]. Воспаление жировой ткани, наблюдающееся у больных ожирением, сопровождается выраженным увеличением продукции провоспалительных ИЛ-6, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли α (ФНО α) и фактора хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1). Источником цитокинов при этом являются адипоциты и макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань [2, 12]. Также причиной их чрезмерной продукции может быть типичная для воспаления гипертрофия адипоцитов [12].

В механизмах прогрессирования сосудистых и органных нарушений при метаболическом синдроме и ассоциированных с ним заболеваний существенную роль играет воспаление [2]. Все больший интерес исследователей привлекает роль цитокиновой активации в развитии атеросклеротического процесса и наиболее грозного его проявления — инфаркта миокарда [14]. При атерогенезе большое внимание уделяется макрофагальному колониестимулирующему фактору (M-CSF) и MCP-1. Моноцитарное/макрофагальное дифференцирование в пенные клетки осуществляется при участии M-CSF, который также стимулирует пролиферацию макрофагов и играет ключевую роль в последующих стадиях их дифференцирования, поддерживая функциональную способность клеток в атероматозном ядре атеросклеротических бляшек [4].

Особая роль при атеросклерозе и инфаркте миокарда принадлежит интерлейкину-10 (ИЛ-10), поскольку установлена его способность тормозить повреждение и тромбоз атеросклеротической бляшки за счет подавления активации макрофагов, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии тканевого фактора [32]. По данным П.П. Оранского, Р.А. Ханферяна [7], сывороточные концентрации различных цитокинов при остром Q-позитивном инфаркте миокарда свидетельствуют о выраженной активации иммунного воспаления при инфаркте миокарда, опосредованного ИЛ-6, интерлейкином-18 (ИЛ-18),

интерфероном γ (ИФН γ), при угнетении выработки противовоспалительного ИЛ-10. Преобладание провоспалительного цитокинового спектра у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда может иметь неблагоприятные клинические последствия в виде усиления риска осложненного клинического течения с развитием сердечной недостаточности [20].

В последние годы в прогрессировании хронической сердечной недостаточности отводится важная роль таким цитокинам, как ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 [8]. Эти цитокины вызывают нарушения тканевой микроциркуляции и гипоксию, провоцирующую активацию и накопление свободных радикалов. В результате активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов («цитокиновый взрыв»). Фактором активации цитокинов при хронической сердечной недостаточности является повышение активности симпатно-адреналовой системы. Возможным источником синтеза цитокинов при хронической сердечной недостаточности могут быть «перенапряженные» кардиомиоциты.

ФНО α снижает сократительную способность миокарда, уменьшая сердечный выброс. Также ФНО α участвует в ремоделировании миокарда, развитии сосудистой дисфункции и оказывает отрицательное инотропное действие. ИЛ-1 обладает способностью быстро подавлять функционирование кальциевых каналов кардиомиоцитов желудочков и сократительную способность миокарда. Повышенные уровни циркулирующих цитокинов ФНО α , ИЛ-6 и растворимого рецептора ФНО α ухудшают прогноз жизни больных с сердечной недостаточностью [10].

Различные виды цитокинов играют ведущую роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа. При сахарном диабете 2 типа выявляются многочисленные нарушения, характерные для острой фазы ответа организма, инициируемой цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α , и наиболее выраженные при сосудистых осложнениях диабета. В состоянии декомпенсации сахарного диабета заметно повышается содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8), ФНО α , трансформирующего фактора роста β (ТФР β) в сыворотке крови больных [5]. ТФР β участвует в развитии диабетической нефропатии, способствуя утолщению базальных мембран и экспансии мезангия почечных клубочков. Утолщение базальной мембраны эндотелия сосудов приводит к развитию иммунного воспаления сосудистой стенки. Предполагается, что ИЛ-8 участвует в патогенезе диабетической ретинопатии, так как повышенная концентрация этого цитокина наблюдается в стекловидном теле у больных диабетической ретинопатией [25].

С 2003 г. стал известен новый, третий тип Т-хелперов, которые назвали Т-хелперами 17 (Th17). К основному отличию этих клеток от первых двух типов Т-хелперов относится способность их продуцировать интерлейкин-17 (ИЛ-17). Кроме ИЛ-17, Th17 экспрессируют интерлейкин-22 (ИЛ-22) [6]. Th17 являются клетками, участвующими в воспалительных и аутоиммунных процессах [18], с одной стороны, а с другой — осуществляют защиту организма от внеклеточных бактерий и паразитов [6]. Предполагают, что эти клетки участвуют в санации организма от патогенов, которые не являются мишенями для Th1 и Th2 [31]. ИЛ-22 обладает как про-, так и противовоспалительными свойствами. В течение воспалительного процесса ИЛ-22 предотвращает поражение тканей. ИЛ-22, экспрессирующийся Th17, обеспечивает защиту против гепатита, и его отсутствие приводит к острому гепатиту. ИЛ-22 служит как протекторная молекула против деструктивной природы иммунитета, ведущего к повреждению ткани [33]. ИЛ-17 и ИЛ-22 вносят свой вклад в защиту человека от микобактериальной инфекции [28].

Центральную роль в развитии хронического воспаления играют ИФН γ , ФНО α , ИЛ-1, секретируемые Т-хелпер-1-лимфоцитами (Th1) и макрофагами [13].

В хронических кожных ранах наблюдаются недостаточность функций макрофагов и нейтрофилов, снижение продукции ростовых факторов, нарушение образования новых сосудов и внеклеточного матрикса [22]. При длительно незаживающих ранах наблюдают присутствие провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6 и хемокинов в раневой жидкости [30]. В то же время, в хронических ранах присутствуют в значительных концентрациях их антагонисты (ИЛ-10 и др.), и, в конечном итоге, не происходит заживления ран [3]. Избыток ИЛ-10 также ведет к снижению противоинфекционной защиты и способствует развитию хронических инфекций [11]. Очевидно, для успешного заживления хронических ран важен именно баланс между позитивными и негативными стимулами в раневом очаге [3].

Первые моноциты, инфильтрирующие поврежденную ткань, дифференцируются в макрофаги, которые наносят дополнительный ущерб, усиливая клеточную гибель за счет продукции свободных радикалов кислорода, каспаз, цитокинов и других цитотоксических агентов [9, 21]. В ответ на различное микроокружение макрофаги могут подвергаться классической (M1-тип) или альтернативной (M2-тип) активации. Классическая активация происходит в ответ на провоспалительные медиаторы: сигналы системы распознавания своих и чужеродных патогенных структур врожденного иммунитета, ИФН γ , липополисахариды и другие микробные продукты, белки теплового шока, белки межклеточного

матрикса, а альтернативная — в ответ на противовоспалительные цитокины (ИЛ-4/ИЛ-13) [9, 17, 19]. Для M1-макрофагов характерна продукция большого количества провоспалительных цитокинов, реактогенных соединений и радикалов кислорода. M1-макрофаги осуществляют защиту тканей от патогенных микроорганизмов, простейших, вирусов и опухолевых клеток. В свою очередь, M2-макрофаги осуществляют противопаразитарную защиту, а также играют ключевую роль в процессах реорганизации ткани (например, при разрушении и синтезе компонентов внеклеточного матрикса и неоангиогенезе), включая процесс заживления ран, оказывают поддержку прогрессирующим опухолям и выполняют иммунорегуляторные функции (участвуют в контроле периферической иммунной толерантности к антигенам собственной ткани, резидентами которой данные макрофаги являются) [17]. Таким образом, в патогенезе заболеваний или повреждений ткани M1-макрофаги отвечают за инициацию и поддержание воспалительных процессов, а M2-макрофаги — за разрешение или купирование до состояния хронического воспаления [23].

В настоящее время некоторые исследователи считают, что M1 и M2 — это не две разные субпопуляции макрофагов, а два различных функциональных их состояния, которые в эксперименте можно изменить одно на другое [9, 15, 27]. Экспериментальная возможность динамического изменения фенотипа и функций резидентных и инфильтрировавших ткань макрофагов дает импульс для разработки лекарственных препаратов, направленных на манипуляцию поляризации тканевых макрофагов, играющих важную роль в патогенезе патологических процессов [29].

Таким образом, цитокиновая сеть является очень важной и необходимой в регуляции воспалительных и иммунных реакций организма, однако, недостаточная или чрезмерная продукция цитокинов ведет к развитию достаточно тяжелых патологических процессов и заболеваний. В связи с этим в последние годы с лечебной целью интенсивно изучаются методы фармакологической коррекции цитокинового профиля.

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: 16.12.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонева И.И., Абакумова Т.В., Генинг Т.П. и др. Динамика изменений уровней цитокинов (TNF α , IFN γ , IL-1 β) и их роль в развитии полимодалных локальных и дистантных эффектов при прогрессирующих формах рака яичника // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т. 12, № 4. — С. 43-49.
2. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В. и др. Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т. 12, № 4. — С. 50-55.
3. Варюшина Е.А., Москаленко В.В., Симбирцев А.С. и др. Ранозаживляющее и местное иммуностимулирующее действие рекомбинантного IL-1 β человека при применении у больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 54-62.
4. Восканьянц А.Н., Нагорнев В.А. Проплиферация клеток стенки артерий человека при атерогенезе как фактор проявления иммунного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 10-13.
5. Гусейнова Г.Р., Эфендиев А.М. Количественное изменение цитокинов IL-8, TNF α и TGF β 1 в зависимости от фазы компенсации у больных сахарным диабетом типа 2 // Цитокины и

воспаление. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 53-57.

6. Кетлинский С.А. Th17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 3-15.

7. Оранский П.П., Ханферян Р.А. Уровни цитокинов у больных Q-позитивным инфарктом миокарда в сыворотке крови и культуре мононуклеаров крови // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 31-34.

8. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 2. — С. 26-31.

9. Саватеев А.В. Динамическая пластичность макрофагов. Возможность изучения отсроченных эффектов субпороговых повреждающих воздействий на адаптационные возможности почек // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т. 12, № 4. — С. 5-10.

10. Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просьяник В.И. и др. Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 44-47.

11. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммуорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4-7.

12. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 3-10.

13. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. — 1998. — № 2. — С. 9-13.

14. Balbay Y., Tikiz H., Baptiste R.J., et al. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction // *Angiology*. — 2001. — Vol. 52, № 2. — P. 109-114.

15. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocytes subsets: cancer as a paradigm // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 10. — P. 889-896.

16. Cardellini M., Perego L., D'Adamo M., et al. C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 2007-2012.

17. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease // *Scientific World Journal*. — 2011. — Vol. 11. — P. 2391-2402.

18. Deenick E.K., Tangye S.G. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17-cell differentiation // *Immunol. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 85, № 7. — P. 503-505.

19. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and wound healing: the role of macrophage // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2011. — Vol. 13 / — P. e23. doi: 10.1017/S1462399411001943.

20. Koukkunen H., Penttila K., Kempainen A., et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoralis // *Ann. Med.* — 2001. — Vol. 33, № 1. — P. 37-47.

21. Lee S., Huen S., Nishio H., et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair // *J. M. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22, № 2. — P. 317-326.

22. Loots M.A., Lamme E.N., Zeegelaar J., et al. Difference in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic

and venous ulcers versus acute wounds // *J. Invest. Dermatol.* — 1998. — Vol. 111, № 5. — P. 850-857.

23. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annu. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 451-483.

24. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 1379-1406.

25. Pfeiffer A., Middelberg-Bisping K., Drewes C., et al. Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19, № 10. — P. 1113-1117.

26. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 813-823.

27. Sacconi A., Schioppa T., Porta C., et al. p50 nuclear factor-kappaB overexpression in tumor-associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, № 23. — P. 11432-11440.

28. Scriba T.J., Kalsdorf B., Abrahams D.A., et al. Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4+ T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181, № 3. — P. 1962-1970.

29. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122, № 3. — P. 787-795.

30. Trengove N.J., Bielefeldt-Ohmann H., Stacey M.C. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic ulcers // *Wound Rep. Regen.* — 2000. — Vol. 8, № 1. — P. 13-25.

31. Waehre T., Halvorsen B., Damas J.K., et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina: potential plaque stabilizing effects of IL-10 // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 32, № 11. — P. 803-810.

32. Weaver C., Harrington L., Mangan P., et al. Th 17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // *Immunity*. — 2006. — Vol. 24, № 6. — P. 677-688.

33. Zenewicz L.A., Flavell R. IL-22 and inflammation: leukin through a glass onion // *Eur. J. Immunol.* — 2008. — Vol. 38, № 12. — P. 3265-3268.

REFERENCES

1. Antoneeva I.I., Abakumova T.V., Gening T.P., et al. Time course of the cytokine levels (TNF α , IFN γ , IL-1 β) and the role of cytokines in the development of polymodal local and distant effects in progressing form of ovarian cancer // *Cytokini i vospalenie*. — 2013. — Vol. 12, № 4. — P. 43-49. (in Russian)

2. Bespalova I.D., Riazantseva N.V., Kaliuzhin V.V., et al. Features of spontaneous cytokine production by blood mononuclear leukocytes in metabolic syndrome // *Cytokini i vospalenie*. — 2013. — Vol. 12, № 4. — P. 50-55. (in Russian)

3. Variouchina E.A., Moskalenko V.V., Simbirtsev A.S., et al. Wound healing and local immunostimulatory activity of recombinant human IL-1 β in patients with non-healing wounds and trophic leg ulcers // *Cytokini i vospalenie*. — 2007. — Vol. 6, № 2. — P. 54-62. (in Russian)

4. Voskanyants A.N., Nagornev V.A. Human arterial wall cell proliferation in atherosclerosis as a risk factor for immune inflammation // *Cytokini i vospalenie*. — 2004. — Vol. 3, № 4. — P. 10-13. (in Russian)

5. Huseynova G.R., Efendiyev A.M. Quantitative change of cytokines IL-8, TNF α , TGF β 1 depending on compensation state in type 2 diabetic patients // *Cytokini i vospalenie*. — 2009. — Vol. 8, № 3. — P. 53-58. (in Russian)

6. Ketlinskiy S.A. Th17 — a new line of T helper differentiation: a review // *Cytokini i vospalenie*. — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 3-15. (in Russian)

7. Oransky P.P., Khanferyan R.A. Cytokine production in patients with Q-positive myocardial infarction in the serum and in cultures of peripheral blood mononuclear cells // *Cytokini i vospalenie*. — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 3-15. (in Russian)

8. Rebrov A.P., Sazhina E.Yu., Toma M.I. Endothelial dysfunction and dynamics of cytokine and C-reactive protein levels in chronic heart failure patients // *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. — 2005. — №2. — P. 26-31. (in Russian)

9. Savateev A.V. Dynamic plasticity of macrophages. Opportunity to study the long-term effects of subthreshold damaging effects on adaptive capacity of the kidneys // *Cytokini i vospalenie*. — 2013. — Vol. 12, № 4. — P. 5-10. (in Russian)

10. Serebryakova O.V., Govorin A.V., Prosyaniuk V.I., et al. The role of cytokines in the formation of diastolic dysfunction of the left ventricle in hypothyroidism syndrome // *Cytokini i vospalenie*. — 2008. — Vol. 7, №1. — P. 44-47. (in Russian)

11. Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanisms of

cytokine immunoregulation // *Immunologiya*. — 2001. — № 5. — P. 4-7. (in Russian)

12. Schwartz V. Metabolic processes regulation by interleukin 6 // *Cytokini i vospalenie*. — 2009. — Vol. 8, № 3. — P. 3-10. (in Russian)

13. Shichkin V.P. Pathogenetic significance of cytokines and prospects cytokine/anticytokine therapy // *Immunologiya*. — 1998. — №2. — P. 9-13. (in Russian)

14. Balbay Y., Tikiz H., Baptiste R.J., et al. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction // *Angiology*. — 2001. — Vol. 52, № 2. — P. 109-114.

15. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocytes subsets: cancer as a paradigm // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 10. — P. 889-896.

16. Cardellini M., Perego L., D'Adamo M., et al. C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 2007-2012.

17. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease // *Scientific World Journal*. — 2011. — Vol. 11. — P. 2391-2402.

18. Deenick E.K., Tangye S.G. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17-cell differentiation // *Immunol. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 85, № 7. — P. 503-505.

19. Koh T.J., DiPietro L.A. Inflammation and wound healing: the role of macrophage // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2011. — Vol. 13. — P. e23.

20. Koukkunen H., Penttila K., Kempainen A., et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoralis // *Ann. Med.* — 2001. — Vol. 33, № 1. — P. 37-47.

21. Lee S., Huen S., Nishio H., et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair // *J. M. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 22, № 2. — P. 317-326.

22. Loots M.A., Lamme E.N., Zeegelaar J., et al. Difference in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds // *J. Invest. Dermatol.* — 1998. — Vol. 111, № 5. — P. 850-857.

23. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annu.*

Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 451-483.

24. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 1379-1406.

25. Pfeiffer A., Middelberg-Bisping K., Drewes C., et al. Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19, № 10. — P. 1113-1117.

26. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 813-823.

27. Saccani A., Schioppa T., Porta C., et al. p50 nuclear factor-kappaB overexpression in tumor-associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66, № 23. — P. 11432-11440.

28. Scriba T.J., Kalsdorf B., Abrahams D.A., et al. Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4⁺ T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response

// *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 10, № 3. — P. 1962-1970.

29. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122, № 3. — P. 787-795.

30. Trengove N.J., Bielefeldt-Ohmann H., Stacey M.C. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic ulcers // *Wound Rep. Regen.* — 2000. — Vol. 8, № 1. — P. 13-25.

31. Waehre T., Halvorsen B., Damas J.K., et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina: potential plaque stabilizing effects of IL-10 // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 32, № 11. — P. 803-810.

32. Weaver C., Harrington L., Mangan P., et al. Th 17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // *Immunity.* — 2006. — Vol. 24, № 6. — P. 677-688.

33. Zenewicz L.A., Flavell R. IL-22 and inflammation: leukin through a glass onion // *Eur. J. Immunol.* — 2008. — Vol. 38, № 12. — P. 3265-3268.

Информация об авторах: Семинский Игорь Жанович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, тел. (3952) 24-07-65, e-mail: igorsemin59@mail.ru; Серебренникова Светлана Николаевна — ассистент, к.м.н.; Гузовская Евгения Владимировна — доцент, к.м.н.; Семенов Николай Владимирович — старший преподаватель, к.м.н., доцент.

Information About the Authors: Seminsky Igor — Head of Department, MD, PhD, DSc, professor; Department of Pathological Physiology with a course of Clinical Immunology, tel. (3952) 24-07-65, e-mail: igorsemin59@mail.ru; Serebrennikova Svetlana — Assistant, MD, PhD; Guzovskaya Evgenia — MD, PhD, Associate Professor; Semenov Nikolay — Senior Lecturer, MD, PhD, Associate Professor.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2015
УДК 616:33/.35-006.48

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (СООБЩЕНИЕ 3) НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

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. В статье описаны основные современные литературные данные относительно нейроэндокринных неоплазий желудка. Приведены их основные классификации. Описаны известные клинические проявления, возможности существующих современных методов лабораторной, топической и морфологической диагностики. Кроме того, представлены общепризнанные принципы лечебной тактики при этой патологии.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, желудок, классификация, диагностика, лечение.

GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS (REPORT 3) NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE STOMACH

S.B. Pinsky¹, V.A. Beloborodov¹, J.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}
(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk State Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. In article the main modern literary data of rather neuroendocrine neoplaziya of a stomach are described. Their main classifications are given. Known clinical manifestations, possibilities of the existing modern methods of laboratory, topichesky and morphological diagnostics are described. Besides, the conventional principles of medical tactics at this pathology are presented.

Key words: neuroendocrine tumors, stomach, classification, diagnosis, treatment.

В последние годы значительно возрос интерес к эндокринным опухолям желудка, что объясняется несомненным ростом их выявляемости, в том числе за счет появившихся новых возможностей подтверждения эндокринной дифференцировки опухолевых клеток с использованием более совершенных методов морфологической и иммуногистохимической диагностики с применением широкого спектра общих и специфических био/гистохимических маркеров.

И до настоящего времени в зарубежной и, особенно, в отечественной литературе существуют терминологические разногласия в определении широкого спектра клинико-морфологических вариантов нейроэндокрин-

ных опухолей (НЭО) желудка, которые в значительной степени обусловлены многочисленными классификациями (в том числе клиническими и морфологическими), отсутствием единых подходов к оценке степени злокачественности, морфологических факторов прогноза и критериев постановки диагноза.

Только в течение первого десятилетия XXI века (2000, 2004, 2010) ВОЗ были предложены 3 новые классификации НЭО. До 2000 г. для всех опухолей из клеток диффузной нейроэндокринной системы использовали термин «карциноид» (карциноидная опухоль). В классификации ВОЗ (2000) ранее широко распространенный термин «карциноид» заменен диагностическим

определением «нейроэндокринная опухоль» (НЭО). В этой классификации по степени дифференцировки и злокачественного потенциала выделены 4 основные группы НЭО желудка: 1) высококодифференцированные доброкачественные опухоли (карциноиды); 2) высококодифференцированные опухоли с неопределенной степенью злокачественности; 3) высококодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) с низкой степенью злокачественности; 4) низкокодифференцированные (мелкоклеточные) НЭК с высокой степенью злокачественности. В классификации учитывались морфологические критерии, размер опухоли, наличие опухолевой инвазии стенки органа и сосудов, метастазы в лимфатических узлах и в отдаленных органах, наличие клинических синдромов, прогностические параметры злокачественности [57].

Эта классификация используется в практической медицине для оценки существующих многочисленных разнообразных форм НЭО желудка и нередко морфологами при стандартизации диагноза [7].

В классификации ВОЗ (2004), по рекомендации экспертов Европейского научного общества по изучению НЭО (ENETS), дополнительно введена градация степени злокачественности (G1, G2, G3), основанной на оценках дифференцировки и пролиферативной активности опухолевых клеток. В отдельную группу выделена смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК).

В этих классификациях термин «карциноид» сохранен как синоним для обозначения одного из вариантов высококодифференцированных новообразований, составляющих до 80% всех эндокринных опухолей желудка. Однако, и до настоящего времени ряд авторов, вследствие трудности морфологической верификации диагноза, под термином «карциноид» ошибочно подразумевают все НЭО желудка.

В последней гистологической классификации ВОЗ (WHO classification of tumours of the digestive system, 2010) термин «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) заменен на «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН) обобщающий все морфологические варианты опухолей пищеварительной системы нейроэндокринного происхождения (табл. 1). В ней также представлены классификации НЭН по системе TNM (табл. 2), стадиям заболевания (табл. 3) и степени злокачественности (G) (табл. 4).

Таблица 1

Классификация НЭН желудка, ВОЗ, 2010 (E. Solcia et al., 2010)

Нейроэндокринная опухоль (НЭО)	
Нейроэндокринная опухоль G1 (НЭО G1, карциноид)	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G2 (НЭО G2)	8249/3
Нейроэндокринная карцинома — НЭК (G3)	8246/3
Крупноклеточная НЭК	8013/3
Мелкоклеточная НЭК	8041/3
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (САНЭК)	8244/3
ЕС клеточная, серотонин-продуцирующая НЭО	8241/3
Гастрин-продуцирующая НЭО (гастринома)	8153/3

Таблица 2

Классификация НЭН желудка по системе TNM (G. Rindi et al., 2006)

T — первичная опухоль
 Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
 T0 — первичная опухоль не определяется
 Tis — in situ опухоль/дисплазия, очаг менее 0,5 мм
 T1 — опухоль инвазирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой, имеет размеры менее 1 см
 T2 — опухоль имеет размер более 1 см или инфильтрирует мышечный или субсерозный слой
 T3 — опухоль прорастает серозную оболочку
 T4 — опухоль инфильтрирует соседние структуры
 N — регионарные лимфатические узлы
 Nx — недостаточно данных для оценки лимфатических узлов
 N0 — метастазы в лимфатических узлах отсутствуют
 N1 — любое количество метастазов в лимфатических узлах

M — отдаленные метастазы
 Mx — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов
 M0 — отдаленные метастазы отсутствуют
 M1 — отдаленные метастазы, локализующиеся в определенных областях

Таблица 3

Классификация НЭН желудка по стадиям заболевания (G. Rindi, E. Solcia, 2007)

Стадия заболевания	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
11A	T2	N0	M0
11B	T3	N0	M0
111A	T4	N0	M0
111B	любая T	N1	M0
1У	любая T	любая N	M1

Таблица 4

Классификация НЭН по степени злокачественности (Rindi G. et al., 2006)

Степень злокачественности	Число митозов на 10 полей зрения	Индекс Ki-67, %
(GRADE)		
G1	Менее 2	2 и менее
G2	2 — 20	3 — 20
G3	Более 20	Более 20

НЭО G1 и G2 относят к высококодифференцированным опухолям, G3 — к низкокодифференцированным.

Частота НЭО желудка составляет 0,002 — 0,1 на 100000 населения, 2-5% от всех НЭО ЖКТ и 0,3-0,8% от общего числа опухолей желудка [12, 36, 37, 47, 58]. По данным американского ракового регистра SEER (1973-2004), в США среди 20436 пациентов с классическими карциноидами различных локализаций НЭО желудка составили 5,4%, а за 50 лет (1950-1999) они увеличились с 0,5 до 1,77% от всех злокачественных опухолей желудка и с 2,4 до 8,7% от всех желудочно-кишечных карциноидов и по частоте уступают лишь аналогичным опухолям легкого, прямой и тонкой кишки [37,38,65]. Интенсивное использование эндоскопических исследований позволило за 20 лет увеличить выявляемость НЭО желудка с 11 до 41% от всех подобных образований ЖКТ [29, 50].

В отечественной литературе отсутствуют достоверные данные об истинной частоте НЭО желудка и различных его морфологических форм, их удельном весе в структуре общей и желудочной онкопатологии.

Так, в МОНИКИ среди 436 верифицированных случаев НЭО различных локализаций (больные были оперированы в различных лечебных учреждениях Москвы), нейроэндокринные опухоли желудка были выявлены только у 21 пациента [6]. В РОНЦ им Н.Н. Блохина с 2001 по 2010 гг. наблюдались всего 53 пациента с НЭО желудка [11]. В МНИОИ им. И.А. Герцена после ретроспективного анализа патологоанатомических заключений с 1999 по 2011 г. было идентифицировано 58 больных с нейроэндокринной карциномой (НЭК) и 25 пациентов с высококодифференцированными НЭО желудка (карциноиды), морфологическая структура которых была подтверждена иммуногистохимическим исследованием экспрессии основных нейроэндокринных маркеров [1, 4].

В Иркутском областном онкологическом диспансере с 2005 по 2014 г. наблюдались 168 пациентов с НЭО пищеварительной системы. В структуре гастроэнтеропанкреатических НЭО локализация опухоли в желудке отмечена в 44 (26,6%) наблюдениях и по частоте занимают 2 место после прямой кишки.

Известны 5 основных типов эндокринных клеток расположенных в слизистой оболочке желудка.

Наибольшее количество составляют гистамин-продуцирующие энтерохромаффинноподобные (ECL) клетки, расположенные в слизистой оболочке тела желудка и гастрин-продуцирующие G клетки в антральном отделе желудка. Они составляют около 50% всех эндокринных клеток желудка. Серотонин-продуцирующие энтерохромаффинные (EC) клетки и соматостатин-продуцирующие D клетки представлены в кислотопродуцирующем и антральном отделах желудка, но в значительно меньших количествах. Относительно недавно описанные грелин-продуцирующие клетки (P/D1) составляют около 15% всех типов желудочных эндокринных клеток [51,53].

Высокодифференцированные НЭО составляют около 90% всех НЭН желудка, в основном состоят из ECL-клеток (нефункционирующие) и значительно реже из EC-, G- и грелин-клеток.

Согласно патогенетической классификации выделяют 3 основных типа высокодифференцированных ECL-клеточных НЭО желудка (52, 58). Опухоли 1-го типа связаны с гипергастринемией, ассоциированы с аутоиммунным хроническим атрофическим гастритом. Они составляют 70-80% всех НЭО желудка. Чаще встречается у женщин (соотношение мужчин и женщин — 1:2,5), средний возраст составляет 63 года. Примерно в 60% они множественные, в виде мелких (полиповидных) образований темного цвета, локализуется в слизистом или реже в подслизистом слоях тела желудка. Большинство опухолей (77%) размерами меньше 1 см, а 97% — менее 1,5 см. Отличаются наименее выраженным агрессивным течением, редким метастазированием, отсутствием специфической клинической симптоматики.

Опухоли 2-го типа встречаются в 5-6% случаев, сочетаются с синдромами множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) и Золлингера-Эллисона. Опухоли ассоциированы с высоким уровнем циркулирующего гастрина в крови. В равной степени поражают мужчин и женщин (соотношение 1:1), средний возраст составляет 50 лет. Опухоли обычно множественные, из них 70% в размерах не превышают 1,5 см, локализируются в слизистом или подслизистом слоях тела желудка. Характерным являются рецидивирующие изъязвления в желудке и двенадцатиперстной кишке с соответствующими клиническими проявлениями.

Опухоли 3-го типа — спорадические, гастрин-независимые, составляют 13-15%, большинство низкодифференцированные, в основном одиночные, плотной консистенции, локализируются в слизистой оболочке желудка, в 33% случаев размеры превышают 2 см. Инфильтрируют мышечный слой и серозную оболочку в 76% и 53% соответственно. Примерно в 3 раза чаще встречаются у мужчин (соотношение 2,8:1), средний возраст составляет 55 лет. Могут проявляться симптомами сходными с аденокарциномой или атипического карциноидного синдрома. Отличаются высокой степенью злокачественности, агрессивностью клинического течения и высоким метастатическим потенциалом.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина выделяют 3 макроскопические формы НЭО желудка: плосковозвышающуюся, полиповидную и инфильтративную. Плосковозвышающаяся составляет 22,7%, характеризуется плоским или незначительно возвышающимся (не более 5 мм) гиперемизованным образованием. Полиповидная (67,9%) представлена полиповидными образованиями от 6 до 23 мм, плотной консистенции. Инфильтративная форма (9,4%) не имеет специфических признаков, представлена гетерогенным образованием (25-40 мм), распространяющееся на подслизистый и мышечный слой [11].

Причиной гипергастринемия является пролиферация высокодифференцированных ECL-клеточных опухолей 1 и 2 типов последовательно из гиперплазии в дисплазию и неоплазию. ECL-клеточные опухоли 3 типа и большинство низкодифференцированных карцином

развиваются у пациентов с отсутствием гипергастринемии [31, 53, 58, 63].

Высокодифференцированные НЭО желудка (G1, карциноид) отличаются низким злокачественным потенциалом. Преобладают женщины в возрасте 50-60 лет. Опухоли могут располагаться в любых отделах желудка в пределах слизистой оболочки или в слизисто-подслизистом слое. Они могут быть одиночными и множественными, чаще имеют полиповидную форму. Одиночные опухоли обычно не превышают 1 см, множественные — 1,3 см. Характерным для них являются отсутствие опухолевой инвазии стенки желудка и выраженные фоновые изменения слизистой оболочки — хронический атрофический гастрит с гиперплазией почечного эпителия и эндокринных клеток.

Высокодифференцированные НЭО(G 2) с низкой степенью злокачественности обычно имеют размеры более 1 см, эпителиальные клетки с умеренной атипией, возможна инвазия стенки желудка и метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Низкодифференцированная НЭК составляет до 6-10% от всех НЭН желудка, характеризуется высоким злокачественным потенциалом и агрессивным клиническим течением, достигает больших размеров (более 4 см) с инвазией стенки желудка и развитием некроза вплоть до перфорации, массивным лимфогенным распространением и отдаленными метастазами в печени и костях.

САНЭК встречается исключительно редко, в литературе описано всего около 100 наблюдений [34]. К САНЭК относят злокачественные эпителиальные опухоли желудка, которые сочетают в себе участки низкодифференцированного нейроэндокринного рака и аденокарциномы различных вариантов строения при доле нейроэндокринного компонента не менее 30% [4, 11].

НЭК и САНЭК могут развиваться в любых отделах желудка. Чаще возникают у мужчин (соотношение 2:1), средний возраст составляет 65 лет. Для них характерно отсутствие специфических клинических симптомов. Они имитируют обычные злокачественные опухоли желудка в поздней стадии с наличием лимфогенных и отдаленных метастазов.

Серотонин-продуцирующие НЭО развиваются из EC-клеток, встречаются редко, локализируются в теле или в антральном отделе желудка и ассоциируются с карциноидным синдромом.

Гастрин-продуцирующие НЭО (гастринома) относятся к числу редких опухолей желудка (по современным данным в 70-90% они локализируются в двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе), в основном функционирующие и обладают высокой потенцией к злокачественному росту. Гормональноактивная гастринома является причиной синдрома Золлингера-Эллисона (СЗЭ), который в 30-40% развивается в рамках синдрома МЭН-I [14, 16, 26, 64].

Грелин-продуцирующая карцинома синтезирует пептидный гормон — грелин. В литературе приводятся редкие наблюдения грелин-секретирующей опухоли — грелиномы [59, 62].

АКТГ-продуцирующие высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы желудка встречаются исключительно редко, ассоциированы с синдромом Кушинга вследствие эктопической продукции АКТГ. Синдромом Кушинга могут сопровождаться и низкодифференцированные мелкоклеточные эндокринные карциномы желудка с высокой степенью злокачественности.

НЭО желудка, особенно на ранних стадиях, протекают без специфической клинической симптоматики и нередко выявляется как случайная находка при эндоскопическом исследовании.

Информативность инструментальных методов топической диагностики варьирует в значительных пределах. Рентгенологическое исследование и ангиография, широко применявшиеся ранее, в настоящее время

имеют ограниченное значение. КТ и МРТ несомненно более информативны, но недостаточно эффективны в обнаружении первичной опухоли и чаще используются для выявления метастазов в печени и регионарных лимфатических узлах [36, 48, 50].

Одним из наиболее эффективных методов диагностики считается эндоскопическое исследование с биопсией, а в последнее десятилетие — эндоскопическая ультрасонография. Однако, полиморфизм эндоскопической семиотики и малые размеры новообразований нередко имитируют другие заболевания, представляют значительные трудности для дифференциальной диагностики с другими видами опухолей желудка и не позволяют распознавать их на ранних стадиях.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина на основании комплекса эндоскопических и эндосонографических исследований установлены критерии для распознавания и дифференциальной диагностики НЭО желудка, позволяющий определить глубину инвазии опухоли в стенку желудка и рекомендовать ступенчатый забор биопсийного материала для морфологического исследования [11].

В качестве метода топической диагностики широко используется скинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов с применением радиофармпрепаратов мечеными индием-III (¹¹¹In-Octreotide) или радиоактивным технецием (^{99m}Tc-Tectrotyd). Чувствительность этого метода оценивается на уровне 75%, точность — 83%, специфичность — 100% (3, 9, 12). Разрешающая способность метода ограничена при опухолях менее 1 см и при опухолях с отсутствием экспрессии рецепторов к соматостатину 2-го и 5-го типов. В качестве альтернативного метода применяется функциональная визуализация с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с мечеными аналогами соматостатина: ¹⁸F-флюорозедоксиглюкозой (¹⁸F-FDG), ¹¹C-5 — гидрокситриптофан (¹¹C-5-НТФ), ¹⁸F-дигидроксибензилаланин (¹⁸F-DOPA), ⁶⁸Ga-DOТА-октреотид [2, 25, 33, 61].

Для лабораторной диагностики НЭО желудка используется широкий спектр биохимических общих и специфических маркеров. В качестве общих маркеров используются хромогранин-А (ХГА), хорионический гонадотропин, карциноэмбриональный антиген, нейронспецифическая эналаза. ХГА является одним из самых информативных биохимических показателей при диагностике НЭО желудка. Уровень ХГА повышен в крови у 90-95% больных с различными видами НЭО желудка и у 100% пациентов с гастриномами [10].

В качестве специфических маркеров используют определение в плазме крови гистамина, гастрин, серотонина и его основного метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче, тахикининов (нейропептида К, нейрокинина А и субстанции Р) в плазме крови. Выявление гипергастринемии, сопровождающееся снижением рН натошак — наиболее простые и доступные показатели для скрининга СЗЭ. Все больные с СЗЭ нуждаются в углубленном обследовании для исключения или подтверждения синдрома МЭН-1.

В верификации нейроэндокринной природы опухоли желудка важное значение принадлежит морфологическим исследованиям. Рутинное гистологическое исследование позволяет сделать предположительное заключение о нейроэндокринной дифференцировке опухоли желудка. Иммуноцитохимическое исследование аспириатов опухолевых клеток является малоинформативным. Основным методом морфологической диагностики НЭН желудка является иммуногистохимическое исследование с использованием основных маркеров: синаптофизина, хромогранина А, нейронспецифической эналазы, CD-56 и S100, пролиферативная активность оценивается по данным митотической активности и индекса Ki-67 [1, 4]. Иммуноцитохимическое исследование аспириатов опухолевых клеток является вспомогательным.

Радикальным методом лечения является хирургическое вмешательство. При 1 типе ECL-клеточной НЭО

антрумэктомиа дает излечение в 80%. При НЭО менее 1 см возможно эндоскопическое наблюдение с биопсией в сочетании с длительным применением аналогов соматостатина, которые позволяют контролировать гипергастринемию и рост ECL-клеток [21, 27, 55].

В последнее десятилетие при высокодифференцированных НЭО применяются различные варианты эндоскопических вмешательств — полипэктомия, субмукозальная эндодиссекция или полнослойная резекция. При наличии соответствующих показаний этот метод является реальной альтернативой открытым хирургическим операциям своей радикальностью, более щадящим методом лечения, сокращает сроки послеоперационной реабилитации, улучшает качество жизни пациента [1, 15, 28, 30].

При 2 типе TCL-клеточной НЭО хирургическое удаление опухоли выполняется в первую очередь. Лечение СЗЭ следует начинать с удаления гастриномы, так как длительная терапия ингибиторами протонной помпы и аналогами соматостатина эффективна в предупреждении гиперсекреции кислотности и развитию язв, но не подавляет гипергастринемию, в результате чего опухоль становится агрессивной и требует хирургического вмешательства [42]. Вместе с тем, адекватная антисекреторная терапия привела к увеличению продолжительности жизни больных за счет предупреждения таких осложнений, как перфорация и кровотечение из язвенного дефекта.

При синдроме МЭН-1, при котором отмечается сочетание симптомов гиперпаратиреоза и СЗЭ, большинство хирургов предлагают начинать лечение с паратиреоидэктомии, которая приводит к нормализации уровня кальция в крови и некоторому снижению секреции гастринина, и только потом производить удаление гастриномы [14, 16, 64].

При ECL-клеточных опухолях 3 типа, размерами более 1 см, с глубокой инвазией (G2) и/или ассоциированных с атипическим карциноидным синдромом, основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли.

При НЭК и САНЭК желудка, для которых прогноз остается стабильно плохим, агрессивная хирургическое вмешательство (удаление опухоли с расширенной лимфаденэктомией и резекцией соседних органов при их поражении) является основным методом лечения [4, 20].

Возможности лечения НЭО желудка, кроме традиционно хирургического, значительно расширились за счет использования ингибиторов протонной помпы (омепразола и его аналогов), и особенно биотерапии с применением аналогов соматостатина. При медленно растущих высокодифференцированных НЭО желудка 1 типа терапия аналогами соматостатина в сочетании с интерфероном считается оптимальным методом, позволяющим в 75% добиться стабилизации роста опухоли [17, 18, 24]. У пациентов с функционально активными НЭО желудка особое значение приобрела терапия октреотидом длительного действия, ланреотидом аутожел, а в последние годы — соматулином аутожел [13, 16, 49, 56].

По мнению большинства авторов, применение только синтетических аналогов соматостатина редко приводит к излечению. Однако, такая терапия обладает способностью подавлять секрецию биологически активных соединений опухолью, приводит к значительному снижению уровня гастринина при гастриномах, обладает антипролиферативным эффектом, прямым цитотоксическим и цитостатическим действием на клетки опухоли, позволяет контролировать развитие опухолевого процесса и терапевтический эффект проводимого лечения, повышает выживаемость больных и улучшает качество жизни [5, 17, 45]. При неоперабельных и/или метастатических опухолях в качестве паллиативного метода лечения считается перспективным радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина.

В лечении высокодифференцированных НЭО же-

лудка химиотерапия имеет ограниченное значение, применяется при наличии метастазов и рецидива после операции. Сомнительными остаются эффективность химиотерапии при низкодифференцированных НЭО. Применение общепризнанных цитостатиков (в основном, стрептозотозин, 5-флуорурацил, доксорубин, эпоподид и цисплатин), как и лучевая терапия, могут быть показаны лишь для симптоматического лечения [22, 23, 60].

Частота метастазирования НЭО желудка коррелирует со степенью дифференцировки, обычно связана с размером опухоли и чаще встречается в печени и костях. Метастазы в лимфоузлах при опухолях 1 типа отмечены в 5%, при опухолях 2 типа — в 30%, при опухолях 3 типа — в 70%, отдаленные метастазы — соответственно в 2,5%, 10% и 70% [31, 46, 50].

При изолированных метастазах в печени считается показанным их хирургическое удаление или проведение локальной регионарной терапии (эмболизация, химио- или радиоэмболизация печеночной артерии, криохирургия) с дополнительным медикаментозным лечением, что позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, снижения уровня экскреции гормонов, клинического улучшения и повышения 5-летней выживаемости от 40% до 80% [19, 32, 40, 41, 43].

Статистически значимыми прогностическими факторами малигнизации высокодифференцированных НЭО желудка считаются: клинкопатологический тип ECL-опухоли, гистологическая градация (G), размеры и характер роста образования, митотический и проли-

феративный (Ki-67) индексы, наличие инвазии в стенку желудка, лимфоангиоинвазии и эндокринного синдрома [20, 44, 53].

Благоприятный прогноз отмечен для большинства больных с ECL-клеточной опухолью 1 типа, а также 2 типа с синдромами МЭН-1 и Золлингера-Эллисона, ассоциированных с аутоиммунных хроническим гастритом. Прогноз стабильно плохой для ECL-опухолей 3 типа, НЭК (в стадии G 3) и САНЭК [4, 53, 54].

При 1 типе ECL-клеточных НЭО желудка отмечено всего несколько смертельных исходов, при 2 типе смертность составляет 10%, при 3 типе — 27% при средней выживаемости до 28 месяцев [20, 50]. Общая 5-летняя выживаемость больных с НЭН желудка при локальном поражении колеблется от 48% до 80%, при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет 40%, при наличии отдаленных метастазов — 10% [35].

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: 16.11.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Маканин М.А. и др. Высокодифференцированные эндокринные опухоли желудка (карциноиды) // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2012. — №3. — С. 8-10.
2. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А. Ведение больных с дифференцированными нейроэндокринными опухолями илеоюнальной локализации (по материалам международных клинических рекомендаций) // Эндокринная хирургия. — 2011. — № 2. — С. 5-17.
3. Бирюков Ю.В., Гриднева В.В. Карциноиды желудочно-кишечного тракта // Хирургия. — 2000. — №4. — С. 67-73.
4. Вашикмадзе Л.А., Франк Г.А., Белоус Т.А. и др. Клинико-морфологические особенности и результаты хирургического лечения нейроэндокринной карциномы желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2012. — № 3. — С. 4-7.
5. 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.
6. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Корсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С. 69-71.
7. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких. Патологическая анатомия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 858-874.
8. Кэнлин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей. — М.: Практическая медицина, 2011. — 224 с.
9. Кундин В.Ю., Сатыр М.В., Новерко И.В. Сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов в диагностике послеоперационных рецидивов и метастазов нейроэндокринных опухолей // Сучасни медицински технологии. — 2013. — № 3. — С. 92-94.
10. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Любимова Н.В. Биохимические маркеры в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2011. — № 12. — С. 28-36.
11. Перфильев И.Б., Делекторская В.В., Кувшинов Ю.П. и др. Современные аспекты эндоскопической семиотики нейроэндокринных опухолей желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — № 4. — С. 27-36.
12. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли. — М.: Медицина, 2008. — 176 с.
13. Хомяков В.М. Применение ланреотида (Соматостатин Аутожел) у больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2014. — № 5. — С. 71-78.
14. Черноусов А.Ф., Парнова В.А., Егоров А.В. и др. Диагностика и лечение больных с синдромом Золлингера-Эллисона // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2010. — С. 385-388.
15. Яйцев С.В., Зуйков К.С., Королев В.Н., Суворцев И.Ю. Эндоскопическое лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Сучасни медицински технологии. — 2013. — № 3. — С. 242-244.
16. Anlauf M., Perren A., Meyer C., et al. Precursor lesions patients with multiple endocrine neoplasia type-1-associated duodenal gastrinomas // Gastroenterol. — 2006. — Vol. 128. — P. 1187-1198.
17. Aparicio T., Ducreux M., Baudin E., et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37. — P. 1014-1019.
18. 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.
19. Bilchik A. Current and emerging strategies for the treatment of unresectable hepatic neuroendocrine metastases // In: I. Modlin, K. Oberg A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. Published by Felsenstein. — 2007. — P. 426-433.
20. Borch K., Ahren B., Ahlman H., et al. Gastric carcinoids: biological behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 242. — P. 64-73.
21. Campana D., Nori F., Pezzilli R., et al. Gastric endocrine tumours type 1: treatment with long-acting somatostatin analogs // Endocr. Relat. Cancer. — 2008. — Vol. 15. — P. 337-342.
22. Delaunoy 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. Ducreux M., Boige V., Lebloulloux S., et al. A phase study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with pretreated gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinomas // Oncology. — 2006. — Vol. 70. — P. 134-149.
24. Fazio N., de Brand F., Delle Fove G., Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18. — P. 13-19.

25. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D., et al. 68 Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumours: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* — 2007. — Vol. 48. — P. 508-518.
26. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia // *Williams Textbook of Endocrinology.* — Sundry Philadelphia, 2008. — P. 1705-1734.
27. Grozinsky-Glasberg S., Kaltsas G., Gur C., et al. Longacting somatostatin analogues are an effective treatment for type I gastric carcinoid tumours // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159. — P. 475-482.
28. Higashino K., Iishi H., Narahara H., et al. Endoscopic resection with a twochannel videoendoscope for gastric carcinoid tumors // *Hepatogastroenterology.* — 2004. — Vol. 51. — P. 269-272.
29. Hodson N., Koniaris L., Livingstone A., Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction // *Surg. Endos.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1610-1612.
30. Ichikawa J., Tanabe S., Koizumi W., et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35. — P. 203-206.
31. Kidd M., Malferheiner M., Modlin I. The role of CCN2 in ECL Cell Proliferation and Transformation // *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 254-267.
32. Kimsey 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. Koopmans K., de Vries E., Kema I., et al. Staging of carcinoid tumors with 18-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study // *Lancet Oncol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 728-734.
34. La Rosa S., Marando A., Sessa F., Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract an update // *Cancers.* — 2012. — Vol. 4(1). — P. 11-30.
35. Modlin I., Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79. — P. 813-829.
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., Ley K., Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 23-32.
38. Modlin I., Oberg K., Chung D., et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // In: *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumors.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 4-22.
39. Morishita Y., Tanaka T., Kato K., et al. Gastric collision tumor (carcinoid and adenocarcinoma) with gastritis cystica profunda // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 1006-1010.
40. Musumuru S., Chen H., Rajpal S., et al. Metastatic neuroendocrine tumors: resection improves survival // *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141. — P. 1000-1004.
41. Norton J., Warren R., Kelly M., et al. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors // *Surgery.* — 2003. — Vol. 134. — P. 1057-1063.
42. Norton J., Melcher M., Gibril F., Jensen R. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be asymptomatic demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment // *Surgery.* — 2004. — Vol. 136. — P. 1267-1274.
43. 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.
44. Ponzuto F., Nasoni S., Falconi M., et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastro-intestinal and pancreatic localization // *Endocr. Related Cancer.* — 2005. — Vol. 12. — P. 1083-1092.
45. Ponzuto F., Capurso G., Delle 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.
46. Pape U., Jann H., Muller-Nordham J., et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113. — P. 256-265.
47. Ramage J., Davies A., Ardill J., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (bicluding carcinoid) tumours // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1-16.
48. Reznik R. and Rockall G. Computed Tomography and Magnetic Resonance of Neuroendocrine Tumors // *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 316-326.
49. Ricci S., Antonuzzo A., Golli L., et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 23. — P. 412-415.
50. Rindi G., Azzoni C., La Rossa S., et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 532-542.
51. Rindi G., Savio A., Torsello A., et al. Chrelin expression in gut endocrine growths // *Histochem. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 117. — P. 521-525.
52. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* — 2006. — Vol. 449. — P. 395-401.
53. Rindi G., Solcia E. Gastric Neuroendocrine Tumors — Carcinoid and Poorly Differentiated Carcinoma // *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 246-253.
54. Rindi G., Arnold R., Bosman F., et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system // In: *Bosman F. Carneiro F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* — Lyon: IARC, 2010. — P. 13-14.
55. Ruzsniowski P., Delle F. Cadiot G., et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas // *Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 84. — P. 158-164.
56. 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.
57. Solkcia E., Kloppel G., Sobin L., et al. Histological typing of endocrine tumours: WHO international histological classification of tumors. — Berlin: Springer, 2000.
58. Solcia E., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach // In: *Bosman F., Carneiro F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* — Lyon, IARC, 2010. — P. 64-68.
59. Srivastava A., Kamath A., Barry S., Dayal Y. Ghrelin expression in hyperplastic and neoplastic proliferations of the enterochromaffin-like (ECL) cells // *Endocr. Pathol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 47-54.
60. Sun W., Lipsitz S., Catalano P., et al. Phase 11/111 study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or docarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 4897-4904.
61. Sundin A. Positron Emission Tomography of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors // In: *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 340-347.
62. Tsolakis A., Portela-Gomes G., Stridsberg M., et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3739-3744.
63. Varro A., Kenny S., Pritchard D., et al. Functional Regulation of the ECL Cell // In: *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 172-177.
64. 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.
65. Yao J., Hassan M., Phoa A., et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, № 18. — P. 3063-3072.

REFERENCES

1. Belous T.A., Zavalishina L.E., Makanin M. A., et al. Vysokodifferentsiro-vannye endocrine tumors of a stomach (kartsinoida) // *Oncology. Zurnal imeni P.A. Herzena.* — 2012. — N.3. — P. 8-10. (in Russian)
2. Beltsevich D.G., Melnichenko G.A. Maintaining patients with the differentiated neuroendocrine tumors of ileoyeyunalny localization (on materials of the international clinical recommendations // *Endokrinnaya khirurgiya.* — 2011. — N. 2. — P. 5-17. (in Russian)
3. Birukov YU.V., Gridnev V.V. Kartsinoida of a digestive

depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol.23. — P. 412-415.

50. Rindi G., Azzoni C., La Rossa S., et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 532-542.

51. Rindi G., Savio A., Torsello A., et al. Chrelin expression in gut endocrine growths // *Histochem. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 117. — P. 521-525.

52. Rindi G., Kloppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* — 2006. — Vol. 449. — P. 395-401.

53. Rindi G., Solcia E. Gastric Neuroendocrine Tumors — Carcinoid and Poorly Differentiated Carcinoma // *Vodlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 246-253.

54. Rindi G., Arnold R., Bosman F., et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system // In: *Bosman F. Carneiro F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* — Lyon: IARC, 2010. — P. 13-14.

55. Ruszniewski P., Delle F. Cadiot G., et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas // *Neuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 84. — P. 158-164.

56. 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.

57. Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al. Histological typing of endocrine tumours: WHO international histological classification of tumors. — Berlin: Springer, 2000.

58. Solcia E., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach // In: *Bosman F., Carneiro F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* — Lyon, IARC, 2010. — P. 64-68.

59. Srivastava A., Kamath A., Barry S., Dayal Y. Ghrelin expression in hyperplastic and neoplastic proliferations of the enterochromaffin-like (ECL) cells // *Endocr. Pathol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 47-54.

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

61. Sundin A. Positron Emission Tomography of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors // In: *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007 — P. 340-347.

62. Tsolakis A., Portela-Gomes G., Stridsberg M., et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3739-3744.

63. Varro A., Kenny S., Pritchard D., et al. Functional Regulation of the ECL Cell // In: *Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment.* — Published by Felsenstein, 2007. — P. 172-177.

64. 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.

65. Yao J., Hassan M., Phon A., et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, № 18. — P. 3063-3072.

Информация об авторах: Пинский Семен Борисович — д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Белобородов Владимир Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Батороев Юрий Климентьевич — д.м.н., ассистент кафедры онкологии; 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, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course, 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, managing department of oncology.

© НАЗАРЕТЬЯН В.В. — 2015
УДК 616.381-002: 616.94. 612.014

АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС И БИОЭНЕРГЕТИКА

Виктория Владимировна Назаретьян

(Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, гл. врач — А.В. Чернов)

Резюме. Обзор посвящен характеристике абдоминального сепсиса (АС) с позиций оценки состояния альвеоларно-митохондриального пути: легкие — правое сердце — левое сердце — капиллярная сеть — рыхлая соединительная ткань — эндотелий — цитозоль — митохондрии и соответствующей патогенетической коррекции метаболизма клеток организма. Дана характеристика АС, показана роль синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в развитии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Особое внимание уделено энергетическим аспектам межклеточных взаимоотношений различных органов и систем при развитии АС, а также перспективным направлениям лечения потенциально необратимых патологических изменений, обусловленных биоэнергетическими нарушениями — патогенетическому обоснованию профилактики и дифференцированной комплексной эффективной терапии СПОН.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, синдром системного воспалительного ответа, синдром полиорганной недостаточности, биоэнергетика, лечение.

ABDOMINAL SEPSIS AND BIOENERGY

V.V. Nazaretyan

(Voronezh City Hospital ambulance № 1, Russia)

Summary. The review is devoted characterization of abdominal sepsis (AS) from the perspective of assessing the state of the alveolar-mitochondrial way: light — right heart — left heart — capillary network — loose connective tissue — the endothelium — the cytosol — mitochondria and related pathogenetic correction metabolism of body cells. The characteristic of the AS, shows the role of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Particular attention is paid to the energy aspects of intercellular relationships of various

organs and systems in the development of the AS, as well as promising areas of treatment potentially irreversible pathological changes caused by bioenergy disorders — prevention and pathogenetic substantiation differentiated complex efferent therapy of MODS.

Key words: abdominal sepsis, SIRS, MODS, bioenergetics, treatment.

В первой половине XXI столетия абдоминальный сепсис (АС) продолжает оставаться сложной и актуальной проблемой urgentной хирургии и интенсивной терапии. 2% от поступивших в хирургический стационар и 37% в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — это больные с АС. Ежегодно частота заболевания увеличивается на 10%, велика и стоимость лечения — до 20 тыс. долларов. Частота сепсиса возрастает, а летальность за последних 20 лет увеличилась на 90% [26, 57, 47, 48, 58].

АС является системной воспалительной реакцией организма в ответ на развитие деструктивного процесса в органах брюшной полости и/или забрюшинного пространства. Характеризуется совокупностью процессов эндотоксикоза и полиорганной недостаточности (ПОН). Характер основных клинических и лабораторных проявлений делает эту реакцию универсальной. Практически все реакции организма опосредованы действием токсинов и медиаторов [10, 51].

Проблема связана с особенностями как самого АС, так и с рядом инициирующих факторов: 1) изменившимся характером течения инфекционных процессов; 2) изменением иммунореактивности организма на фоне экологических и социально — экономических факторов; 3) ростом числа хирургических вмешательств, особенно у пациентов групп высокого риска (возраст, сопутствующие заболевания); 4) наличие множественных или резидуальных очагов инфекции; 5) быстрое развитие инфекционно-токсического шока и ПОН; 6) одновременное существование синхронных (брюшная полость и/или забрюшинное пространство) и метакоронных (дренажи, тампоны, катетеры, зонды) источников эндогенной интоксикации [10, 9, 39, 40].

Согласно современным представлениям, сепсис является клиническим симптомокомплексом, в основе которого лежат нарушения структурно-функционального взаимодействия систем организма. Активатором патогенетических процессов являются структурные компоненты белковых клеток, пептидогликаны, эндотоксины [28]. Сепсис — следствие выхода за пределы первичного очага инфекции медиаторных реакций воспаления [15]. Характер биологического объекта организма определяется не только выраженностью синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), а в первую очередь изменением баланса цитокинов [20]. При АС определяется наибольший дисбаланс регуляции цитокинов всех функциональных групп [21].

Еще один краеугольный камень: в основе АС — формирование синдрома системной воспалительной реакции с неконтролируемым выбросом эндогенных медиаторов. Триггеры воспаления — медиаторы, активирующие базисные составляющие программы воспаления (гуморальные, гормональные). Рецепторные посредники активации воспаления — свободные радикалы. Особое место занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы иммунной и воспалительной реактивности. Персистирующее высокое содержание противовоспалительных медиаторов предполагает неблагоприятный исход [17, 16, 14].

АС — дисметаболический процесс, инициируемый белковыми агентами и взаимодействием про- и противовоспалительных медиаторов, модулирующих состояние эндотелия [23, 24, 35].

В аспекте формирования патологических процессов, лежащих в основе патогенеза АС, токсичные вещества могут действовать на разных уровнях биологической организации. На уровне клеточных структур и клеток блокируются энергетические процессы в митохондриях, инициируются свободнорадикальные реакции, активи-

руются лизосомальные ферменты. На уровне тканей инициируется возникновение зон некроза. Клеточный метаболизм нарушается путем интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ), что дестабилизирует биологические мембраны всех типов и при анаэробной трансформации глюкозы. Развитие эндотоксикоза связано как с нарушением барьерной функции тканей при их повреждении, так и с непосредственным воздействием микроорганизмов [37, 19, 36].

Проблема энергетики в эволюции живого — фундаментальный вопрос биологии [27].

Успехи молекулярной биологии, которые привели к открытию воспалительных медиаторов — цитокинов, активных каскадных метаболитов, позволили пересмотреть взгляды на механизмы развития ССВО, эндогенной интоксикации, ПОН при сепсисе. Патогенетический подход находится на стыке гистохимии, молекулярной биологии и биофизики [4, 9, 14].

Любое патогенетическое состояние требует оценки альвеолярно-митохондриального пути: легкие — правое сердце — левое сердце — капиллярная сеть — рыхлая соединительная ткань — эндотелий — цитозоль — митохондрии, и адекватной их коррекции [18].

Для большинства заболеваний существуют единые патофизиологические механизмы развития критического сценария: 1) нарушение транспорта и потребления кислорода; 2) энергоструктурный дефицит; 3) эндотелиальная дисфункция с исходом в эндотелиальную недостаточность [18, 19, 15, 14].

Одним из главных органов, модулирующих и поддерживающих уровень эндогенной интоксикации, являются легкие. Это единственный орган, через который проходит весь объем циркулирующей крови. Метаболическая функция легких состоит в задержании и разрушении конгломератов клеток, сгустков фибрина, ЦИК, что осуществляется каскадом протеаз [18].

Эмульгированный жир и высшие жирные кислоты не покидают легочные капилляры, а идут на синтез сурфактанта. Кроме того, легкие контролируют свертывание крови, синтезируют простаглицлины и гепарин [18, 39].

Реально о защитной функции легких можно судить по веноартериальной разнице в содержании отдельных субстратов и метаболитов. Наибольший интерес с позиций биоэнергетики и мессенджеров воспалительного каскада в плане диагностики представляют С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) [24, 37].

СРБ — «золотой маркер», стандарт системного воспалительного ответа. Особенностью продукции этого белка являются: 1) неспецифичность по отношению к первопричине; 2) высокая корреляция между его концентрацией в крови и стадией заболевания. Это маркер ССВО, который можно трактовать, как интегральный показатель в интенсивной терапии [29, 18].

Но основная функция СРБ — это роль носителя патофизиологического субстрата энергии к клеткам рыхлой соединительной ткани, непосредственно осуществляющих развитие воспаления. Клетки, не участвующие в воспалении, не способны использовать энергетический субстрат, так как не имеют рецептора к комплексу липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) — СРБ. По веноартериальной разнице СРБ можно судить об эффективности терапии и об энергетическом пределе развития критического сценария [29, 14].

Роль TNF-α в патогенезе развития сепсиса определяется тем, что он обладает следующими эффектами. В эндотелии: 1) вызывает деструкцию мембраны эндотелиоцита, 2) подавление активности протеина С, 3) из-

меняет электрический потенциал. В мышечной ткани: 1) снижает трансмембранный потенциал, 2) активизирует глюконеогенез, 3) усиливает выброс лактата и аминокислот из тканей. В Печени: 1) усиливает синтез острофазных протеинов, 2) снижает синтез альбумина, 3) стимулирует липогенез, 4) активизирует глюкогензависимый захват аминокислот. В головном мозге: 1) вызывает гиперпродукцию простагландинов (лихорадка), 2) усиливает выброс АКТГ, 3) приводит к анорексии (гипоталамус), 4) снижает активность глюкозозависимых нейронов. В соединительной ткани: 1) приводит к резорбции костной ткани и выбросу ионов кальция, 2) синтезу коллагена и простагландинов, 3) выбросу факторов роста фибробластов [30].

При инфекции и воспалении возникает необходимость в гиперпродукции фагоцитирующих клеток, рекрутируемых из сосудистого русла в очаг воспаления [30]. Источник TNF- α — активированные Т-клетки, макрофаги, фибробласты. TNF- α участвует не только в защитных реакциях, но и в процессах деструкции и регенерации, способствующих воспалению и служит медиатором деструкции тканей. Растущий в динамике рост TNF- α стимулирует рост фибробластов, что означает длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) с последующим исходом в пульмофиброз. Значительная веноартериальная разница означает, что эндотелиальные клетки утратили антиадгезивные и антикоагулянтные свойства, но что более важно — изменили свой фенотип [4]. Более того, установлена зависимость между уровнем TNF- α и ряда аминокислот (в первую очередь глутамина) и выраженностью катаболизма [44].

Еще более тревожный признак — рост концентрации TNF- α и падение СРБ по артериовенозной разнице, свидетельствующий о том, что 1) легкие из органа детоксикации превратились в дополнительный источник интоксикации, 2) исчерпан аварийный энергоресурс, степень деструкции тканей неконтролируема. Это так называемый метаболический паралич с точкой невозврата [24, 42].

По артериовенозной разнице по альбумину, когда альбумин в артерии ниже, чем в вене, можно говорить о легких, как органе дополнительной интоксикации [25].

Исходя из изложенного, можно говорить о белках острой фазы и TNF- α , как метаболическом «кнуте» для митохондрий. В здоровом организме стимуляция митохондрий гормонально опосредована и эволюционно закреплена. Генерализация воспалительной реакции с множеством очагов и «валом» белков острой фазы и цитокинов — короткий метаболический путь, где цитокины поступают в митохондрии с высокой скоростью и без промежуточных метаболитов [28, 48].

Таким образом, пусковым механизмом развития критического сценария абдоминального сепсиса может быть активация митохондриального пула организма с повышенной потребностью в субстратах для цикла трикарбоновых кислот, цикла Кребса. Это влечет за собой усиление глюконеогенеза на достаточном уровне в условиях дефицита экзогенных субстратов, что требует стимуляции катаболизма [33].

Основной источник субстрата — белки организма, а наибольшая ценность у углеродных остатков аминокислот. Последовательно используются соматический и висцеральный пулы белков (белковая матрица). Такой дефицит не бесконечен, это основная причина ПОН [52]. С одной стороны, поддержание гомеостаза активацией глюконеогенеза оправдано, с другой — использование в качестве субстрата невосполненной белковой матрицы делает цену такой адаптации слишком высокой, что обуславливает необратимость органных изменений [21, 32, 31].

Синдром гиперметаболизма — это суммарный метаболический ответ организма на генерализацию воспалительной реакции. При сепсисе метаболизм приобретает примитивный характер, где главным «заказчиком» является гиперстимулированный цитокиновым

пулом митохондриальный пул всего организма [21, 31]. Основной чертой изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребности в различных субстратах с толерантностью тканей к ним — синдром гиперметаболизма. Этому синдрому отводится ведущая роль в патогенезе ПОН. Современная модель патогенеза ПОН рассматривает синдром гиперметаболизма, как основной компонент формирования ПОН, а его коррекция или прогрессирование определяет исход ПОН [10, 9, 17].

Субстратом быстрого реагирования на любое стрессовое воздействие является глюкоза, образующаяся из запасов гликогена. Его быстрое (в течение двух часов) истощение при высоком запросе на энергетический субстрат вовлекает в катаболизм жиры и аминокислоты. В силу продолжительности пути гликолиза, сложности регуляции (до 10 ферментов), малого энергетического выхода, использование углеводов затруднено. Для использования липидов на каждом этапе требуется большее количество белков — ферментов и переносчиков. Кроме того, их участие влечет токсичность промежуточных продуктов (свободные жирные кислоты), инициирующих и без того растущий уровень ПОЛ. Включение жира всегда отсрочено по времени [25]. Использование аминокислот, как энергетического субстрата наиболее предпочтительно, так как они напрямую поступают в цикл трикарбоновых кислот. Их биологические пути превращения коротки и энергетически более выгодны. То есть, в экстремальных условиях для организма оптимально использование аминокислот, а не углеводов и липидов [38].

Нарастающий субстратный дефицит формирует синдром задоленности, когда используются субстратные белки резерва, подчиненные образованию АТФ. В условиях энергетического голода по порочному кругу тратятся белки уникальных зон и резервов и, в следствие этого, как прогнозируемый, — фатальный исход [23].

Таким образом, в танатогенезе можно выделить: 1) катаболический взрыв — физиологически необходимый, но дефектный, с использованием всех доступных резервов; 2) отсроченная активация катаболизма.

Параметрическая оценка ортодоксального биохимического профиля сложна и не однозначна [12, 26].

Приоритетность уровня глюкозы при генерализации инфекционного процесса сомнений не вызывает. Гипергликемия при сепсисе — важнейший признак тяжести состояния, т.к. это фундаментальный порочный круг. Гипергликемия связана не только и не столько с поражением поджелудочной железы, а с активацией глюконеогенеза, запредельно поднимающего уровень глюкозы. Это вынуждает организм переходить на примитивный путь регуляции — компенсации метаболических изменений за счет белкового фонда [22].

Уровень белка в организме — жесткая генетическая константа. Понятие «широкой вариации» 65-85 г/л не приемлемо, т.к. снижение уровня белка в плазме на 1 г означает потерю 30 г в тканях. Для синтеза только одной пептидной связи необходимо 15 молекул АТФ, не говоря об аминокислотах. Белок ниже 65 г/л — начало катастрофы, т.к., на основе оптимального уровня белка выстраивается жизнеобеспечивающая иерархия: белок — коллоидно-осмотическое давление — среднекапиллярное давление — траскапиллярный обмен [37].

Гипоальбуминемия — тяжелый синдром, отражающий снижение белково-синтетической функции печени. Кроме того, альбумин — переносчик гормонов, витаминов, микроэлементов. Альбумин — одна из детоксицирующих систем организма и регулятор обмена липопротеидов крови, играющий значительную роль в развитии сепсиса [35, 15, 16].

Мощнейшими потребителями аминокислот и ключевого субстрата цикла Кребса сукцинил КоА является гем и холестерин. Для синтеза серотонина и гистамина, депонированных в эозинфилах, необходимы аминокислоты триптофан и гистидин. Выброс цитокинов и белков острой фазы требует огромного количества бел-

ков, что предотвращается снижением до нуля уровня зоинофилов [33].

В 1969 году Ф. Фелиг открыл и описал так называемый глюкозо-аланиновый шунт — интеграция белкового и углеводного обменов: пируват аланин. Понижение АлАт при низком белке — декомпенсация энергетических резервов — метаболический блок истощения. Кроме того, снижение АлАт — начало снижения аминокислот из тканей. Это означает доступность резервных белков и их интенсивное потребление [33]. Динамика АсАт с превышением АлАт — усиленное образование щавелево-уксусной (важнейший субстрат цикла трикарбоновых кислот) кислоты из аспаргиновой.

Относительная стабильность креатинина исключает почечную патологию. Снижение креатинина — показатель дефицита незаменимых аминокислот — метионина и аргинина, из которых креатинин и синтезируется. Его основная биохимическая роль — транспорт макроэргических фосфатов из митохондрий [33].

Концентрация мочевины выше референтных значений свидетельствует о появлении в крови резервного белка и процессе переаминирования углеродных остатков аминокислот. Появление низкой мочевины при гипопроteinемии и гипоальбуминемии означает выход показателей за пределы гомеостатических значений и тотальном угнетении метаболических процессов. Это — ни что иное, как аварийный гомеостаз: не только белковое саморазрушение, а дожигание белков [25].

Резкое повышение уровня белка отражает всего лишь аварийный выброс из резерва пула тканевых белков. Данные биохимические характеристики гиперметаболизма создают множество порочных кругов, результатом взаимодействия которых является потеря структуры и несостоятельность продукции энергии клеткой [25].

Поэтому АС — это метаболическое обкрадывание через стимуляцию цикла трикарбоновых кислот [12, 22].

АС в большинстве случаев является микст — инфекцией. На сегодняшний день проблема лабораторной диагностики сепсиса не решена. Поиск лабораторных маркеров ведется в области изучения высокомолекулярных пептидов, TNF- α в частности, в том числе и по веноартериальной разнице [5].

В аспекте энергометаболизма накопление TNF- α сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клетки и накоплением свободных радикалов кислорода [15, 14].

Анализ клинических и биохимических проявлений АС с опорой на энергометаболический принцип позволяет определить основные направления патогенетической терапии: 1) субстратное обеспечение цикла трикарбоновых кислот; 2) регулируемое торможение метаболической «топки»; 3) направленная антиоксидантная терапия [27, 22, 37, 34].

Инактивация стимуляторов метаболизма лежит в поле антицитокиновой терапии и экстракорпоральной детоксикации. В клиническом исследовании международной группы по изучению сепсиса было доказано, что ранняя адекватная метаболическая поддержка при сепсисе является одной из четырех методик, достоверно влияющих на летальность больных с септическим процессом [17].

Для роста клеток, больше чем любая другая аминокислота, необходим глутамин, который напрямую подавляет депримирующее влияние кортизола на процесс синтеза мышечного протеина. Глутамин является неотъемлемым компонентом цикла трикарбоновых кислот [45].

В норме ежедневно до 100 г аминокислот распадается, а при АС это количество возрастает многократно. В результате дезаминирования аминокислот образуется большое количество токсичного аммиака. В клинике это проявляется тошнотой, рвотой, тремором, судороги, кома, гиперэргоз (торможение цикла трикарбоновых кислот). Основная реакция связывания аммиака —

синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы [49].

В рандомизированных исследованиях подтверждены клинически значимые эффекты глутамина в улучшении азотистого баланса, снижении частоты инфекционных осложнений, снижении летальности и стоимости лечения, снижении продолжительности госпитализации, стимуляция иммунитета [34, 49].

Глутамин дозозависимый препарат. Дозы глутамина у различных авторов варьируют в диапазоне 12,5-40 г. Данные об эффективности высоких доз препарата предварительные [50, 41].

Эффекты глутамина в схеме парентерального питания описаны и обоснованы. Peterson высказано предположение, что только один путь введения глутамина (парентеральный или энтеральный) недостаточен для поддержания концентрации глутамина и синтеза белков в мышцах. Наиболее перспективным представляется комбинированный путь доставки глутамина: энтеральные обогащенные смеси + дипептид глутамина (дипептивен) [50].

Известно, что в основе любого критического состояния лежат расстройства клеточного метаболизма, нарушение функциональной активности биологических мембран и дефекты ответа клетки на нормальные сигналы [18, 21]. В ответ на выраженную комбинированную агрессию при АС развивается активация процесса свободнорадикального ПОЛ с формированием синдрома липидной перекисидации [7, 6, 15].

Каскад биохимических реакций, развивающийся в результате окислительного стресса, приводит к метаболическим нарушениям и усилению повреждения различных органов и систем (основа ПОН). Лекарственные препараты, предотвращающие избыточный синтез активных метаболитов кислорода, способствующие повышению содержания или активности эндогенных антиоксидантов являются патогенетически обоснованными для поддержания гомеостаза. Меню антиоксидантов исчерпывается стероидами, селеном, витаминами С и Е, ацетилцистеином. Результаты их применения не позволяют сделать однозначного вывода и все предложения носят рекомендательный характер, в первую очередь — по продолжению исследований [43].

Наиболее эффективным энергокорректором в лечении энергодефицита является этилметилгидроксипиридина сукцинат. Создание антиоксидантного фона этим препаратом в суточной дозе 1000 мг у больных с угрозой развития СПОН обеспечивает снижение тяжести состояния по АРАСН [6]. Препарат значительно снижает тяжесть сепсиса и ОДН [52].

Механизмы действия этилметилгидроксипиридина сукцината обусловлены: 1) стимуляцией синтеза энергии в цикле окислительного фосфорилирования; 2) активацией сукцината окислительного окисления; 3) блокированием образования гидроперекисей; 4) поддержанием структуры мембран [52].

Совокупность мембранотропного, антиоксидантного и антигипоксического действия этилметилгидроксипиридина сукцината делает его неотъемлемым и обязательным компонентом лечения АС [3].

Поскольку этилметилгидроксипиридина сукцинат оказывает ГАМК-модулирующее действие, то оптимальным растворителем этого препарата является физиологический раствор NaCl, который увеличивает гиперполяризацию мембраны за счет концентрационного градиента хлора, усиливая тем самым действие препарата. При использовании этилметилгидроксипиридина сукцината и фуросемида может возникнуть гипохлоремический гипокальциемический алкалоз, что требует мониторинга внутренней среды и корректирующей терапии [2].

При назначении этилметилгидроксипиридина сукцината необходимо учесть ГАМК-блокирующее действие пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов, карбапенемов. Указанные группы антибиотиков

являются обязательным компонентом терапии АС, но снижают эффективность препарата. Из этого следует, что разница между введением указанного препарата и антибиотиков должна быть не меньше двух часов. Токсичность этилметилгидроксипиридина сукцината чрезвычайно мала (терапевтический индекс — 6,2), поэтому увеличение дозы препарата при лечении АС до 2000 мг оправдано и целесообразно [8].

Таким образом, метаболические нарушения при развитии абдоминального сепсиса способствуют быстрому развитию белково-энергетической недостаточности с реализацией в энергоструктурный дефицит. Оценка биохимического профиля с позиций биоэнергетики более оправдана, позволяет адресно оценивать и исправлять дефекты системы. Оценка метаболической функции лёгких по артериовенозной разнице по белкам острой фазы, цитокинов, альбумину, фибриногену, TNF-α опережает клинико-биохимические показатели и может служить отправной точкой в прогнозе и определении оптимальной тактики лечения. Включение в

программу лечения абдоминального сепсиса глутамин и этилметилгидроксипиридина сукцината способствует снижению зависимости от антибактериальной терапии, длительности жестких режимов ИВЛ. Действие пары глутамин и этилметилгидроксипиридина сукцината по основному биохимическому вектору направлено на антигипоксическую защиту и восстановление энергоструктурного дефицита клеток организма.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы осуществляли разработку концепции и дизайна исследования и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получил гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 21.12.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С.А., Гаин Ю.М., Бордаков В.Н. Кишечный гомеостаз при абдоминальном сепсисе: руководство для врачей. — Минск: Изд-во БГАУ, 2004. — 339 с.
2. Афанасьев В.В., Ирмияев А.А. Использование мексидола при лечении ксеростомии // Российский стоматологический журнал. — 2006. — № 2. — С. 32-35.
3. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н. Синдром эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 4. — С. 67-71.
4. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Печеночно-легочный синдром: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Фарматека. — 2009. — № 5. — С. 26-32.
5. Белобородова Н.В., Ходакова А.С., Оленин А.Ю. Способ лабораторной диагностики сепсиса. Патент РФ 2423704. — 2001.
6. Вержникова Е.В., Шоломов И.И., Дорошенко Л.М. Применение препарата Мексидол в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Прил. 1. — С. 104-107.
7. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252с.
8. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейротропные эффекты и механизмы действия // Фарматека. — 2009. — № 6. — С. 28-31.
9. Гаин Ю.М., Богдан В.Г., Попков О.В. Абдоминальный компартмент-синдром // Новости хирургии. — 2009. — Т. 17. № 3. — С.168-182.
10. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6. №11. — С. 697-706.
11. Погогорский В.А., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б. и др. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций и абдоминального сепсиса // Клиническая антимикробная химиотерапия. — 2000. — № 1. — С. 16-20.
12. Грицук С.Ф., Безруков В.М. Синдром аминокислотного дисбаланса и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии. // Вестник интенсивной терапии. — 2004. — № 2. — С. 10-13.
13. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 1. — С. 113-121.
14. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16, №2. — С. 173-182.
15. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2012. — № 4. — С. 3-14.
16. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления // Цитокины и воспаление. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 5-13.
17. Звягин А.А., Родионова С.С. Фармаконутриенты при парентеральном питании больных сепсисом (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии. — 2011. — №4. — С. 23-29.
18. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 792 с.
19. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — Киев: АННА-Т, 2006. — 304 с.
20. Миронов П.И., Руднов В.А. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе // Анестезиология и реаниматология. — 1999. — №3. — С. 54-58.
21. Мусселиус С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. — Бином. Москва, 2008. — 200 с.
22. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Салтанов А.И. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы // Вестник интенсивной терапии. — 2008. — №3. — С. 39-58.
23. Остапченко Д.А., Власенко А.В., Рылова А.В. Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью // Общая реаниматология. — 2007. — Т. III, №2. — С. 52-56.
24. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. — СПб.: КОСТА, 2009. — 478 с.
25. Рослый И.М. Правило чтения биохимического анализа: Рук-во для врача. — М.: МИА, 2010. — 96 с.
26. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: МИА. — 2010. — 351 с.
27. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. — М.: Наука, 1989. — 564 с.
28. Тарасова Л.Н., Черепанова В.В., Силина Н.Н. Способ определения гемостадиологических критериев неблагоприятного исхода сепсиса у больных с миелобластным лейкозом. Патент № 2320996 (заявка №2006124165/15 приоритет от 05.07.2006).
29. Титов В.Н., Близнюков О.П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 3-9.
30. Тотолян А.А., Суворов А.Н., Дмитриев А.В. Стрептококки группы В в патологии человека. — СПб.: Человек, 2010. — 212 с.
31. Хлынов И.Б. Интегральный трофологический коэффициент в диагностике белково-энергетической недостаточности у больных вирусным (НСV) циррозом печени // Уральский медицинский журнал. — 2011. — № 14. — С. 82-87.
32. Хлынов И.Б., Чукунова М.В., Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при печеночной недостаточности различного генеза // Вестник интенсивной терапии. — 2009. — № 1. — С. 57-61.
33. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. — Пер. с англ. — М.: Мир, 1988. — 568 с.
34. Цветков Д.С. «Иммунное» питание: новые возможности коррекции метаболических нарушений у больных в критических состояниях // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 6. — С. 28-34.
35. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов //

27. Skulachev V.P. Energetics of biological membranes. — Moscow: Nauka, 1989. — 564 p. (in Russian)
28. Tarasova L.N., Cherepanova V.V., Silina N.N. The method of determining gemostaziologii criteria of adverse outcome of sepsis in patients with myeloblastic leukemia. Patent № 2320996 (application № 2006124165/15 priority from 05.07.2006). (in Russian)
29. Titov V.N., Bliznikov O.P. C-reactive protein: physico-chemical properties, identification methods, and diagnostic significance // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2004. — № 4. — P. 3-9. (in Russian)
30. Totolyan A.A., Suvorov A.N., Dmitriev A.V. Group B streptococci in human pathology. — St. Petersburg: Chelovek, 2010. — 212 p. (in Russian)
31. Hlyinov I.B. Integral trophological factor in the diagnosis of protein-energy malnutrition in patients with viral (HCV) cirrhosis of the liver // Uralskiy meditsinskiy zhurnal. — 2011. — № 14. — P. 82-87. (in Russian)
32. Hlyinov I.B., Chikunova M.V., Leyderman I.N. Modern concept of nutritional support in liver failure of various origins // Vestnik intensivnoy terapii. — 2009. — № 1. — P. 57-61. (in Russian)
33. Hochachka P., Somero Dzh. Biochemical adaptation. — Translation from English. — Moscow: Mir, 1988. — 568 p. (in Russian)
34. Tsvetkov D.S. Immunonutrition: new opportunities of treatment of metabolic disorders in critically ill patients // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2014. — №6. — P. 28-34. (in Russian)
35. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu., Zotova N.V. Fundamental-applied aspects of systemic inflammation in terms of physiologic and typical pathological process // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. — 2010. — V. 96, № 7. — P. 696-707. (in Russian)
36. Shifrin A.G., Shifrin G.A. Strategy perioperative medicine: monograph. — Zaporozhe: Dikoe Pole, 2012. — 180 p. (in Russian)
37. Shifrin G.A., Gorenshteyn M.L. Biostability restoration at a sepsis. — Zaporozhe, 2004. — 300 p. (in Russian)
38. Elliot V., Elliot D. Biochemistry and molecular biology. — Translation from English. — Moscow: NII biomeditsinskoy himii RAMN, 1999. — 444 p. (in Russian)
39. Bone R. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management // Clinics in Chest Medicine. — 1996. — V.12, N1. — P. 175-181.
40. Bone R. Why sepsis trials fail // JAMA — 1996. — V. 277. — P. 565-566.
41. Furet P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition // Nutrition. — 1997. — P. 731-737.
42. González Balverde M., Ramírez Lizardo E.J., Cardona Muñoz E.G., et al. Prognostic value of the lethal triad among patients with multiple trauma // Rev Med Chil. — 2013. — V. 141, N11. — P.1420-1426.
43. Haji-Michael P.G. Antioxidant therapy in critically ill // Brit. Journal of Intensive care. — 2000. May-June — P. 88-93.
44. Han T., Li X., Cai D., et al. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways // Int J Clin Exp Pathol. — 2013. — V. 6, N3. — P. 503-509.
45. Hickson R.C., Czerwinski S.M., Wegrzyn L.E. Glutamine prevents downregulation of myosin heavy chain synthesis and muscle atrophy from glucocorticoids // Am J Physiol. — 1995. — V. 268, N 4. — P. 730-734.
46. Jacobson D., Singer M. The cell, the mitochondrion, oxygen and sepsis. // Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. / Ed. J-L. Vincent. — Springer, 1996. — P. 263-274.
47. Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S., et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 // Crit Care Med. — 2012. — V. 40, N 3. — P. 754-761.
48. Levy M.M., Artigas A., Phillips G.S., et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study // Lancet Infect Dis. — 2012. — V. 12, N 12. — P. 919-924.
49. Novak F., Heyland D.K., Avenell A., et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence // Crit. Care Med. — 2002. — V. 30, N 9. — P. 2022-2029.
50. Peterson M.D., Rhea M.R., Alvar B.A. Maximizing strength development in athletes: a meta-analysis to determine the dose-response relationship // J. Strength Cond Res. — 2004. — V. 18. — P. 377-382.
51. Plantefeve G., Hellmann R., Pajot O., et al. Abdominal compartment syndrome and intraabdominal sepsis: two of the same kind? // Acta Clin Belg Suppl. — 2007. — N1. — P. 162-167.
52. Pompella A., Visvikis A., Paolicchi A., et al. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist // Biochem Pharmacol. — 2003. — V. 66, N 8. — P. 1499-1503.
53. Pontes-Arruda A., Martins L.F., de Lima S-M., et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, g-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT Study // Crit. Care Medicine. — 2011. — 15:R144. <http://ccforum.com/content/15/3/R144>.
54. van der Windt G.J., Everts B., Chang C.H., et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development // Immunity. — 2012. — V. 36, N1. — P.68-78.
55. Vincent J.L. New therapies in sepsis // Chest. — 1997. — V. 112 (6 Suppl). — P. 330-338.
56. Vincent J.L. Search for effective immunomodulating strategies against sepsis // Lancet. — 1998. — V. 351, N. 9107. — P. 922-923.
57. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis // Am J Respir Crit Care Med. — 2006. — V. 173, N 3. — P. 256-263.
58. Wischmeyer P.E. The evolution of nutrition in critical care: how much, how soon? // Critical Care. — 2013. — V. 17. Suppl 1. — S7.

Информация об авторе: Назаретян Виктория Владимировна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, 394065, г. Воронеж, ул. Патриотов, 23, e-mail: viktoria.nazaretyan@yandex.ru

Information about the author: Nazaretian Victoria Vladimirovna — doctor, anesthesiologist, Department of resuscitation and intensive therapy, 394065, Voronezh, street Patriots, 23, e-mail: viktoria.nazaretyan@yandex.ru

© ТИРИКОВА О.В., КОЗЛОВА Н.М., ЕЛИСЕЕВ С.М., ГУМЕРОВ Р.Р. — 2015
УДК 616.36-003.826-02:616.1

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Олеся Владимировна Тирикова¹, Наталия Михайловна Козлова¹,
Сергей Михайлович Елисеев^{2,3}, Руслан Рифович Гумеров³

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии зав. — д.м.н., проф. Н. М. Козлова; ²Ангарская городская больница №1, гл. врач — И.В. Кривонозый, отделение хирургии, зав. — С.М. Елисеев; ³Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев, отделение ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии, зав. — к.м.н. Р.Р. Гумеров)

Резюме. Проведен аналитический обзор литературы по теме: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Обобщены современные представления об этиологии и патогенезе заболевания, установлены многочисленные факты указывающие на взаимосвязь с метаболическим синдромом и заболеваниями системы кровообращения, а также доказательства более низкой продолжительности жизни среди лиц страдающих НАЖБП. Обоснована необходимость углубленного исследования, как самой жировой болезни печени, так и ее роли в развитии хронических

заболеваний системы кровообращения. Сформулированы ключевые проблемы диагностики и определены направления для дальнейших изысканий.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, риск сердечно-сосудистых заболеваний, продолжительность жизни.

THE VALUE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE SECOND TO THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Olesya V. Tirikova¹, Natalia M. Kozlova¹, Sergey M. Eliseev^{2,3}, Ruslan R. Gumerov³

(¹Irkutsk State Medical University; ²Angarsk City Hospital №1;

³Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk, Russia)

Summary. We have performed an analytical review of the literature on the topic: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). We have generalized the modern concepts of etiology and pathogenesis of the disease, established many facts pointing to the relationship with metabolic syndrome and diseases of the circulatory system, and found evidence of lower life expectancy among people suffering from NAFLD. The necessity of in-depth study of both the fatty liver disease, as well as its role in the development of chronic diseases of the circulatory system. Formulated the main problems of diagnosis and identify areas for further research.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, the risk of cardiovascular disease, life expectancy.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще диагностируется во всем мире и считается самой распространенной патологией печени в западных странах. Понятие НАЖБП объединяет спектр клинкоморфологических изменений печени, представленных стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом и циррозом, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [2, 13, 31, 33, 49, 52, 53]. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40-60 лет, имеющие признаки метаболического синдрома (МС) [49].

В РФ признаки жирового перерождения печени встречаются у 29,3% взрослого населения. Она тесно связана с дислипидемией, ожирением, резистентностью к инсулину (ИР) и гипертонией и в настоящее время рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. В этой связи стремительное распространение ожирения, приобретенное в последние десятилетия характер «пандемии» у взрослых и детей во всем мире, способствует увеличению фундаментальных и клинических исследований данной патологии [22, 26, 29, 34]. Доказано, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Об устойчивой корреляции между повышенным уровнем сывороточных ферментов и увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний также сообщается в многочисленных популяционных исследованиях [21, 47]. А учитывая, что патология сердечно-сосудистой системы, и в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая занимает первое место в структуре заболеваемости и причин смерти населения, роль НАЖБП нельзя недооценивать. Так, в США за 2010 г. болезни сердца, как причина смертности, находились на первом месте и составляли 24,2% [23]. В России этот показатель гораздо выше и в 2012 г. составила 56,7%.

Эпидемиология

Поскольку биопсия печени является единственным методом точной диагностики, а исследования, включающие этот метод, немногочисленны, то истинные показатели заболеваемости НАЖБП до сих пор не установлены [13]. Тем не менее, последние исследования позволяют утверждать, что от 20 до 30% взрослого населения западных стран страдает НАЖБП, и ее распространенность увеличивается от 70 до 90% среди лиц страдающих ожирением или диабетом [52]. На этом основании можно говорить о пандемии НАЖБП, к тому же истинные показатели заболеваемости сильно занижены, и по некоторым данным могут быть выше в 5-6 раз, что связано с трудностями диагностики НАЖБП [13].

При этом доказано, что распространенность НАЖБП

варьирует в зависимости от этнической принадлежности: наиболее низкая среди негров — 24%, среди европейцев достигает уже 33%, и наиболее высокая среди латиноамериканцев — 45%, предполагается возможная связь с полиморфизм гена rs738409 PNPLA3 [40].

Этиология

НАЖБП относится к числу полиэтиологических заболеваний и в зависимости от непосредственной причины вызвавшей жировое перерождение печени подразделяется на первичную и вторичную. Первичная связана с нарушением липидного и углеводного обмена и, как правило, развивается на фоне МС, являющегося фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 13, 30]. При этом риск развития и тяжесть НАЖБП возрастает с увеличением количества компонентов МС [13, 16, 35, 53] и у пациентов с ИМТ >35 кг/м² НАЖБП может достигать 90% [6, 25, 37]. Также доказана взаимосвязь между риском развития метаболического синдрома, степенью стеатоза печени и соотношением окружности талии и бедер [16]. В этой связи НАЖБП часто ассоциируется именно с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью [12]. По этой причине в настоящее время НАЖБП можно рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома [13].

Причины вторичной НАЖБП объединяют обширную группу внешних и внутренних факторов, таких как синдром мальабсорбции, длительное голодание, воздействие лекарственных препаратов и токсических веществ на фоне длительного парентерального питания, врожденных метаболических заболеваний, а также в результате некоторых хирургических операций, сопровождающихся нарушением нормального пищеварения [2, 3, 13, 30]. Кроме того, одним из частых факторов риска развития НАЖБП является несбалансированное питание, когда в рационе доля насыщенных жирных кислот значительно преобладает над ненасыщенными [51].

Таким образом, к факторам риска могут быть отнесены: МС, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, повышение уровней ХС и триглицеридов, полиморфизм гена rs738409 PNPLA3 [31,11].

Патогенез

Патогенез НАЖБП в настоящее время изучен недостаточно, и некоторые утверждения носят гипотетический характер [12]. Тем не менее считается, что заболевание протекает в две стадии: жировой гепатоз (стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит [3].

Установлено, что нарушение регуляции липидного обмена стимулирует повышенное выделение адипоцитами свободных жирных кислот, которые накапливаются в печени. Являясь реактивными веществами, триглицериды активируют процессы перекисного окисления липидов, что сопровождается высвобождением

активных форм кислорода. Последние в свою очередь оказывают непосредственное повреждающее действие на клеточные мембраны, митохондрии и лизосомы гепатоцитов. Образующиеся в результате перекисного окисления липидов альдегиды (малондальдегид и 4-гидроксиноненал) могут активировать в печени звездчатые клетки — основные продуценты коллагена. Кроме того, они стимулируют хемотаксис нейтрофилов и вызывают перекрестное связывание цитокератинов и формирование телец Мэллори. В результате запускаются иммунные механизмы воспаления, способствующие трансформации стеатоза в стеатогепатит [33].

Помимо этого, экспериментально было доказано, что активация провоспалительных механизмов формирования НАСГ также связана со стимуляцией TLR-4, которые нарушают действие инсулина в гепатоцитах и вызывают развитие к нему резистентности [8, 46]. Также развитие инсулинрезистентности ассоциировано с активацией NF-κB-зависимого воспалительного сигнального пути, что в эксперименте проявляется повышением фосфорилирования IKKβ, а также генов, кодирующих образование ИЛ-6 и ICAM-1 [46].

Наряду с этим в макрофагах и купферовских клетках печени синтезируются провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-6, MCP-1. Усиливая инсулинорезистентность, они одновременно угнетают антилипогенное действие адипокинов. Внутриклеточные факторы транскрипции NF-κB и JNK активируются ФНО-α и ИЛ-6, что способствует фосфорилированию серина в рецепторе инсулина. В ответ на это происходит угнетение действия этого гормона, что поддерживает воспалительный процесс [8, 24, 42].

Ряд клинических исследований подтверждают тот факт, что одними из медиаторов развития инсулинорезистентности являются свободные жирные кислоты, и их высокий уровень коррелирует с висцеральным ожирением [41].

В результате инсулинорезистентности и избыточного накопления триглицеридов в печени происходит активация процессов свободнорадикального окисления, что сопровождается повреждением клеточных мембран и органелл гепатоцитов, возникновением воспалительного процесса и, как следствие, активацией фиброгенеза [1, 6, 12].

При заболеваниях печени, сопровождающихся внутривенным холестазом, происходит нарушение выведения с желчью цитокинов, особенно ФНО-α и ИЛ-1, что также способствует изменению жирового обмена с развитием гипертриглицеридемии и снижения липопротеиновой липазы. Происходит уменьшение синтеза простагландинов, повышение в клетках свободных радикалов, а в сыворотке крови повышается уровень общего ХС и триглицеридов [9].

Совокупное воздействие вышеописанных механизмов приводит к дистрофическим, воспалительно-некротическим и фиброзным изменениям печени [10, 13].

Характерно, что уровни циркулирующих маркеров воспаления (ИЛ-6, TNF-α и др.) и прокоагулянтных факторов, таких как ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), фибриногена и фактора VII, наиболее высоки у пациентов с НАСГ, несколько ниже у пациентов с простым стеатозом, а наиболее низкие среди пациентов без стеатоза [48].

В доказательство этого в одной из последующих публикаций Targher и соавт. (2010) указывают на сильную связь между НАЖБП и риском сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются более частой причиной смерти, чем заболевания печени [49].

В пользу этого же свидетельствует L.A. Adams (2005) в ходе ретроспективного исследования, включавшего 420 пациентов с НАЖБП, показавший, что в течение 7,6 лет уровень смертности от различных причин был выше среди пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ или циррозом, чем среди населения в целом, и наиболее часто сочетался с сердечно-сосудистыми за-

болеваниями [10]. На это же указывают и N. Rafiq с соавт. (2009) наблюдавшие на протяжении 13 лет за 173 пациентами с подтвержденной биопсией НАЖБП, у которых сердечно-сосудистые заболевания также были наиболее частой причиной смерти [39]. Это подтверждается и некоторыми другими аналогичными наблюдениями [44], что развивает и поддерживает гипотезу того, что НАЖБП может быть вовлечена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

При этом поскольку наиболее часто заболевания сердечно-сосудистой системы сочетаются с НАСГ чем со стеатозом, особая роль в патогенезе отводится некровоспалительным изменениям печени, что, по мнению ряда авторов, является основной причиной атерогенеза [10, 39, 44, 49].

Ряд клинических исследований подтверждают высокий риск развития сердечно-сосудистых событий при НАСГ, в частности при повышении уровня холестерина (ХС) более 8,5 ммоль/л (или выше 330 мг/дл) в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, при сочетании с артериальной гипертензией (АГ) — в 9 раз, при наличии гиперхолестеринемии, курения и АГ — в 16 раз [7].

Все это закономерно вызывает два ключевых патофизиологических вопроса: во-первых, имея с сердечно-сосудистыми заболеваниями общие факторы риска развивается ли НАЖБП с ними ассоциировано или же способствует сердечно-сосудистым заболеваниям независимо от этих факторов; во-вторых, увеличивается ли риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с простым стеатозом, либо проатерогенным стимулом является некровоспалительный компонент НАСГ?

Из вышеприведенного следует, что поскольку имеется некая взаимосвязь между НАЖБП и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, то кроме стандартных обследований в программу обязательной диагностики обоих заболеваний следует включать УЗС сосудов и тесты на эндотелиальную дисфункцию.

В доказательство этого целый ряд недавних исследований демонстрируют корреляцию между НАЖБП и утолщением интимы каротидных артерий [27, 28, 50] как раннего проявления субклинического атеросклероза [43]. Однако не все исследователи с этим согласны, в частности J.M. Petit (2009) и ряд других ученых [18, 32, 38] не нашли этому убедительных подтверждений.

Тем не менее, недавний метаанализ включавший исследования случай-контроль и перекрестные исследования (в общей сложности 3497 пациентов) показал, что у пациентов с НАЖБП развивается утолщение интимы сонных артерий в среднем на 13% [45], а мета-регрессионный анализ продемонстрировал корреляцию утолщения интимы сонных артерий с повышением уровня трансаминаз сыворотки крови у пациентов с НАЖБП. Кроме того имеется корреляция между тяжестью морфологических изменений при НАЖБП и степенью гипертрофии сосудистой стенки сонных артерий независимо от классических факторов риска, инсулинорезистентности и наличия метаболического синдрома [20].

Поскольку атеросклероз сонных артерий является фактором риска нарушения мозгового кровообращения [19], то все это указывает на целесообразность исследования толщины интимы сонных артерий у всех пациентов с НАЖБП, поскольку они подвержены повышенному риску изменений сосудистой стенки. По мнению S. Sookoian (2008), это может обеспечить не только раннее начало лечения, но и профилактику развития ОНМК и ОИМ у пациентов с жировой болезнью печени [45], что приведет к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Помимо этого вызывает интерес роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе метаболического синдрома вообще и НАЖБП в частности. Так как последняя сопряжена с нарушением образования оксида азота, то рассматривается как раннее проявление нарушения метаболизма эндотелиоцитов, что является важным

компонентом патогенеза АГ и ишемической болезни сердца [4] и, как показывают последние исследования, НАЖБП [17, 53].

Поскольку оксид азота не может быть измерен напрямую, то об его уровне можно судить лишь косвенно по содержанию асимметричного диметиларгинина (АДМА), являющегося ингибитором NO-синтазы [5]. Роль последнего в патогенез эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у человека убедительно доказана [14, 5, 54]. Наряду с этим Т. Dogru (2012) и другими наглядно продемонстрирована корреляция дисфункции эндотелия с НАЖБП [18, 14].

Кроме того, как показал R.H. Böger и соавт. (2009), АДМА является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [14]. В этой связи D.S. Celermajer и соавт. (1992) разработал неинвазивный метод определения эндотелиальной дисфункции, основанный на измерении диаметра плечевой или поверхностной бедренной артерий с использованием потокозависимой вазодилатации в условиях реактивной гиперемии плечевой или бедренной артерий, и при изучении эндотелийнезависимой вазодилатации с сублингвальной приемом нитроглицерина [15].

Метод основан на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии, которая осуществляется манжеточной окклюзией плечевой артерии на 4-5 мин. Исследование заключается в измерении диаметра сосуда и выполняется ультразвуковым сосудистым датчиком высокого разрешения (7 МГц). В норме диаметр плечевой артерии в течение первой минуты после декомпрессии увеличивается по сравнению с исходным на 10%, что считается адекватной реакцией плечевой артерии на кратковременную гипоперфузию и свидетельствует об отсутствии эндотелиальной дисфункции [15]. Главным недостатком метода, сильно зависящим от оператора, является погрешность в измерениях при определении диаметра плечевой артерии. Использование данного метода также подтверждает вероятность развития сердечно-сосудистых событий и

четко коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. Тем не менее, практическая значимость эндотелиальной дисфункции еще не до конца определена и в этом плане требуются дальнейшие исследования [53].

Заключение.

Несмотря на повышенный интерес к данной проблеме, в настоящее время все еще не установлено, развивается ли НАЖБП с компонентами метаболического синдрома ассоциировано или же способствует сердечно-сосудистым заболеваниям независимо от этих факторов? Также не установлено, увеличивается ли риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с простым стеатозом, либо проатерогенным стимулом является некротоспалительный компонент НАСГ? Кроме того, точно не известно, возможно ли предотвратить или замедлить развитие сердечно-сосудистых заболеваний путем воздействия на НАЖБП.

Таким образом, группы риска НАЖБП в настоящее время не утверждены; окончательно роль НАЖБП в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы не определена; актуален вопрос введения в программу обследования больных с НАЖБП исследования сосудов для раннего выявления атеросклеротических изменений; необходима разработка мер по предотвращению прогрессирования болезней системы кровообращения, нацеленная на профилактику НАЖБП уже у молодых 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: 15.10.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2-7.
2. Давыдова А.В. Неалкогольный стеатогепатит: современные данные // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — № 6. — С. 96-101.
3. Дранкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с метаболическим синдромом // Клиницист. — 2007. — №6. — С. 46-50.
4. Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции // Артериальная гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 2. — С. 119-127.
5. Лядошук В.А., Денисенко А.Д. Содержание асимметричного диметиларгинина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца // Медицинский академический журнал. — 2011. — Т. 11, №1. — С. 30-33.
6. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — №1 — С. 4-8.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 4-8.
8. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 38-44.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999. — 864 с.
10. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J. St., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129 (1). — P. 113-121.
11. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. — 1999. — Vol. 30 (6) — P. 1356-1362.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // The New England Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 346 (16). — P. 1221-1231.
13. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Annals of Hepatology. — 2009. — Vol. 8(1). — P. 4-8.
14. Böger R.H., Maas R., Schulze F., Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality-An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk // Pharmacological Research. — 2009. — Vol. 60 (6). — P. 481-487.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // The Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
16. Cheung O., Kapoor A., Puri P., et al. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // Hepatology. — 2007. — Vol. 46 (4). — P. 1091-1100.
17. Colak Y., Senates E., Yesil A., et al. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Endocrine 2013; Vol. 43 (1). — P. 100-107.
18. Dogru T., Genc H., Tapan S., et al. Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: An early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease // Diabetes Research and Clinical Practice. — 2012. — Vol. 96 (1). — P. 47-52.
19. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., et al. Lowe Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart study // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 841-850.
20. Fracanzani A.L., Burdick L., Raselli S., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease // American Journal of Medicine. — 2008. — V. 121. — P. 72-78.
21. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S., et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135(6). — P. 1935-1944.

22. Grattagliano I., D'Ambrosio G., Palmieri V.O., et al. Improving nonalcoholic fatty liver disease management by general practitioners: a critical evaluation and impact of an educational training program // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. — 2008. — Vol. 17. — P. 389-394.

23. Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care — Hyattsville, MD, 2014-489 p.

24. Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., et al. A central, role for JNK in obesity and insulin resistance // *Nature*. — 2002. — Vol. 420 (6913). — P. 333-336.

25. Hsiao P.J., Kuo K.K., Shin S.J., et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2007. V. 22. — P. 2118-2123.

26. Kallman J.B., Arsalla A., Park V., et al. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians // *Alimentary Pharmacology and Therapeutic*. — Vol. 29 (9). — P. 1019-1024.

27. Kucukazman M., Ata N., Yavuz B., et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2013. — Vol. 25. — P. 147-151.

28. Li X., Xia M., Ma H., et al. Liver fat content is associated with increased carotid atherosclerosis in a Chinese middle-aged and elderly population: the Shanghai Changfeng study // *Atherosclerosis*. — 2012. — V. 224. — P. 480-485.

29. Loguercio C., Tiso A., Cotticelli G., et al. Management of chronic liver disease by general practitioners in southern Italy: unmet educational needs // *Digestive and Liver Disease*. 2011. — Vol. 43. — P. 736-741.

30. Ludwig J., McGill D.B., Lindor K.D. Nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1997. — Vol. 12. — P. 398-403.

31. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1413-1419.

32. McKimmie R.L., Daniel K.R., Carr J.J., et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the diabetes heart study // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 103. — P. 3029-3035.

33. Medina J., Fernández-Salazar L.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27(8). — P. 2057-2066.

34. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *Journal of Hepatology*. — 2013. — Vol. 59 (4). — P. 859-871.

35. Oh S.Y., Cho Y.K., Kang M.S., et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease // *Metabolism*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1604-1609.

36. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology*. — 2008. — Vol. 49 (4). — P. 608-612.

37. Park J.W., Jeong G., Kim S.J., et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: Comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 491-497.

38. Petit J.M., Guin B., Terriat B., et al. Nonalcoholic fatty liver

is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2009. — Vol. 94. — P. 4103-4106.

39. Rafiq N., Bai C., Fang Y., et al. Long term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2009. — Vol. 7. — P. 234-238.

40. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *2008. — Vol. 40 (12). — P. 1461-1465.*

41. Savage D.B., Petersen K.F., Shulman G.I. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance // *Physiological Reviews*. — 2007. — Vol. 87. — P. 507-520.

42. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance // *Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — Vol. 116. № 7. — P. 1793-1801.

43. Simon A., Megnien J.L., Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2010. — Vol. 30. — P. 182-185.

44. Söderberg C., Stål P., Askling J., et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 595-602.

45. Sookoian S., Pirola C.J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review // *Journal of Hepatology*. — 2008. — Vol. 49 (4). — P. 600-607.

46. Szabo G., Velayudham A., Romics L. Jr., Mandrekar P. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4 // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 2005. — Vol. 29. — P. 140-145.

47. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Relation between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1325-1330.

48. Targher G., Chonchol M., Miele L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. — 2009. — Vol. 35. — P. 277-287.

49. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., et al. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *The New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363. — P. 1341-1350.

50. Thakur M.L., Sharma S., Kumar A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 223. — P. 507-511.

51. Toshimitsu K., Matsuura B., Ohkubo I., et al. Dietary habits and nutrient intake in nonalcoholic steatohepatitis // *Nutrition*. — 2007. — Vol. 23 (1) P. 46-52.

52. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2011. — Vol. 34 (3). — P. 274-285.

53. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2005. Vol. 42. — P. 473-480.

54. Zsuga J., Török J., Magyar M.T., et al. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56. — P. 394-399.

REFERENCES

1. Bueverov A.O., Maevskaja M.V. Some pathogenetic and clinical questions NASH // *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. — 2003. — No 3. — P. 2-7/ (in Russian)

2. Davydova A.V. Nonalcoholic steatohepatitis: current data // *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*. — 2006. — No 6. — P. 96-101 (in Russian).

3. Drapkina O.M., Gacolaeva D.S., Ivashkin V.T. Clinical and functional status of the liver with menopausal metabolic syndrome // *Klinicist*. — 2007. — No 6. — P. 46-50. (in Russian)

4. Zhloba A.A. ADMA as a marker and mediator of endothelial dysfunction progression // *Arterial'naja Gipertenzija*. — 2007. — Vol. 13. No 2. — P. 119-127 (in Russian)

5. Ljadoshhuk V.A., Denisenko A.D. Asymmetric dimethylarginine content in plasma of ischemic heart disease patients // *Medicinskij Akademicheskij Zhurnal*. — 2011. — Vol. 11, No. — P. 30-33 (in Russian).

6. Maevskaja M.V. Alcoholic liver disease // *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. — 2001. — No 1 — P. 4-8. (in Russian)

7. Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population) // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. — 2005. — No 4(1). — P. 4-8. (in Russian)

8. Shvarc V. Adipose tissue as an endocrine organ // *Problemy jendokrinologii*. — 2009. — Vol. 55. No 1. — P. 38-44. (in Russian)

9. Sherlok Sh., Duli Dzh. Diseases of the liver and biliary tract. — Moscow: GEOTAR-MED, 1999. — 864 p. (in Russian)

10. Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J. St., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129 (1). — P. 113-121.

11. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30 (6). — P. 1356-1362.

12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *The New England Journal of Medicine*. — 2002. — Vol. 346 (16). — P. 1221-1231.

13. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural

ем, 665830, г. Ангарск, ул. Горького, д. 24, тел. (3955) 52-37-87, e-mail: esm_74@mail.ru; Гумеров Руслан Рифович — врач-хирург, к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 46-95-66; e-mail: rgumerov@mail.ru.

Information About the Author: Tirikova Olesia Vladimirovna — physician, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania Str., 1, ISMU, chair faculty therapy, e-mail: otirikova@mail.ru; Kozlova Natalia Mikhailovna — MD, PhD, head of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, tel. (3952) 24-34-33, e-mail: natkova@yandex.ru; Eliseev Sergey Mikhailovich — MD, the head of the Surgical Department of the Angarsk City Hospitals, 665830, Angarsk, Gorky Str., 24, tel. (3955) 52-37-87, e-mail: esm_74@mail.ru; Gumerov Ruslan Rifovich — MD, PhD, the head of the Department of Ultrasound Diagnostics and Miniinvasive Surgery, Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii Str., 1, tel. (3952)46-95-66; e-mail: rgumerov@mail.ru.

© ШИМОХИНА Н.Ю., ПЕТРОВА М.М., САВЧЕНКО А.А., ЧЕРНЯЕВА М.С. — 2015
УДК 616.13-005.6-06:[616.132.2-008.6+616.8-008.64]

МЕХАНИЗМЫ АТЕРОТРОМБОЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Наталья Юрьевна Шимохина^{1,3}, Марина Михайловна Петрова¹,
Андрей Анатольевич Савченко^{1,2}, Марина Сергеевна Черняева¹

(¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, зав. — д.м.н., проф. М.М. Петрова; ²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, и.о. директора — С.В. Смирнова, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, г. Красноярск; ³Красноярская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича, гл. врач — А.Б. Коган)

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященный современным представлениям о патогенезе атеротромбоза у больных острым коронарным синдромом с сопутствующими расстройствами тревожно-депрессивного спектра. Приведены данные об иммунных аспектах атеротромбоза.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, гемостаз, тревога, депрессия.

MECHANISMS OF ATHEROTHROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN COMBINATION WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS

N.Y. Shimohina^{1,3}, M.M. Petrova¹, A.A. Savchenko^{1,2}, M.S. Chernyaeva¹

(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Russia;
²Institute for Scientific Research of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk;
³Krasnoyarsk Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Russia)

Summary. The article presents a review of the literature devoted to the modern concepts of the pathogenesis of atherothrombotic events in patients with acute coronary syndrome with associated disorders of anxious depressive spectrum. The data on immune aspects of atherothrombosis is presented.

Key words: acute coronary syndrome, hemostasis, anxiety, depression.

Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что в настоящее время наше общество переживает масштабную эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний. Болезни системы кровообращения остаются основной причиной смертности населения во всем мире.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца стала медицинской проблемой номер один в мире. В нашей стране за последние 30 лет наблюдается значительное распространение сердечно-сосудистых заболеваний и высокая смертность от них [10]. Несмотря на внедрение новых эффективных лекарственных препаратов, одним из наиболее серьезных заболеваний сегодня, как и несколько десятилетий назад, остается острый коронарный синдром.

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой дестабилизацию течения ишемической болезни сердца. В подавляющем большинстве случаев субстратом ОКС служит атеросклероз коронарных артерий с наличием тромба в просвете венечного сосуда или без такового, в сочетании с вазоспазмом и нередко заканчивается смертельным исходом [25, 27, 49]. Возникшая вследствие атеросклероза ишемия миокарда ведет к развитию нестабильной стенокардии либо острого инфаркта миокарда.

Исследования, проведенные в последние 20 лет, показали, что депрессия распространена у больных с сердеч-

но-сосудистой патологией больше, чем среди населения в целом, кроме того, депрессивные расстройства являются фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, независимо от общепризнанных факторов риска. По данным J.C. Huffman с соавт., около 31-45% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе со стабильной стенокардией напряжения, инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией, страдают от клинически значимых симптомов депрессии [20, 34, 52], это примерно в три раза выше, чем среди населения в целом, похожая картина наблюдается только у пациентов с хроническим заболеванием почек и злокачественными новообразованиями [24].

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), течение депрессии зачастую носит хронический, рецидивирующий характер. По некоторым данным среди пациентов, госпитализированных по поводу острых сердечно-сосудистых событий, около 50-70% имели хроническое депрессивное расстройство, которое предшествовало дестабилизации сердечно-сосудистой патологии [3, 6, 26]. Кроме того, после выписки из стационара у многих пациентов депрессия носила не преходящий характер, как ожидалось после стабилизации сердечно-сосудистого заболевания, а сохранялась на длительный период [9, 15, 32].

Наиболее часто депрессивным расстройствам сопутствуют симптомы тревоги, как в общей популяции,

так и среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Тревога довольно широко распространена среди лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, в том числе ОКС [2, 20, 37, 47]. В настоящее время симптомы генерализованной тревоги наиболее распространены у больных, страдающих депрессией. Сочетание тревожных и депрессивных расстройств наблюдается у 38% пациентов с ИБС [28, 37, 47, 48, 50].

Одно из фундаментальных исследований, посвященных изучению взаимосвязи депрессии с течением ИБС [12, 17, 44], констатирует, что наличие сопутствующей депрессии, выявленной у 26% пациентов, являлось независимым предиктором кардиальных событий в течение года после коронарографического исследования. Влияние депрессии на течение заболевания было, по меньшей мере, эквивалентно факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений (дисфункция левого желудочка или инфаркт миокарда в анамнезе) [5, 11].

Взаимоотношения между депрессией и ИБС неоднозначны. Сама по себе широкая распространенность обоих заболеваний нередко обеспечивает их коморбидность. Очевидно, что острые формы ИБС, прежде всего ИМ, могут послужить причиной развития депрессивного эпизода, поскольку ИМ представляет собой тяжелый психологический и физиологический стресс [2, 34, 46, 52].

Что касается воздействия депрессии на течение и прогноз у больных ИБС, реализующегося на патофизиологическом уровне, то необходимо, прежде всего, упомянуть об ассоциирующей с этим психическим расстройством активации симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарной систем. В настоящее время считается доказанным, что депрессия сопровождается гиперреактивностью последней, что реализуется повышением в спинномозговой жидкости концентрации кортикотропин-рилизинг фактора, гиперкортизолемией, увеличением гипофиза. Вместе с тем, эти патологические изменения ускоряют прогрессирование атеросклероза и ИБС, а также усиливают повреждение клеток эндотелия сосудов [29, 33, 44].

Предполагается, что одним из медиаторов неблагоприятного воздействия депрессии на ИБС может служить воспаление [7, 14, 18, 21, 25, 38]. В экспериментах *in vitro* показано, что атеросклеротическое повреждение эндотелия коронарных артерий приводит к выбросу клетками таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор- α некроза опухоли и др. Эти вещества вызывают хемотаксис лейкоцитов и адгезию к эндотелию клеток воспаления. В свою очередь макрофаги и Т-лимфоциты, проникая в стенку сосуда, выбрасывают факторы роста. В ответ усиливается пролиферация гладкомышечных клеток интимы сосуда, усиливающая атеросклеротический процесс. Причем продолжающаяся под влиянием макрофагов дегенерация уже имеющейся атеросклеротической бляшки может привести ее в нестабильное состояние, при котором велика вероятность тромбообразования с последующей окклюзией сосуда [23, 39, 42].

Доказано, что изолированное повышение С-реактивного белка, являющегося неспецифическим маркером системного воспаления, особенно в сочетании с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и кардиальной смерти [1, 7, 38]. Симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов и острофазовых белков, повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- α [18, 41]. Интерлейкины и фактор некроза опухоли- α вызывают хемотаксис лейкоцитов и адгезию к эндотелию клеток воспаления. В результате усиливается

пролиферация гладкомышечных клеток внутренней оболочки сосудов, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса. Увеличивается риск тромбообразования с последующей окклюзией сосуда вследствие усиления дегенерации бляшки под влиянием клеток воспаления [25, 30]. Депрессия ассоциируется со снижением функциональной активности иммунной системы, с уменьшением активации клеток киллеров и пролиферации лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию и, вероятно, со снижением системной чувствительности к глюкокортикоидам, участвующим в купировании воспалительных реакций [14, 18, 23, 33].

Среди возможных механизмов, объясняющих связь депрессии и ИБС, обсуждаются также нарушения в свертывающей системе крови [11, 25, 32, 40]. У больных с депрессией отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность и усиленную выработку тромбоцитарного фактора 4 и β -тромбоглобулина [43, 51, 53, 54]. Кроме того, характерны гиперчувствительность 5-НТ серотониновых и катехоламиновых рецепторов, увеличенная внутриклеточная концентрация свободного кальция. Указанные особенности предрасполагают к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют повышению активации тромбоцитов и тромбообразованию, что, возможно, является основой прогрессирования ИБС и смертности после ОИМ у больных с депрессией [35, 39].

Связывающим патогенетическим звеном между ИБС и депрессией может быть функциональное состояние тромбоцитов. D.L. Musselman (1998) впервые предложил, что нарушение функций тромбоцитов — это прямая реакция на психологический стресс. У больных депрессией выявлено повышение маркеров тромбоцитарной реактивности с увеличением их агрегационной активности. Доказано, что серотонин является агонистом тромбоцитов и потенцирует действие других агонистов. Также было показано, что стресс приводит к гемоконцентрации за счет уменьшения плазмы [43]. Выявлена связь между повышенной вязкостью крови и риском сердечно-сосудистых осложнений [55].

В ряде исследований показано, что у пациентов с депрессивными расстройствами активация и агрегация тромбоцитов происходит интенсивнее, чем у лиц без депрессии [3, 11, 17]. Изменения в свертывающей системе у депрессивных больных могут быть вызваны несколькими процессами. В первую очередь активация и агрегация тромбоцитов определяются повышенной активацией симпатoadренальной системы и повышением уровня катехоламинов в плазме крови [4, 26, 35]. С другой стороны, указанная патологическая активность тромбоцитарного звена свертывающей системы может быть вследствие изменений в самих тромбоцитах [15, 16, 43]. Для депрессивных пациентов характерны и другие изменения компонентов свертывающей системы: гиперчувствительность 5-НТ серотониновых и катехоламиновых рецепторов, увеличенная внутриклеточная концентрация свободного кальция. Отмеченные изменения предрасполагают к повышенной вазоконстрикции, способствуют повышению активации тромбоцитов и тромбообразованию, что, возможно, является основой прогрессирования ИБС у больных с депрессией [8, 9, 12, 13].

Предполагается, что одним из факторов, обуславливающих неблагоприятное воздействие тревожно-депрессивных расстройств на течение и прогноз ИБС, является нарушение свертывающей системы крови. Показано, что у больных депрессией, коморбидной ИБС, активация и агрегация тромбоцитов происходит более интенсивно, чем у лиц, не страдающих этой психической патологией [41]. Причем эта ситуация, по всей видимости, складывается из-за нескольких взаимодействующих патологических процессов. Во-первых, активация и агрегация тромбоцитов могут быть обусловлены гиперактивацией симпатoadренальной системы с

повышенной концентрацией катехоламинов в плазме крови [31, 32, 36, 51].

Во-вторых, рассматриваемый эффект ассоциируется с изменениями в самих тромбоцитах у больных депрессией (например, более выраженной активностью Пб/Ша гликопротеиновых тромбоцитарных рецепторов) [22]. В-третьих, нарушение работы свертывающей системы крови может быть связано с повышенной чувствительностью тромбоцитов к серотонину [3, 19, 53]. Действительно, при депрессии зачастую наблюдается повышение чувствительности или даже гиперреактивность расположенных в ЦНС серотониновых рецепторов типа 2А и 1В. Фармакологические и биохимические характеристики этих рецепторов весьма сходны с аналогичными рецепторными структурами, регулирующими транспорт рассматриваемого моноамина в тромбоцитах. Предполагается, что подобные процессы могут происходить как в ЦНС, приводя к манифестации клинических проявлений депрессии, так и на периферии, ассоциируясь с усилением активности тромбоцитарного звена гемокоагуляции [6, 35, 40, 45, 54, 55].

Хорошо известно, что тромбоциты вносят основной вклад в патогенез острого коронарного синдрома. Однако недавние исследования показывают, что эти клетки могут вызвать острое коронарное событие с помощью таких механизмов, как стимулирование воспалительного ответа в атеросклеротической бляшке. Во-первых, тромбоциты обеспечивают широкий спектр факторов роста и медиаторов воспаления за счет стимуляции их высвобождения из внутриклеточных органелл. В группу посредников между тромбоцитами и воспалительными факторами входит несколько хемокинов: в частности, 4 фактор тромбоцитов и тромбоглобулин локализируются в А-гранулах тромбоцитов и представляют собой хемокины. Тромбоциты не только содержат и высвобождают медиаторы воспаления, но при активации могут индуцировать экспрессию таких веществ как, например, хемокины, способствующие повышению содержания моноцитов и макрофагов. Примечательно, что последние исследования показывают, что тромбоциты также могут модулировать функцию других лейкоцитов (например, природные клетки-киллеры, гранулоциты, и Т-клетки), кроме того, у

них были найдены факторы, повышающие адгезивные свойства эндотелиальных клеток. Наконец, тромбоциты могут способствовать не только провоспалительным реакциям в лейкоцитах и эндотелиальных клетках, но и сами могут формировать ответ на медиаторы воспаления, производимые другими клетками.

Взаимодействие между системой гемостаза и воспалением является предметом интенсивных исследований. Провоспалительные изменения в крови больных острым коронарным синдромом может оказать значительное влияние прогноз этих пациентов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что это взаимодействие может способствовать развитию ремоделирования сосудистой стенки. Торможение каскада коагуляции может способствовать и подавлению воспалительной реакции. Недавние исследования показали, что лечение антикоагулянтами не только уменьшает активацию свертывающей системы, но и подавляет воспаление, подчеркивая общие механизмы между активацией гемостаза и высвобождением цитокинов [21,40,53].

Таким образом, активированные тромбоциты могут самостоятельно высвобождать медиаторы воспаления, индуцировать воспалительные реакции в лейкоцитах и отвечать активацией на другие воспалительные факторы. Заключительная гипотеза состоит в том, что воспалительное взаимодействие между тромбоцитами и лейкоцитами, а также с участием эндотелиальных клеток, может представлять порочный круг и играть патогенетическую роль не только в хроническом атеросклеротическом процессе, но и в возникновении острого коронарного синдрома [1,11,14,18].

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 поступила в редакцию: 23.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Каретникова В.Н. и др. Провоспалительные факторы и депрессия при инфаркте миокарда. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10. №2. — С.53-59.
2. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Семглазова М.В., Краснов В.Н. Тревожно-депрессивные расстройства и ССР: клинические взаимосвязи и современные подходы к терапии. // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2012. — Т. 11. №3. — С. 155-164.
3. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Дзюба Е.В., Христинченко М.А. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. // Сердце и сосуды. — 2012. — №2 (38). — С.117-126.
4. Голимбет В.Е., Волель Б.А., Должиков А.В., Исаева М.И. Исследование роли полиморфизма 5-httlpr гена переносчика серотонина в развитии депрессии при ишемической болезни сердца. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. №8. — С.63-69.
5. Евсюков А.А., Гарганеева Н.П., Петрова М.М. Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами. // Профилактическая и клиническая медицина. — 2011. — Т. 3. №40. — С.240-242.
6. Евсюков А.А., Петрова М.М., Гарганеева Н.П., Каскаева Д.С. Депрессивные расстройства в кардиологии. // CardioСоматика. — 2014. — № 2. — С.40-42.
7. Кратнов А.Е., Углов Е.С., Кратнов А.А. Метаболическая активность нейтрофилов, уровень провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция у больных со смертельным исходом ишемической болезни сердца. // Современные технологии в медицине. — 2010. — № 2. — С.63-67.
8. Мкртчян В.Р., Бенделиани Н.Г., Кожокова Л.З. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. — 2014. — Т. 15. №2. — С.10-16.
9. Нуралиева Н.Ф., Напалков Д.А. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — №9-10. — С.21-26.
10. Ощепкова Е. В., Ефремова Ю. Е., Карнов Ю. А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85. №4. — С.4-10.
11. Пилюгина М.С., Шимохина Н.Ю., Петрова М.М. и др. Депрессия как фактор риска тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом. // Врач. — 2014. — №12. — С.60-63.
12. Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. // Кардиология. — 2012. — Т. 52. №12. — С.4-11.
13. Розин А.И., Счастный Е.Д., Гарганеева Н.П. Механизмы взаимосвязи депрессии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2010. — №2. — С.117-120.
14. Савченко А.А., Шимохина Н.Ю., Петрова М.М. и др. Фенотипический состав лимфоцитов крови у больных острым коронарным синдромом в сочетании с расстройствами тревожно-депрессивного спектра. // Российский иммунологический журнал. — 2014. — Т. 8(17). №4. — С.1019-1027.
15. Смулевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Психические расстройства в общей медицине. — 2013. — №4. — С.4-9.

16. Сурмач Е.М., Снежицкий В.А., Дорошенко Е.М. Ишемическая болезнь сердца и депрессия: патофизиологические связи, роль метаболизма триптофана. // Кардиология в Беларуси. — 2013. — №2 (27). — С.21-31.
17. Хамидов Н.Х., Хурсанов Н.М., Халикова Н.А. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. // Вестник Авиценны. — 2010. — №1 (42). — С.126-134.
18. Balta S., Demirkol S., Kurt O., et al. Inflammatory status in patients with coronary artery disease. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. — 2014. — Vol. 18. №6. — P.939-940.
19. Burg M.M., Martens E.J., Collins D., Soufer R. Depression predicts elevated endothelin-1 in patients with coronary artery disease. // Psychosom Med. — 2011. — Vol. 73. №1. — P.2-6.
20. Celano C.M., Huffman J.C. Depression and cardiac disease: a review. // Cardiol Rev. — 2011. — Vol. 19. №3. — P.130-142.
21. Cheng J.M., Akkerhuis M., Malaud E., et al. Evaluation of 42 cytokines, chemokines and growth factors for prediction of cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. // Int J Cardiol. — 2015. — Vol. 184. — P.724-727.
22. Choi N.G., Kim J., Marti C.N., Chen G.J. Late-life depression and cardiovascular disease burden: examination of reciprocal relationship. // Am J Geriatr Psychiatry. — 2014. — Vol. 22. №12. — P.1522-1529.
23. Cirillo P., Cimmino G., D'Aiuto E., et al. Local cytokine production in patients with Acute Coronary Syndromes: a look into the eye of the perfect (cytokine) storm. // Int J Cardiol. — 2014. — Vol. 176. №1. — P.227-229.
24. Cohen M. The association of cancer patients' emotional suppression and their self-rating of psychological distress on short screening tools. // Behav Med. — 2013. — Vol. 39. №2. — P.29-35.
25. Crea F., Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. // J Am Coll Cardiol. — 2013. — Vol. 61. №1. — P.1-11.
26. Elderon L., Whooley M.A. Depression and cardiovascular disease. // Prog Cardiovasc Dis. — 2013. — Vol. 55. №6. — P.511-523.
27. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. // Eur Heart J. — 2013. — Vol. 34. №10. — P.719-728.
28. Haddad M., Walters P., Phillips R., et al. Detecting depression in patients with coronary heart disease: a diagnostic evaluation of the PHQ-9 and HADS-D in primary care, findings from the UPBEAT-UK study. // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. №10. — P.e78493.
29. Hajat A., Diez-Roux A.V., Sánchez B.N., et al. Examining the association between salivary cortisol levels and subclinical measures of atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. // Psychoneuroendocrinology. — 2013. — Vol. 38. №7. — P.1036-1046.
30. Halaris A. Co-morbidity between cardiovascular pathology and depression: role of inflammation. // Mod Trends Pharmacopsychiatri. — 2013. — Vol. 28. — P.144-161.
31. Huffman J.C. Review: depression after myocardial infarction is associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events. // Evid Based Ment Health. — 2013. — Vol. 16. №4. — P.110.
32. Kapfhammer H.P. The relationship between depression, anxiety and heart disease — a psychosomatic challenge. // Psychiatr Danub. — 2011. — Vol. 23. №4. — P.412-424.
33. Keresztes M., Horváth T., Ocsóvszki I., et al. ACTH- and cortisol-associated neutrophil modulation in coronary artery disease patients undergoing stent implantation. // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. №8. — P.e71902.
34. Kop W.J., Synowski S.J., Gottlieb S.S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. // Heart Fail Clin. — 2011. — Vol. 7. №1. — P.23-38.
35. Koudouovoh-Tripp P., Sperner-Unterweger B. Influence of mental stress on platelet bioactivity. // World J Psychiatry. — 2012. — Vol. 2. №6. — P.134-147.
36. Krantz D.S., Burg M.M. Current perspective on mental stress-induced myocardial ischemia. // Psychosom Med. — 2014. — Vol. 76. №3. — P.168-170.
37. Li G., Jiang R., Guo C., et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in cardiovascular outpatients from 14 tertiary general hospitals of 5 Chinese cities. // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. — 2014. — Vol. 42. №12. — P.1035-1038.
38. Libby P., Tabas I., Fredman G., Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. // Circ Res. — 2014. — Vol. 114. №12. — P.1867-1879.
39. Madjid M., Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. // Tex Heart Inst J. — 2013. — Vol. 40. №1. — P.17-29.
40. Mazereeuw G., Herrmann N., Bennett S.A., et al. Platelet activating factors in depression and coronary artery disease: a potential biomarker related to inflammatory mechanisms and neurodegeneration. // Neurosci Biobehav Rev. — 2013. — Vol. 37. №8. — P.1611-1621.
41. McNamara R.K., Lotrich F.E. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? // Expert Rev Neurother. — 2012. — Vol. 12. №9. — P.1143-1161.
42. Montecucco F., Carbone F. Emerging pathophysiological relevance for neutrophils in acute coronary syndromes. // Eur J Clin Invest. — 2015. — Vol. 45. №1. — P.111-112.
43. Musselman D.L., Marzec U., Davidoff M., et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. // Depress Anxiety. — 2002. — Vol. 15. №3. — P.91-101.
44. Paz-Filho G., Licinio J., Wong M.L. Pathophysiological basis of cardiovascular disease and depression: a chicken-and-egg dilemma. // Rev Bras Psiquiatr. — 2010. — Vol. 32. №2. — P.181-191.
45. Pizzi C., Santarella L., Manfredi O., et al. Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. // G Ital Cardiol (Rome). — 2013. — Vol. 14. №7-8. — P.526-537.
46. Smith P.J., Blumenthal J.A. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and treatment. // Rev Esp Cardiol. — 2011. — Vol. 64. №10. — P.924-933.
47. Stieglitz R.D. Recognize anxiety disorders in general practice. // MMW Fortschr Med. — 2014. — Vol. 156. №18. — P.39.
48. Tesio V., Molinaro S., Castelli L., et al. Screening of depression in cardiac patients: is the HADS an effective tool? // Int J Cardiol. — 2014. — Vol. 172. №2. — P.e344-e345.
49. Thompson P.L. Acute coronary syndromes: much progress, new challenges. // Clin Ther. — 2013. — Vol. 35. №8. — P.1054-1057.
50. Tisminetzky M., Bray B.C., Miozzo R., et al. Classes of depression, anxiety, and functioning in acute coronary syndrome patients. // Am J Health Behav. — 2012. — Vol. 36. №1. — P.20-30.
51. Tully P.J., Cosh S.M., Baune B.T. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. // Psychol Health Med. — 2013. — Vol. 18. №6. — P.627-644.
52. Whooley M.A., Wong J.M. Depression and cardiovascular disorders. // Annu Rev Clin Psychol. — 2013. — Vol. 9. — P.327-354.
53. Williams M.S. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. // World J Psychiatry. — 2012. — Vol. 2. №6. — P.114-123.
54. Williams M.S., Rogers H.L., Wang N.Y., Ziegelstein R.C. Do platelet-derived microparticles play a role in depression, inflammation, and acute coronary syndrome? // Psychosomatics. — 2014. — Vol. 55. №3. — P.252-260.
55. Ziu E., Mercado C.P., Li Y., et al. Down-regulation of the serotonin transporter in hyperreactive platelets counteracts the pro-thrombotic effect of serotonin. // J Mol Cell Cardiol. — 2012. — Vol. 52. №5. — P.1112-1121.

REFERENCES

1. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Karetnikova V.N., et al. Proinflammatory factors and depression in myocardial infarction. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. — 2011. — Vol. 10. №2. — P.53-59. (in Russian)
2. Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Semiglazova M.V., Krasnov V.N. Anxiety and depressive disorders and cardiovascular disorders: clinical correlation and modern approaches to therapy. // Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev. — 2012. — Vol. 11. №3. — P.155-164. (in Russian)
3. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Dzyuba E.V., Khristichenko M.A. Depressive disorders and cardiovascular diseases. // Serdtse i sosudy. — 2012. — №2 (38). — P.117-126. (in Russian)
4. Golimbet V.E., Vole' B.A., Dolzhikov A.V., Isaeva M.I. Investigation of the role of polymorphism of 5-HTTLPR serotonin transporter gene in the development of depression in coronary heart disease. // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova. — 2012. — Vol. 112. №8. — P.63-69. (in Russian)
5. Evsyukov A.A., Garganeeva N.P., Petrova M.M. Comprehensive assessment of the factors of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease and depressive disorders. // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. — 2011. — Vol. 3. №40. — P.240-242. (in Russian)
6. Evsyukov A.A., Petrova M.M., Garganeeva N.P., Kaskaeva D.S. Depressive disorders in cardiology. //

54. Williams M.S., Rogers H.L., Wang N.Y., Ziegelstein R.C. Do platelet-derived microparticles play a role in depression, inflammation, and acute coronary syndrome? // Psychosomatics. — 2014. — Vol. 55. №3. — P. 252-260.

55. Ziu E., Mercado C.P., Li Y., et al. Down-regulation of the serotonin transporter in hyperreactive platelets counteracts the pro-thrombotic effect of serotonin. // J Mol Cell Cardiol. — 2012. — Vol. 52. №5. — P. 1112-1121.

Информация об авторах: Шимохина Наталья Юрьевна — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, врач-кардиолог, 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17, e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru; Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, e-mail: stk99@yandex.ru; Савченко Андрей Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники, e-mail: aasavchenko@yandex.ru; Черняева Марина Сергеевна — ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, e-mail: pilya.ru@mail.ru

Information About the Authors: Shimohina Natalia Yurevna — MD, PhD, Doctoral candidate of Department of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of Postgraduate Education; cardiologist, 17, Kurchatov St., Krasnoyarsk, 660062, e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru; Petrova Marina Mihajlovna — MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of Postgraduate Education, e-mail:stk99@yandex.ru; Savchenko Andrey Anatolevich — MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of laboratory of molecular and cellular physiology and pathology, head of Department of physiology named after prof. A.T. Pshonik, e-mail: aasavchenko@yandex.ru; Chernyaeva Marina Sergeevna — Assistant of Department of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of Postgraduate Education, e-mail: pilya.ru@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© СОРОКОВИКОВ В.А., КОШКАРЕВА З.В., СКЛЯРЕНКО О.В., ГОРБУНОВ А.В., ПОТАПОВ В.Е. — 2015
УДК: 616.711-018.46-002-089073.756.8

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТЕНОЗИРУЮЩИХ ПРОЦЕССОВ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

Владимир Алексеевич Сороковиков^{1,2}, Зинаида Васильевна Кошкарева¹, Оксана Васильевна Скляренко¹, Анатолий Владимирович Горбунов¹, Виталий Энгельсович Потапов¹

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор — чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В работе представлены разработанные авторами новые способы и технологии диагностики, лечения и прогнозирования стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне. В основу разработок положены лучевые, функциональные, биохимические, иммунологические, клинические и статистические методы исследования. Показана значимость и экономическая эффективность предлагаемых способов для практического здравоохранения.

Ключевые слова: позвоночник, остеохондроз, стенозирующий процесс, эпидурит, грыжи диска, клиника, диагностика, лечение, прогнозирование.

DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF CONSTRICTIVE PROCESSES IN LUMBAR PART OF SPINAL CANAL

V.A. Sorokovikov^{1,2}, Z.V. Koshkariova¹, O.V. Skliarenko¹, A.V. Gorbunov¹, V.E. Potapov¹

(Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology;

²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia)

Summary. The authors of the article present the methods and techniques of diagnostics, treatment and prevention of constrictive processes in lumbar part of the spinal canal. The development of their technique was based on radiological, functional, biochemical, immunological, clinical and statistical methods of investigation. The article demonstrates the significance and economic efficiency of the suggested methods for practical medicine.

Key words: spinal column, osteochondrosis, constrictive process, epiduritis, disk herniation, clinical manifestations, diagnostics, treatment, prevention.

Стенозирующие процессы позвоночного канала и дурального мешка отнесены у нас в стране, и в Восточной Сибири, в частности, к социально-значимым заболеваниям по нескольким позициям: частота дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника колеблется от 10 до 90% взрослого и детского населения страны [7, 21]; частота инвалидности заболевших достигает до 42% в структуре заболеваний позвоночника [5, 18]; в 89% случаев страдает трудоспособный возраст — 35-60 лет [3, 4]; высокий выход пациентов на инвалидность объясняется несовершенством способов диагностики этой тяжёлой патологии [3, 5, 15, 18, 22]. Восточная Сибирь и

Иркутская область, в частности, принадлежит к числу климатически и экологически неблагоприятных регионов. Так, йодная недостаточность составляет 20-80%, а дефицит ряда микроэлементов — кальция, селена, сульфатов, хлоридов и др. в почве и продуктах — от 30 до 60% [16, 17, 18].

В настоящее время проблема выбора тактики лечения стенозирующих процессов позвоночного канала остаётся открытой. Исследования последних лет демонстрируют, что площадь позвоночного канала меньше 100 мм² поперечного сечения на уровне двух и более позвонков при аксиальных срезах МРТ исследований

сочетается с высокой частотой развития каудогенной перемежающейся хромоты [1, 7, 8, 22, 23].

Консервативное лечение при клинически значимых формах стенозирующих процессов позвоночного канала, как правило, неэффективно.

Оперативные вмешательства при дегенеративно-дистрофических процессах позвоночника заключаются в декомпрессии сосудисто-нервных образований и стабилизации позвоночно-двигательного сегмента (ПДС). При сочетании стенозирующего процесса и наличии спондилолистеза декомпрессию необходимо дополнять стабилизацией ПДС [4, 5, 6, 7, 14, 18, 19, 20]. Хирургическое лечение при стенозе спинального канала улучшает состояние пациентов, прекращает прогрессирование неврологического дефицита, но не приводит к полному выздоровлению. Основной причиной отсутствия эффекта при хирургическом лечении 20% пациентов со стенозами является недостаточный радикализм [5, 20]. Декомпрессивное вмешательство приводит к дальнейшему прогрессированию дегенеративного процесса в межпозвоночном диске. Прослеживается формирование в 3-20% случаев синдрома «неудачно оперированного позвоночника» [5]. Чаще всего причинами возникновения неврологической симптоматики являются рецидив грыжи и сегментарная нестабильность [4, 14, 20].

ИНЦХТ (г. Иркутск) на протяжении 14 лет занимается изучением дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, в частности проблемой стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне.

Цель исследования: оценить результаты лечения пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала на поясничном уровне, проведённого по оригинальной методике.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов комплексного клинико-неврологического исследования 130 пациентов со стенозами позвоночного канала на поясничном уровне. Возраст от 40 до 60 лет составили 57%. По полу 55 — женщин и 75 — мужчин. Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое исследование, обзорная и функциональная спондилография. Электронейромиография до и после выполнения «маршевой пробы» проведена 64 пациентам с клиникой «каудагенной перемежающейся хромоты». 62 пациентам проведено MRI (1,5T) и MSCT с исследованием морфометрических показателей позвоночного канала. У 56 пациентов из 130 определялись иммунологические и биохимические показатели крови, содержание минерального состава крови и гормональный фон.

Всем 130 пациентам проведены хирургические вмешательства с декомпрессией, реконструкцией позвоночного канала. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия стабилизации в период хирургического лечения. Ламинэктомия проведена в 70,1% случаев; расширенная ламинэктомия — в 1,5% случаев, гемиламинэктомия проведена у 22,5% больных и трансламинэктомия — в 5,9% случаев. Болевой синдром, нарушения в двигательной и чувствительной сфере, нарушение функции тазовых органов оценивали по шкале Иргера.

Нами использованы методы статистического анализа (Statistica 6.0). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании комплексного обследования пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала выделены клинические синдромы: синдром каудогенной перемежающейся хромоты (КПХ) — у 64 пациентов; синдром люмбагии — у 130; синдром люм-

боишалгии — у 54; гипестезия нижних конечностей — у 12; тазовые нарушения — у 4; симптомы натяжения Ласега — у 44 пациентов [8].

Полученные результаты у 62 пациентов MRI и MSCT морфометрических показателей позвоночного канала обрабатывались по новой разработанной методике в позвоночно-двигательных сегментах при стенозирующих процессах. Нами впервые предложены дополнительные морфометрические измерения не только позвоночного канала, но и структурных элементов в позвоночном канале: размеры позвоночного канала, дурального мешка, тел позвонков [1, 2, 3, 9, 22]. Впервые введено новое понятие — «сегмент стеноза», который включает в себя спектр исследованных срезов в позвоночно-двигательном сегменте (ПДС) с наличием стенозирующего процесса. Авторами было установлено, что измерение сагиттальных, фронтальных и косых размеров тел позвонков малоинформативны в определении стенозирующего процесса позвоночного канала, так как частота попадания их в сегмент стеноза в группе обследованных пациентов мала — от 0,5 до 0,6 [1, 2, 3, 9, 22]. Был разработан новый способ диагностики стеноза позвоночного канала, основанный на математических расчетах морфометрических показателей остео-невральной диспропорции (использованы линейные, объёмные показатели, коэффициент формы) в позвоночном канале с расчетом коэффициента стенозирующего процесса — Z_n [1, 2, 3, 9]. Предложенная математическая модель позволила диагностировать стенозирующий процесс позвоночного канала с вероятностью 98% клинических наблюдений при обследовании 49 больных [2, 8, 22]. По значению функции коэффициента стенозирующего процесса (Z_n) предложена новая классификация стенозирующего процесса позвоночного канала [8]. Так, при значении $Z_n=0-2,7$ — стенозирующего процесса позвоночного канала нет; $Z_n=2,7-3,5$ — начальный период развития стенозирующего процесса без неврологических проявлений; $Z_n=3,5-4$ — компенсированный стенозирующий процесс с умеренно выраженными неврологическими нарушениями; $Z_n=4$ — выраженный стенозирующий процесс с выраженной неврологической патологией; $Z_n=5$ — декомпенсированная форма стенозирующего процесса. Предложенный способ диагностики стенозирующего процесса позволяет определять его протяженность и объем [7, 8, 20]. Для практического здравоохранения разработана компьютерная программа диагностики стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне. Опубликованы методические рекомендации для врачей по использованию разработанной программы на электронном носителе [9].

На основании проведённых исследований крови у 56 пациентов на цитокиновый профиль, биохимических показателей крови, гормонального фона, исследования белков острой фазы, показателей минерального обмена, функциональных методов исследования разработана и предложена схема патогенеза стенозирующего процесса (на модели послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита) [10-19, 24], которая легла в основу разработки комплексной программы консервативного и хирургического лечения этой патологии [14, 18, 19, 20]. Доказана высокая эффективность предложенной программы при лечении 120 пациентов с послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами. При оценке отдалённых результатов лечения у 90,3% пациентов получены удовлетворительные результаты лечения.

Авторами разработана и внедрена новая медицинская технология «Способ прогнозирования послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита» (утверждена Минздравом Иркутской области), позволяющая не только прогнозировать развитие послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита до хирургического вмешательства, но и проводить своевременное патогенетически обоснованное лечение.

Также разработан «Способ диагностики асептического воспалительного процесса в эпидуральном про-

странстве при компрессионном синдроме в поясничном отделе позвоночника», позволяющий повысить точность диагностики стенозирующих процессов при нормальном содержании белка в цереброспинальной жидкости с использованием абсорбционной спектроскопии на длинах волн 209-211 и 219-221 нм. В результате динамического наблюдения за пациентами были выявлены три варианта клинического течения стенозирующего синдрома позвоночного канала на поясничном уровне: медленно прогрессивное течение рефлекторных синдромов, медленно прогрессивное течение корешковых синдромов, быстро прогрессивное течение корешковых синдромов. Медленно прогрессивное течение рефлекторных синдромов отнесли к благоприятному типу клинического течения стенозирующего синдрома, два других варианта — к неблагоприятному. Прогрессивность течения в значительной степени была обусловлена присоединением первичного эпидурального фиброза, выявляемого на ранних стадиях процесса. В дальнейшем эпидуральный фиброз становился самостоятельным фактором компрессии, обуславливающим дальнейшее прогрессирование ишемических нарушений. Исследование белковых фракций ликвора показало, что стенозирующий синдром позвоночного канала характеризуется достоверным увеличением общего белка, преальбумина, альбумина и глобулинов. При этом в 57% случаев концентрация общего белка в ликворе была нормальной. Был разработан набор нормативных данных острофазовых белков ликвора. Исследование показало, что компрессия нервных структур сопровождается достоверным увеличением концентраций большинства исследованных острофазовых белков, что свидетельствует о наличии асептического воспалительного процесса в эпидуральном пространстве [21].

Основными критериями, определяющими показания к оперативному лечению у 130 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, являлись: рентгенологически и морфометрически подтвержденный стенозирующий процесс позвоночного канала (при коэффициенте стеноза Z_1 равном 4 и более); неврологическая симптоматика и болевой синдром; симптом перемежающейся хромоты; пролапс и протрузия межпозвоночного диска; нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте, связанная с рецидивирующими грыжами при смешанных стенозирующих процессах. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые хирургические технологии [4, 5, 20]: «Способ доступа к позвоночному каналу при стенозирующем поражении пояснично-крестцового отдела позвоночника», минимизирующего при доступе дополнительную травму тканей и обеспечивающего комфортное выполнение всех хирургических манипуляций; «Способ лечения сегментарной нестабильности пояснично-крестцового отдела позвоночника», позволяющего при минимальной операционной травме уменьшить послеоперационные осложнения и в более короткие сроки восстановить анатомо-функциональные характеристики позвоночника, создать максимальные условия для восстановления качества жизни трудовой и социальной реабилитации; «Способ реконструкции позвоночного канала при лечении стеноза пояснично-крестцового отдела позвоночника», дающего возможность максимально устранить сужение позвоночного канала и создать условия для выполнения необходимых манипуляций на спинном мозге и корешках

при одностороннем доступе к очагу стенозирующего процесса.

Правильность подбора вышеуказанных критериев к хирургическому вмешательству подтверждена проведенным анализом прооперированных 130 пациентов стенозирующими процессами ПДС в поясничном отделе с 2007 по 2012 годы. Установлены факторы риска и причины неблагоприятных исходов хирургического лечения, такие, как: обширность декомпрессии, как причина развития ретенноза в отдаленном периоде после операции; отсутствие первичной стабилизации, приводящей к развитию послеоперационной нестабильности, или прогрессированию имевшейся нестабильности; сочетание стеноза со спондилолистезом; ятрогенная дестабилизация задних и передних опорных структур; неправильно выбранный вид стабилизирующей операции. Разработаны и внедрены дополнительные хирургические способы фиксации ПДС при стабильных и осложненных формах стенозирующих процессов позвоночного канала с целью сокращения сроков послеоперационной реабилитации пациентов. При оценке отдаленных результатов хирургического лечения в 89,3% случаев получены хорошие результаты [20].

Разработан «Способ определения скрытой нестабильности позвоночно-двигательного сегмента на поясничном уровне при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника» [23]. Разработка данного способа дала возможность четко определить показания к тому или иному способу реконструктивно-восстановительных хирургических вмешательств на позвоночнике. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития разрешена к применению новая медицинская технология за № ФС 2008/020 от 6 февраля 2008 года «Способ определения нестабильности позвоночно-двигательных сегментов в пояснично-крестцовом отделе позвоночника». Показаниями к использованию медицинской технологии определены: дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника в пояснично-крестцовом отделе; спондилолистез. Противопоказаниями к использованию медицинской технологии являются травматические повреждения позвоночника.

Таким образом, разработанные новые способы диагностики и медицинские технологии лечения стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне показали высокую эффективность в клинике. Они позволяют значительно сократить время для постановки точного диагноза в условиях стационара, сократить число заранее прогнозируемых послеоперационных осложнений, уменьшить длительность пребывания пациента в стационаре. Предлагаемые новые хирургические технологии обеспечивают получение в 89,3% случаев хороших результатов лечения с уменьшением сроков временной утраты трудоспособности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 16.10.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюханов В.Г., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Горбунов А.В. Диагностика стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 6. Ч. I. — С. 215-219.
2. Брюханов В.Г., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Немаров

А.А. и др. Способ диагностики стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 4. Ч. 2. — С. 16-20.

3. Брюханов В.Г., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Горбунов А.В. Диагностика стенозирующих процессов позво-

// Sibirskij meditsinskij zurnal (Irkutsk). — 2009. — N 6. — P. 102-105. (in Russian)

12. Korshunova E.Yu., Dmitriyeva L.A., Sorokovikov V.A., Koshkariova Z.V., et al. Cytokine profile in patients with cicatricial-commissural epiduritis // Nevrologicheskiy vestnik im. V.M. Bekhtereva. — 2009. — Vol. XVI, Issue 2. — P. 29-33. (in Russian)

13. Korshunova E.Yu., Rodionova L.V., Koshkariova Z.V., Skliarenko O.V. Dynamic of contents of acute phase proteins in blood serum of patients with cicatricial-commissural epiduritis at surgical and conservative treatment // Bul. VSNC SO RAMS. — 2010. — N 5. — P. 72-75. (in Russian)

14. Koshkariova Z.V., Skliarenko O.V., Sorokovikov V.A., Dmitriyeva L.A., et al. Pathogenetic conditioned program of conservative treatment of postoperative cicatricial-commissural epiduritis // «Polenovskiy chteniy»: mater. Vseros. nauch.-pract. conf. — Saint Petersburg, 2010. — P. 410. (in Russian)

15. Koshkariova Z.V., Skliarenko O.V., Sorokovikov V.A., Dmitriyeva L.A., et al. Pathogenetic scheme of development of postoperative cicatricial-commissural epiduritis // Tezisi XIV ros. nats. kongressa «Chelovek i jego zdorovie». — St. Petersburg, 2000. — P. 415. (in Russian)

16. Rodionova L.V., Koshkariova Z.V., Sorokovikov V.A., Skliarenko O.V. Comparative characteristics of contents of acute phase proteins and indices of mineral metabolism in blood serum of patients with cicatricial-commissural epiduritis and spinal stenosis // Bul. VSNC SO RAMN. — 2011. — N 4, P. 1. — P. 157-160. (in Russian)

17. Rodionova L.V., Koshkariova Z.V., Sorokovikov V.A., Skliarenko O.V. Evaluation of indices of thyroid function depending on age of patients with cicatricial-commissural epiduritis // Sibirskij meditsinskij zurnal (Irkutsk). — 2011. — N 6. — P. 66-68. (in Russian)

18. Skliarenko O.V., Koshkariova Z.V., Dmitriyeva L.A., Rodionova L.V. Diagnostics, clinical manifestations and

conservative treatment of patients with postoperative lumbar spine cicatricial-commissural epiduritis: guidelines for physicians. — Irkutsk, 2009. — 32 p. (in Russian)

19. Skliarenko O.V., Sorokovikov V.A., Koshkariova Z.V., Ippolitova E.G. Acupuncture in complex treatment of patients with postoperative lumbar spine cicatricial-commissural epiduritis // Sibirskij meditsinskij zurnal (Irkutsk). — 2009. — Vol. 88, N 5. — P. 44-47. (in Russian)

20. Sorokovikov V.A., Koshkariova Z.V., Larionov S.N., Gorbunov A.V., et al. Treatment of patients with disk herniation at lumbar level // Bul. VSNC SO RAMN. — 2013. — N 5 (93). — P. 91-95. (in Russian)

21. Method of diagnostics of aseptic inflammatory process in epidural space at compressive syndrome in lumbar part of the spine: Patent 2441237 Rus. Federation: МПК G01N33/487, G01N21/00 / Gruzin P.G., Sorokovikov V.A.; applicant and patent holder: SCRRS SB RAMS. — N 2010133341/15, appl. 09.08.2010; publ. 09.08.2010, Bul. N 3. (in Russian)

22. Method of diagnostics of constrictive process in spinal canal and dural sac at lumbar level: Patent 2483675 Rus. Federation: МПК A 61B5/055 / Brukhanov V.G., Sorokovikov V.A., Koshkariova Z.V., Gorbunov A.V., Nemarov A.A., Erdineyev K.Ts.; applicant and patent holder: SCRRS SB RAMS. — N 2011109708/14, appl. 15.03.2011; publ. 10.06.2013, Bul. N 26. (in Russian)

23. Method of diagnostics of instability of spinal motion segments in lumbar-sacral part of the spine: Patent 2328216 Rus. Federation: МПК A61B6/00 / Pozdeyeva N.V., Nemarov A.A., Sorokovikov V.A.; applicant and patent holder: SCRRS SB RAMS. — N 2006117625/14, appl. 22.05.2006; publ. 10.02.2007, Bul. N 19. (in Russian)

24. Tsislyak E.S., Ippolitova E.G., Sorokovikov V.A., Gorbunov A.V., et al. EMG-criteria of manifestation of pathological changes in patients with spinal stenosis // Bul. VSNC SO RAMN. — 2010. — N 5. — P. 143-145. (in Russian)

Информация об авторах: Сороковиков Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ИИЦХТ; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО, 664003 Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-36, e-mail: vasorokovikov@mail.ru;
Кошкарева Зинаида Васильевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦРВХ СО РАМН;
Склярёнок Оксана Васильевна — к.м.н., старший научный сотрудник НИЦРВХ СО РАМН;
Горбунов Анатолий Владимирович — врач нейрохирургического отделения клиники;
Потапов Виталий Энгельсович — к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением клиники.

Information about the authors: Sorokovikov Vladimir Alekseyevich — MD, PhD, DSc, professor, deputy director of for scientific work; head of the department of traumatology, orthopedics and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education. 664003 Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1. Tel. (3952) 29-03-36, e-mail — vasorokovikov@mail.ru;
Koskhariova Zinaida Vasilyevna — candidate of medical sciences, leading scientific worker;
Skliarenko Oksana Vasilyevna — MD, PhD, senior scientific worker; Gorbunov Anatoliy Vladimirovich — doctor of the neurosurgical unit of the clinic; Potapov Vitaliy Engelsovich — MD, PhD, head of the neurosurgical unit of the clinic.

© БРЯНЦЕВА Е.Н., ГОРБУНОВ В.В., ГУБАНОВА М.В. — 2015
УДК 616.12-008.331.1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ I СТАДИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

Евгения Николаевна Брянцева, Владимир Владимирович Горбунов, Марина Валерьевна Губанова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. проф. В.В. Горбунов, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Кушнарченко)

Резюме. С целью изучения влияния бисопролола и телмисартана на ранние предикторы поражения органов мишеней у 70 молодых мужчин с артериальной гипертензией I стадии проведено суточное мониторирование артериального, центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны. Выявлено, что на фоне терапии как бисопрололом, так и телмисартаном статистически значительно ($p < 0,05$) снижаются артериальное давление, центральное аортальное давление, уменьшается скорость распространения пульсовой волны, тем самым оказывается благоприятное влияние на показатели, с которыми ассоциируется раннее поражение органов-мишеней. Получены данные, свидетельствующие о возможности регресса сосудистого ремоделирования на фоне лечения исследуемыми антигипертензивными препаратами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, центральное аортальное давление, скорость распространения пульсовой волны, бисопролол, телмисартан.

DYNAMICS OF CENTRAL AORTIC PRESSURE AND PULSE WAVE VELOCITY IN HYPERTENSION STAGE I IN YOUNG MEN

Evgeniya Bryantseva, Vladimir Gorbunov, Marina Gubanova
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. In 70 young men with hypertension stage I the daily monitoring of arterial pressure, central aortic pressure, pulse wave velocity have been conducted to study the effect of bisoprolol and telmisartan on early predictors of target organ damage. During therapy with both bisoprolol and telmisartan blood pressure and central aortic pressure are significantly reduced ($p < 0,05$), pulse wave velocity is reduced, by that takes place a beneficial effect on the indices, which are associated with early damage of target-organs. The data obtained show the possibility of regression of vascular remodeling during treatment with antihypertensive drugs studied.

Key words: arterial hypertension, central aortic pressure, pulse wave velocity, bisoprolol, telmisartan.

Артериальная гипертония (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем не только в России, но и во всем мире, в силу широкого распространения и возможных осложнений [3, 6, 9]. В нашей стране около 40% взрослого населения имеют артериальную гипертонзию, что является одним из самых высоких показателей в мире [7, 9, 10].

Важный фактор риска развития АГ — высокое психоэмоциональное напряжение («job strain») у работников опасных профессий, таких как работники локомотивных бригад. Актуальность данной проблемы связана с ежегодным ростом заболеваемости АГ и повышением её роли в медицинском обеспечении безопасности движения поездов [2]. Профессия машиниста предъявляет повышенные требования к центральной нервной системе и способствует пребыванию в условиях хронического нервно-эмоционального стресса, который создает предпосылки для реализации предрасположенности к соматическим заболеваниям, в том числе и АГ [4].

В настоящее время растет интерес к исследованию параметров центрального аортального давления (ЦАД) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с целью изучения их вклада в патогенетические механизмы сердечно-сосудистого континуума [1, 5, 8, 12]. ЦАД является своего рода интегрирующим показателем, который определяется состоянием сосудистого русла на всем протяжении — от сердца, аорты до микроциркуляторного русла. ЦАД и индексы прироста являются косвенными показателями жесткости артерий. С точки зрения физиологии ЦАД лучше отражает взаимодействие левого желудочка и сосудистого русла, чем периферическое АД. Результаты исследований REASON, ASCOT-CAFE, STRONG Heart Study и других позволяют предполагать, что оценка ЦАД открывает новые перспективы и дополнительные возможности для стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений пациентов молодого и среднего возраста, а также для оценки эффективности антигипертензивных препаратов.

На фармацевтическом рынке представлено большое количество антигипертензивных препаратов различных фармацевтических групп, в связи с чем, приобретает особую актуальность проблема эффективности и безопасности применения антигипертензивных препаратов у лиц социально-значимых профессий.

Бета-блокаторы представлены в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. и в пересмотренном документе 2009 г., как возможный вариант антигипертензивной терапии, класс доказанности IA [11, 13, 14]. Одним из распространенных представителей класса бета-блокаторов является бисопролол. Важным качеством является то, что бисопролол вызывает зависимое от дозы уменьшение подъема АД и ЧСС во время и после физической нагрузки, т.е. способен предотвращать стресс-индуцированные подъемы АД.

Телмисартан, один из представителей блокаторов рецепторов ангиотензина II, одобрен для лечения АГ различной степени тяжести. Для изучения защитных свойств телмисартана в клинические программы ONTARGET, PROTECTION и PROTECT было включено более 58 тыс. пациентов [15]. Результаты этих исследо-

ваний показали, что телмисартан обладает защитными свойствами в снижении кардиоваскулярных смертей, инфаркта миокарда, инсульта, обладает выраженным антигипертензивным эффектом. Помимо этого, доказано, что телмисартан приводит к снижению АД не менее эффективно, чем антигипертензивные препараты других классов [15].

Несмотря на достаточную освещенность проблемы лечения АГ различными антигипертензивными препаратами, их влияние на показатели ЦАД и СРПВ, как ранних предикторов развития кардиоваскулярных заболеваний изучено недостаточно.

Цель исследования: оценить влияние бисопролола и телмисартана на показатели ЦАД и СРПВ у работников локомотивных бригад с АГ I стадии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Чита-2 ОАО «РЖД». В исследование включены 70 пациентов мужского пола от 23 до 43 лет с АГ I стадии, являющиеся работниками локомотивных бригад. Пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от антигипертензивной терапии. В контрольную группу включены 28 здоровых пациентов мужского пола от 24 до 38 лет, так же являющиеся работниками локомотивных бригад. Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ, АГ II-III стадии, атеросклероз, ИБС, ожирение, сахарный диабет, инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе.

Все пациенты до начала исследования, в течении как минимум 14 дней, не получали антигипертензивного лечения. В качестве терапии I группа (34 пациента) принимала бисопролол («Конкор», Мерк КГаА, Германия) в виде монотерапии в первоначальной дозе 5 мг. II группа (36 пациентов) принимала телмисартан (Micardis, Boehringer Ingelheim, Германия) в виде монотерапии в первоначальной дозе 80 мг. До начала терапии и через 12 недель лечения всем пациентам выполнено стандартное клиничко-инструментальное лабораторное исследование. Эффективность терапии оценивали по результатам суточного мониторирования АД (СМАД). СМАД проводилось в амбулаторных условиях прибором ВРLab («Петр Телегин», Россия). Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки оценивались на основании результатов СМАД прибором ВРLab с дополнительным программным обеспечением Vasotens, с возможностью оценки ЦАД и СРПВ.

Форма добровольного информированного согласия для участника исследования одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России №47 от 07.02.2013 г.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 и Biostat. Для оценки характера распределения данных применяли критерии Лиллиефорса. Поскольку распределение признаков отличалось от нормального (гауссова), использовали непараметрические методы статистики. Статистическую значимость различий в независимых выборках определяли по Манну-Уитни и Фишеру, зависимых — по Вилкоксоу. Различия считались статистически значи-

Показатели центральной гемодинамики на фоне лечения телмисартаном и бисопрололом в сравнении с группой контроля (медиана, 25й, 75й перцентили)

Параметр	Бисопролол Исходно (n=34)	Бисопролол через 12 недель (n=34)	Телмисартан Исходно (n=36)	Телмисартан через 12 недель (n=36)	Группа контроля (n=28)
САД суточное, мм рт.ст.	144 [140; 151] *	120 [116; 124]**	143,5 [140; 149]*	121 [117; 124,5]***	120 [114; 122]
ДАД суточное, мм рт.ст.	88 [85; 93] *	69 [66; 72]**	87,5 [84,5; 92]*	72 [68; 75]***	68 [65; 71]
САД аортальное, мм рт.ст.	133 [125; 139]*	11 [110; 113]**	132,5 [128,5; 136]*	109 [107; 113]***	106 [103; 113]
ДАД аортальное, мм рт.ст.	90 [86; 95]*	73 [69; 77]**	90 [87; 93,5]*	74,5 [70; 77] ***	69 [67; 72]
СРПВ24, м/с	12 [10,5; 13,4]*	9,4 [9; 9,7]**	12 [10,7; 13,3]*	8,95 [8,3; 9,3]***	8 [7,8; 8,7]

Примечания: * — статистическая значимость различий с контролем,

** — статистическая значимость различий во II группе до лечения и на фоне 12-ти недельной терапии,

*** — статистическая значимость различий в I группе до лечения и на фоне 12-ти недельной терапии.

мными при $p < 0,05$. Данные в таблицах и в тексте приведены в виде медианы, нижнего и верхнего перцентилей.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в I группе (бисопролола) составил 34,5 [31; 38,75] лет, во II группе (телмисартана) 37,5 [27,8; 41], в контрольной группе 31,5 [28; 36,5].

По данным СМАД, в исследуемых группах, у всех пациентов зарегистрирована АГ. В I группе среднесуточные показатели САД 144 [140; 151] мм рт.ст. и ДАД 88 [85; 93] мм рт.ст. Среднесуточные показатели центрального аортального систолического давления (САДао) 133 [125; 139] мм рт.ст. и центрального аортального диастолического давления (ДАДао) 90 [86; 95] мм рт.ст. оказались статистически значимо выше ($p < 0,05$) таковых в группе контроля. Суточные показатели СРПВ так же статистически значимо превышали таковые в группе контроля и находились в пределах 12 [10,5; 13,4] м/с. Во II группе среднесуточные показатели СМАД составили: САД 143,5 [140; 149] мм рт.ст. и ДАД 87,5 [84,5; 92] мм рт.ст. Среднесуточные показатели САДао 132,5 [128,5; 136] мм рт.ст. и ДАДао 90 [87; 93,5] мм рт.ст. так же оказались статистически значимо выше ($p < 0,05$) таковых в группе контроля, но значимо не отличались от показателей I группы. Суточные показатели СРПВ находились в пределах 12 [10,7; 13,3] м/с и статистически значимо превышали таковые в группе контроля.

На 12-ой недели приема антигипертензивных препаратов отмечалась статистически значимая положительная динамика показателей гемодинамики в обеих группах по сравнению с исходными значениями (табл. 1). По данным СМАД показатели в I группе составили: САД 120 [116; 124] мм рт.ст. ($p < 0,05$) и ДАД 69 [66; 72] мм рт.ст. ($p < 0,05$), САДао 111 [110; 113] ($p < 0,05$), ДАДао 73 [69; 77] ($p < 0,05$), снижение СРПВ до 9,4 [9; 9,7] м/с ($p < 0,05$). Показатели во II группе составили: САД 121 [117; 124,5] мм рт.ст. ($p < 0,05$) и ДАД 72 [68; 75] мм рт.ст. ($p < 0,05$), САДао 109 [107; 113] ($p < 0,05$), ДАДао 74,5 [70; 77] ($p < 0,05$), СРПВ 8,95 [8,3; 9,3] м/с ($p < 0,05$).

Статистически значимой разницы между I и II группами в эффективности снижения АД, ЦАД, СРПВ выявлено не было. Однако было отмечено, что только на

фоне приема бисопролола статистически значимо улучшились показатели эффективности субэндокардиального кровотока (SERV).

На основании полученных данных выявлено, что у молодых пациентов с АГ, имеются начальные признаки поражения органов мишеней.

Полученные данные о влиянии бисопролола и телмисартана на показатели су-

точного профиля АД в целом соответствуют результатам крупных клинических исследований (ONTARGET, BISO-MET) [10, 14].

Достоинством обоих препаратов можно считать потенциальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, на основании существенного снижения ЦАД, уменьшение СРПВ на фоне приема препаратов.

Таким образом, назначение как бисопролола, так и телмисартана работникам локомотивных бригад с АГ благоприятно влияет на ряд показателей, с которыми ассоциируется раннее поражение органов-мишеней и неблагоприятный прогноз заболевания. Получены данные, свидетельствующие о возможности регресса сосудистого ремоделирования на фоне лечения исследуемыми антигипертензивными препаратами.

Достижение целевых уровней АД позволяет допускать работников локомотивных бригад к рейсу, продляя их профессиональное долголетие.

Таким образом, у молодых пациентов с АГ, несмотря на короткий анамнез заболевания, выявляются ранние предикторы поражения органов мишеней в виде повышения центрального аортального давления и увеличения жесткости сосудистой стенки. На фоне лечения исследуемыми антигипертензивными препаратами получены данные, свидетельствующие о возможности регресса сосудистого ремоделирования. Монотерапия и телмисартаном и бисопрололом является эффективной в достижении целевых уровней артериального давления, а так же в нормализации показателей ЦАД и СРПВ, оказывая тем самым кардиопротекторное действие.

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 16.12.2014

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенко С.Ю. Скорость распространения пульсовой волны у больных с гипертонической болезнью: взаимосвязь с некоторыми факторами риска // Забайкальский медицинский журнал. — 2011. — специальный выпуск. — С. 43-44.
- Крюков Н.Н., Габерман О.Е. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад // Кардиология Приволжского федерального округа:

возможности и перспективы: Материалы III съезда кардиологов Приволжского федерального округа. — Самара, 2010. — С. 269-270.

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечнососудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — №3. — С. 4-8.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЮМИНОЛ- И ЛЮЦИГЕНИН-ЗАВИСИМОЙ
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ***Нина Васильевна Боякова¹, Юрий Семенович Винник¹, Геннадий Николаевич Филькин¹,
Сергей Михайлович Селин², Елена Олеговна Петрова¹**(¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Винник, кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. — к.м.н., доц. Р.А. Зуков; ²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, гл. врач — к.м.н. А.А. Модестов)*

Резюме. Изучены особенности продукции первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК) нейтрофильными гранулоцитами больных раком желудка (РЖ). В период до хирургического лечения снижены показатели люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) относительно контрольных величин. На 1-сутки после операции наблюдается активация кислород-продуцирующей системы нейтрофилов, связанной с этапом образования первичных АФК, в то же время, сохраняется недостаточность каскада биохимических реакций, обеспечивающих образование вторичных АФК. Нейтрофилы крови больных РЖ на 7-е сутки после оперативного лечения характеризуются стабилизацией механизмов, регулирующих базовый уровень продукции АФК, однако наблюдается выраженная активация метаболических реакций, направленных на продукцию вторичных АФК при стимуляции клеток опсонизированным зимозаном.

Ключевые слова: нейтрофилы, хемилюминесценция, рак желудка, активные формы кислорода.

**INDICATORS DYNAMICS LUMINOL-DEPENDENT AND LUCIGENIN-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE OF
NEUTROPHILS IN BLOOD AT PATIENTS WITH STOMACH CANCER AFTER SURGICAL TREATMENT***Nina Vasilyevna Boyakova¹, Yury Semenovich Vinnik¹, Gennady Nikolaevich Filkin¹,
Sergey Mikhaylovich Selin², Elena Olegovna Petrova¹**(Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; ²Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Russia)*

Summary. Features of production of primary and secondary active forms of oxygen (AFO) by neutrophilic granulocytes of patients with stomach cancer (SC) were studied. During the period to surgical treatment parameters of luminol-dependent and lyutsiginin-dependent chemiluminescence (CL) are decreased relative to reference quantity. For first 24 hours after surgical operation activation of oxygen producing system of neutrophils connected with a stage of primary AFO formation is observed, at the same time, insufficiency of the biochemical reactions cascade providing secondary AFO formation remains. Neutrophils of patients blood with SC for the 7th days after surgical treatment are characterized by stabilization of the mechanisms regulating a basic level of AFO production, however the evident activation of the metabolic reactions directed on production of secondary AFO at stimulation of cages by opsonized zymosan is observed.

Key words: neutrophils chemiluminescence, stomach cancer, active forms of oxygen.

Нейтрофильные гранулоциты характеризуются уникальными адаптационными возможностями, широко реализующимися в норме и на фоне развития патологических процессов [1,4]. Следует отметить, что нейтрофильные гранулоциты не только обладают бактерицидной активностью, но и наряду с другими иммунокомпетентными клетками играют важную роль в противоопухолевом надзоре.

Имеются сведения об изменении функционально-метаболических характеристик нейтрофилов при развитии опухоли. Однако влияние опухоли на функциональную активность нейтрофилов может быть разнонаправленным. Изменения зависят от типа, локализации и стадии онкологического процесса [2,3].

Согласно современным представлениям, киллинговый механизм нейтрофилов опосредован активацией кислородного метаболизма при разных стимулирующих воздействиях, а непосредственными медиаторами цитотоксичности выступают активные метаболиты кислорода, генерируемые в системе НАДФН-зависимых оксидаз, миелопероксидазы, а также окислительного метаболизма арахидоновой кислоты [7,9].

Первичным метаболитом АФК является супероксидный анион, количество которого в ходе ХЛ анализа определяется в присутствии люцигенина в реакционной среде. К вторичным продуктам относятся перекись водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород, вступающие в реакцию с люминолом [5,6]. Изучение параметров люминол- и люцигенин-зависи-

мой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов периферической крови позволяет выявить механизмы формирования дисбаланса продукции АФК, которые, как известно, играют важную роль в реализации эффекторного потенциала клеток [8,10]. Параллельное использование двух индукторов хемилюминесценции позволяет выявить звено кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, на уровне которого происходит сбой продукции активных кислородных радикалов.

Цель исследования: изучение особенностей продукции первичных и вторичных АФК нейтрофильными гранулоцитами больных РЖ до операции и в динамике после хирургического лечения.

Материалы и методы

На базе отделения абдоминальной хирургии Красноярского краевого клинического онкологического диспансера обследованы 32 больных резектабельным РЖ ($T_{2-3}N_{0-1}M_0$) в возрастном диапазоне 40-55 лет, диагноз верифицирован морфологически. В группах наблюдения на 1-е и 7-е сутки после хирургического лечения — по 28 пациентов с РЖ. Контрольную группу составили 62 здоровых донора.

Исследование проводилось в полном соответствии с «Хельсинской декларацией», под наблюдением локального этического комитета. Все участники исследования подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в нём.

Таблица 3
Люминол- и люцигенин-зависимая ХЛ нейтрофилов периферической крови больных РЖ на 7-е сутки после операции (Me; C₂₅-C₂₅)

Показатели	Здоровые доноры (n=62)		Больные РЖ (n=28)	
	Люминол-зависимая реакция 1	Люцигенин-зависимая реакция 2	Люминол-зависимая реакция 3	Люцигенин-зависимая реакция 4
Спонтанная хемилюминесценция				
T max (сек.)	505,50 208,50 — 1502,50	1989,00 1624,00 — 2440,00	656,00 656,00 — 1216,00	869,00 400,00 — 1374,00 p ₂ <0,05
I max (о.е. *10 ³)	6,67 3,04 — 18,70	1,22 0,79 — 8,99	1,41 0,41 — 14,22 p ₁ <0,05	0,435 0,315 — 03,60 p ₂ <0,05
S ₁ (о.е. *10 ⁵)	2,06 1,23 — 4,60	0,57 0,36 — 1,93	0,48 0,14 — 6,03	0,16 0,11 — 1,18
Индукцированная зимозаном хемилюминесценция				
T max (сек.)	1270,00 862,00 — 1779,00	1799,00 719,00 — 2525,00	1059,00 422,00 — 1657,00	959,00 315,00 — 1668,00 p ₂ <0,01
I max (о.е. *10 ³)	10,54 4,98 — 41,70	1,94 1,10 — 6,53	12,53 0,91 — 55,96	1,43 0,43 — 3,50
S ₂ (о.е. *10 ⁵)	3,78 1,53 — 9,40	0,78 0,53 — 3,21	7,52 0,40 — 35,60	0,59 0,12 — 1,71
S ₂ /S ₁	1,87 1,52 — 3,00	1,65 1,05 — 1,75	3,63 1,50 — 5,46 p ₁ <0,01	1,215 0,94 — 1,94 p ₂ <0,01

Примечание: то же, что для табл. 1

казателем в период до хирургического лечения (p<0,05).

Исследования показателей ХЛ ответа нейтрофилов крови на 7-е сутки после хирургического лечения установили, что по-прежнему наблюдаются ускоренное время выхода на максимум и низкая интенсивность свечения клеток при спонтанной люцигенин-зависимой реакции, а также снижен индекс активации ХЛ по сравнению с величинами здоровых доноров. Кроме того, отмечается низкий уровень спонтанной интенсивности продукции вторичных АФК нейтрофилами периферической крови, о чем свидетельствуют данные люминол-зависимой ХЛ реакции (табл. 3).

Необходимо отметить, что на 7-е сутки после хирургического лечения у больных РЖ увеличивается величина индекса активации люминол-зависимого ХЛ ответа клеток, как относительно показателя в период до хирургического лечения, так и по сравнению со значениями в группе контроля (p<0,05).

Параллельное использование двух индукторов ХЛ — люминола и люцигенина позволяет оценить относительное соотношение уровней продукции первичных и вторичных высокоэнергетических оксидантов нейтрофильными гранулоцитами периферической крови.

Так, в период до операции у больных РЖ соотношение общего количества первичных и вторичных АФК при спонтанной ХЛ реакции составляет 1:4 при стимулированной ХЛ реакции — 1:2, в то время как у здоровых доноров эти величины составляют 1:3 и 1:5, соответственно. Следовательно, соотношение 1:2 является недостаточным для развития полноценного цитопатогенного эффекта нейтрофилами, и является отражением опухолевой иммуносупрессии.

На 1-е сутки после операции соотношение общего количества первичных и вторичных АФК при спонтанной ХЛ составляет 1:8, при стимулированной ХЛ — 1:2,

что свидетельствует о значительной активации внутриклеточной кислород-производящей системы, связанной с этапом образования первичных высокоэнергетических кислородных метаболитов и сохраняющейся недостаточностью каскада образования вторичных АФК.

На 7 сутки после операции соотношение общего количества первичных и вторичных АФК при спонтанной ХЛ составляет 1:3, при стимулированной ХЛ — 1:12. В данный период у больных РЖ нейтрофилы периферической крови характеризуются нормализацией механизмов, регулирующих базовый уровень продукции АФК, однако наблюдается выраженная активация метаболитических реакций, направленных на продукцию вторичных АФК при стимуляции клеток опсонизированным зимозаном.

Адекватное соотношение продукции первичных и вторичных высокоэнергетических оксидантов нейтрофилами определяет развитие полноценного системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде, направленного на утилизацию и репарацию поврежденных собственных тканей, а также на ограничение экспансии патогенных микроорганизмов и условно-патогенной микрофлоры. Следует отметить, что чрезмерная активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов может способствовать вторичной альтерации тканей. В свою очередь, недостаточная продукция АФК нейтрофилами сопряжена с неспособностью данной клеточной популяции противостоять возросшей антигенной нагрузке, что может стать причиной инфекционных послеоперационных осложнений.

Таким образом, проведенные исследования выявили особенности кислородного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных РЖ. Анализ параметров люминол- и люцигенин-зависимой ХЛ наглядно демонстрирует дисбаланс продукции первичных и вторичных АФК, что приводит к нарушению реализации эффекторного потенциала нейтрофилов крови больных РЖ.

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: 16.11.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. — М.: Изд-во РАМН, 2009. — 208 с.
2. Куртасова Л.М., Семенов Э.В., Зуков Р.А., Шкапова Е.А. Изменение количества и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови у больных раком мочевого пузыря // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — Т. 90, №6. — С. 48-52.

3. Куртасова Л.М., Шкапова Е.А., Зуков Р.А. Изменение функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови у больных почечно-клеточным раком в динамике заболевания // Вестник РАМН. — 2014. — №11-12. — С. 104-110.
4. Пинегин Б.В., Маянский А.Н. Нейтрофилы: структура и функции // Иммунология. — 2007. — №6. — С. 374-382.
5. Плескова С.Н., Михеева Э.Р. Модуляция кислородзависимой

дей пиков, зарегистрированных при длинах волн I_x и I_{210} , приведены в таблице 2.

Количественное определение омепразола и домперидона проводили, сравнивая площади пиков исследуемых веществ и стандартных образцов. Расчеты выполняли с использованием программного обеспечения «МультиХром — обработка данных», верс. 1.52j. Результаты количественного определения лекарственных веществ в исследуемой комбинированной лекарственной форме представлены в таблице 3.

Из представленных в табл. 3 данных видно, что относительная ошибка определения по разработанной методике для омепразола составила 1,14%, для домперидона — 1,03%.

Таким образом, нами разработана методика качественного и количественного определения индивидуальных веществ в комбинированной лекарственной форме

«Омез-Д» с использованием отечественного микроколонного жидкостного хроматографа «Милихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 05.12.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР. — Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
2. Регистр лекарственных средств России. — 19 изд., перераб., испр. и доп. — М.: РЛС-МЕДИА, 2010. — 1368 с.
3. Нормативный документ 42-14267-06. Капсулы «Омез-Д». — М., 2005. — 27 с.
4. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Высокоэффективная

жидкостная хроматография в анализе таблеток «Пикамилон» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 119. №4. — С. 69-71.

5. Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А., Алферова Л.Н. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 119. № 5. — С. 40-42.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the USSR. — Vol. 1. Common methods of analysis. — 11th. ed. — Moscow: Meditsina, 1987. — 336 p. (in Russian)
2. Register of medicines of Russia. — 19 ed., Rev., Rev. and add. — Moscow: RLS-MEDIA 2010. — 1368 p. (in Russian)
3. Normative document 42-14267-06. Capsuls “Omez-D” — Moscow, 2005. — 27 p. (in Russian)
4. Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A. High performance liquid

chromatography analysis of the tablets “Picamilon” // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). — 2013. — Vol. 119 (4). — P. 69-71. (in Russian)

5. Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A., Alferova L.N. High performance liquid chromatography analysis of the combined combination of cinnarizine and psychotropic drugs // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). — 2013. — Vol. 119 (5). — P. 40-42. (in Russian)

Информация об авторах: Иноземцев Павел Олегович — аспирант кафедры, Илларионова Елена Анатольевна — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru.

Information About the Authors: Inozemtcev Pavel Olegovich — graduate student of the department, Illarionova Elena Anatolievna — PhD, professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st, 1, ISMU, department of pharmaceutical and toxicological chemistry, tel. (3952) 243447, e-mail: illelena@rambler.ru.

© ФАТЕНКОВ О.В., ДЗЮБАЙЛО А.В., КУЗЬМИНА Т.М., РУБАНЕНКО О.А. — 2015
УДК 616.24-008.46:613.84

ВЗГЛЯД ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ НА ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ И ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

Олег Вениаминович Фатенков, Анна Владимировна Дзюбайло,
Татьяна Михайловна Кузьмина, Олеся Анатольевна Рубаненко

(Самарский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. Г.П. Котельников,
кафедра кафедрой факультетской терапии, зав. — д.м.н., доц. О.В. Фатенков)

Резюме. С целью оценки формирования и эффективности лечения никотиновой зависимости у курильщиков с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) в условиях первичного звена, на базе городской поликлиники №13 обследовано 236 пациентов курящих и не курящих, с диагнозом ХОБЛ. В качестве монотерапии ХОБЛ был предложен селективный М-холиноблокатор тиатропия бромид пролонгированного действия. В качестве никотинзаместительной терапии (НЗТ) использовался препарат «Никоретте». В ходе проведенного лечения получены следующие результаты: уменьшилась выраженность клинических симптомов ХОБЛ (кашель, количество и характер мокроты, одышка), увеличились скоростные показатели функции внешнего дыхания: произошел прирост $ОФВ_1$ — 10-15%, прирост ПСВ — 5-8%. После лечения степень никотиновой зависимости изменилась следующим образом: исчезла у 17,1%, уменьшилась у 68,4%, без изменений у 7,9%, увеличилась у 2,6%, не было и нет у 3,9%. Развитие никотиновой зависимости оказалось прямо пропорционально стажу курения. Возрастной интервал формирования никотиновой зависимости у женщин больше чем у мужчин: никотиновая зависимость у женщин формируется в интервале 18-45 лет, у мужчин 21-27 лет. Оценка валидности признака «никотиновая зависимость» показала, что у мужчин имеется меньшая предрасположенность к формированию зависимости.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, никотиновая зависимость, никотинзаместительная терапия.

Показатели ФВД у исследуемых пациентов до и после лечения (M±σ)

Показатели ФВД	Не курящие мужчины (n=38)	Курящие мужчины (n=41)	Курящие небеременные женщины (n=42)	Некурящие небеременные женщины (n=30)	P
ЖЕЛ, л	3,30±0,96	3,32±1,02	3,20±0,84	3,16±0,85	<0,05
	3,63±0,98	3,67±1,04	3,49±0,90	3,43±0,90	<0,05
ОФВ1, л/с	1,92±0,83	1,96±0,84	1,80±0,80	1,81±0,78	<0,05
	2,26±0,94	2,31±0,96	2,09±0,90	2,08±0,88	<0,05
ОФВ1/ЖЕЛ % должной	56,3±0,12	57,3±0,12	54,2±0,12	55,2±0,12	<0,05
	60,2±0,12	61,2±0,12	58,3±0,12	59,3±0,11	<0,05
ПСВ, л/с	3,43±0,91	3,41±0,97	3,12±0,97	2,96±0,88	<0,05
	3,97±1,05	3,97±1,08	3,46±0,96	3,34±0,85	<0,05
Rfo, kPa/L/s	0,33±0,09	0,34±0,10	0,34±0,09	0,34±0,10	<0,05
	0,29±0,09	0,28±0,09	0,29±0,09	0,30±0,10	<0,05

Таблица 3

тов мужчин составил — 32,1±4,4; у женщин — 11,9±3,8.

У курильщиков мужчин стаж курения составил 21,4±5,4 года. У курильщиц женщин — составил 11,9±4,7 года.

В результате проведенных исследований нами установлено, что развитие никотиновой зависимости прямо пропорционально непрерывному стажу курения (табл. 1).

При этом возрастной интервал формирования никотиновой зависимости у женщин больше, чем у мужчин. Так, с вероятностью 81% никотиновая зависимость у женщин формируется в интервале 18-45 лет, в то время как, у мужчин с вероятностью 83% — в интервале 21-27 лет (табл. 2).

При этом валидность признака у мужчин в пять раз меньше, чем у женщин, что может

Таблица 4

Степень никотиновой зависимости у курящих мужчин и женщин, %

Степень никотиновой зависимости	Пол		Вся выборка
	Мужской	Женский	
Нет	9,7	0,0	4,9
0-2 (очень слабая степень)	14,6	38	26,7
3-4 (слабая степень)	22	21,5	21,7
5 (средняя степень)	9,8	7,1	8,4
6-7 (высокая степень)	21,9	19	20,5
8-10 (очень высокая степень)	22	14,4	18
Вся выборка	100,0	100,0	100,0

авт., разработанную НИИ пульмонологии РФ для программы лечения табачной зависимости. Проводилась оценка степени никотиновой зависимости, рассчитывался индекс курильщика.

В качестве терапии были предложены пациентам селективный М-холиноблокатор титотропия бромид и препарат никотинзаместительная терапия (НЗТ) — «Никоретте» в виде жевательной резинки и ингалятора, содержащие 2 и 4 мг никотина.

Эффективность лечения оценивалась с помощью тестов Фагерстрема: оценка степени никотиновой зависимости, оценка степени мотивации бросить курить, оценка мотивации к курению и компьютерной спирографии с определением вязкостного дыхательного сопротивления.

Результаты нашего исследования анализировались с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Значения показателей представлены в виде среднего (M) ± стандартного отклонения (σ). Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка гауссовскому (нормальному) закону распределения. Закон распределения определялся при помощи критериев нормальности Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса, одновыборочного теста нормальности W Шапиро — Уилко. Переменные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, подвергались анализу с использованием дескриптивного, корреляционного (Спирмена), дисперсионного, факторного и дискриминантного анализов [16].

Результаты и обсуждение

Средний индекс курильщика у исследуемых пациен-

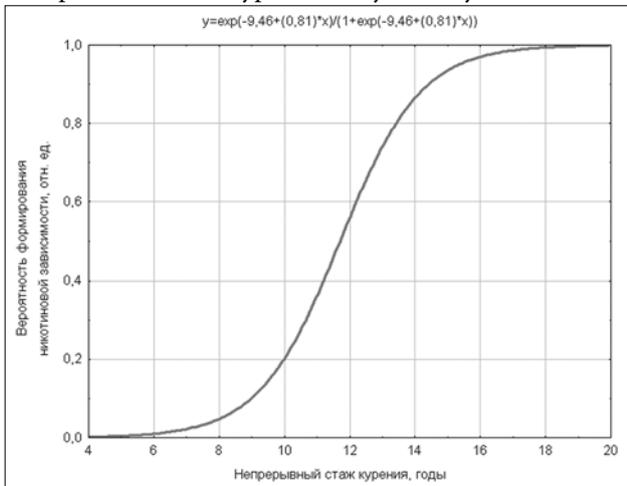


Рис. 1. Вероятность увеличения степени никотиновой зависимости от непрерывного стажа курения

свидетельствовать о меньшей предрасположенности мужчин к формированию никотиновой зависимости.

Вместе с тем, следует отметить, что у мужчин чаще формируется никотиновая зависимость высоких степеней (четвёртая и выше) по сравнению с женщинами.

На рис. 1 представлены результаты исследования взаимосвязи непрерывного стажа курения со степенью никотиновой зависимости. Эта зависимость нелинейна и с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2 = 12,2, p=0,0005$) описывается следующим логит-регрессионным уравнением (метод оценивания Квази-Ньютоновский):

$$ВНЗ = \frac{e^{-9,46+0,81СК}}{1 + e^{-9,46+0,81СК}}$$

где: ВНЗ — вероятность формирования никотиновой независимости (относительные единицы), СК — непрерывный стаж курения (годы), e — основание натурального логарифма. Как следует из полученной модели в среднем вероятность увеличения степени никотиновой зависимости с увеличением стажа непрерывного курения увеличивается в интервале $0 \leq p \leq 100$. Эта вероятность резко нарастает в интервале 9-14 лет.

Проведен анализ динамики показателей ФВД, включая вязкостное дыхательное сопротивление (табл. 3).

Проведён анализ динамики степени никотиновой зависимости в результате лечения у курящих мужчин и женщин до и после лечения (табл. 4, 5).

Следует отметить, что у мужчин чаще формируется никотиновая зависимость высоких степеней (четвёртая и выше) по сравнению с женщинами (табл. 4).

Таким образом, развитие никотиновой зависимости прямо пропорционально стажу курения. Возрастной интервал формирования никотиновой зависимости у женщин больше чем у мужчин: никотиновая зависимость у женщин формируется в интервале 18-45 лет, у мужчин 21-27 лет. Оценка валидности признака «никотиновая зависимость» показала, что у мужчин имеется меньшая предрасположенность к формированию никотиновой за-

ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н.; Кузьмина Татьяна Михайловна — ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н.; Рубаненко Олеся Анатольевна — ассистент кафедры факультетской терапии, к.м.н., e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com.

Information About the Authors: Fatenkov Oleg Veniaminovich — Head of Faculty Therapy, MD, PhD, DSc, Associate Professor, 443099, Russia, Samara, Чараяевская str., 89, tel. (846) 2767806; Dzyubaylo Anna Vladimirovna — assistant of faculty therapy, MD, PhD; Tatyana Kuzmina — assistant of faculty therapy, MD, PhD; Rubanenko Olesya A. — Lecturer, Department of Faculty Therapy, MD, PhD, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com.

© ДОРОФИЕНКО Н.Н., АНДРИЕВСКАЯ И.А., ИШУТИНА Н.А. — 2015
УДК 618.38:611-018.74:576.38.358]578.825.12

ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Николай Николаевич Дорофиев, Ирина Анатольевна Андриевская, Наталия Александровна Ишутина (Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, Благовещенск, директор — член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.П. Колосов, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, зав. — акад. РАН, д.м.н., проф. М.Т. Луценко)

Резюме. С целью изучения влияния провоспалительных цитокинов на состояние эндотелия сосудов пуповины проведено исследование 45 образцов периферической крови беременных в III триместре гестации и 45 образцов пуповин, полученных от рожениц с реактивацией цитомегаловирусной инфекции (титр антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600). Установлено, что реактивация цитомегаловирусной инфекции в III триместре гестации приводит к усиленному выбросу в периферическую кровь беременных провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий сосудов пуповины. При этом отмечается увеличение концентрации TNFα в 2,7 раза ($p<0,001$), IL-1 в 3,2 раза ($p<0,001$), INFγ в 2,4 раза ($p<0,001$). В эндотелии сосудов пуповины наблюдаются воспалительные изменения, которые проявляются набуханием клеток эндотелия, появлением и увеличением шероховатости их оболочек; расширением межэндотелиальных щелей, образованием микроразрывов в стенках сосудов; отеком подэндотелиального слоя и изменением взаимоотношений между эндотелиоцитами и базальной мембраной; десквамацией эндотелиоцитов в просвет сосудов, умеренной инфильтрацией лейкоцитами. Выявленные изменения в сосудах пуповины при ЦМВИ могут являться одним из факторов нарушения кровотока между матерью и плодом, а, следовательно, могут быть причиной развития внутриутробной гипоксии.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, провоспалительные цитокины, эндотелий сосудов пуповины.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND ENDOTHELIAL UMBILICAL VESSELS IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

N.N. Dorofenko, I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina
(Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Russia)

Summary. To study the effect of proinflammatory cytokines on endothelial umbilical vessels there have been investigated 45 samples of peripheral blood of pregnant women in the III trimester of gestation and 45 samples of umbilical cords obtained from women with reactivation of cytomegalovirus infection (titer of IgG antibodies to cytomegalovirus 1: 1600). Found that reactivation of cytomegalovirus infection in the III trimester of gestation leads to enhanced release of proinflammatory cytokines in the peripheral blood of pregnant women, that have a damaging effect on the endothelium of blood vessels of the umbilical cord. At the same time there is an increase in the concentration of TNFα 2,7 times ($p<0,001$), IL-1 — 3,2 times ($p<0,001$), INFγ — 2,4 times ($p<0,001$). In the vascular endothelium of the umbilical cord are observed inflammatory changes that are manifested by swelling of endothelial cells, the appearance and increase in the roughness of their shells; extension of interendothelial slits form of microscopic blood vessels in the walls; edema of subendothelial layer and change in the relationship between endothelial cells and the basement membrane; desquamation of endothelial cells in the vascular lumen, moderate leukocyte infiltration. Identified changes in the vessels of the umbilical cord with CMV infection may be one of the factors of impaired blood flow between mother and fetus, and therefore can be the cause of fetal hypoxia.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, proinflammatory cytokines, vascular endothelium of the umbilical cord

На протяжении последних десятилетий взгляд на роль эндотелия существенно изменился. Действительно, ранее эндотелий рассматривался лишь как слой клеток, осуществляющий барьерную функцию с избирательной проницаемостью между кровотоком и сосудистой стенкой. На сегодняшний день эндотелий признан важнейшим органом, играющим ключевую роль в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса и его структуры. Клетки эндотелия синтезируют и секретируют огромный спектр биологически активных веществ, которые являются мощными вазоконстрикторами, вазодилататорами, участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, пролиферации и ремоделирования сосудистой стенки, что в свою очередь значительно влияет на прогрессирование различного рода заболеваний [2].

В последнее время большое внимание уделяется теории эндотелиальной дисфункции, как части системной воспалительной реакции [8]. Показано, что развитие осложнений гестационного периода сопровождается повышением функциональной активности, моноцитов, лимфоцитов, повышенным выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов. Эти изменения иммунологических процессов могут приводить к повреждению белков клеточных мембран и являться потенциальными посредниками эндотелиальной дисфункции [9, 10, 13].

Одним из методов косвенной оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с дисфункцией эндотелия. К таким факторам относятся TNFα и IL-1 [3]. Анализ современной

3. Zaynulina M.S. Markers of endothelial dysfunction in the diagnosis of abruptio placentae // Regionarnoe krovoobraschenie. — 2004. — Vol. 3. — P. 33-38. (in Russian)

4. Ivanova L.A., Mozgovaya E.V., Zubzhitskaya L.B. The role of cytokines in the mechanism of endothelial dysfunction in preeclampsia // Regionarnoe krovoobraschenie. — 2003. — Vol. 2. — P. 16-21. (in Russian)

5. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. Lipid profile and status of the vascular endothelium of the umbilical cord of newborns from mothers with cytomegalovirus infection // Bulletin' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. — 2014. — № 4. — P. 38-40. (in Russian)

6. Pavlov O.V., Sel'kov S.A., Selyutin A.V., Anan'eva V.V. Secretion of tumor necrosis factor α and interleukin 1 placental macrophages in vitro at different pregnancy outcomes // Bulletin' eksperimental'noy biologii i meditsiny. — 1999. — Vol. 128, № 7. — P. 97-100. (in Russian)

7. Posiseeva L.V. Immune mechanisms of preeclampsia. — Ivanovo, 2008. — 272 p. (in Russian)

8. Sidorova I.S., Galinova I.L. Endothelial dysfunction in the development of preeclampsia // Voprosy ginekologii, akusherstva i

perinatologii. — 2006. — № 1(5). — P. 75-81. (in Russian)

9. Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. Cytokine circulation systemic immune response in pregnant women with herpes viral infection // Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. — 2009. — № 2. — P. 42-44. (in Russian)

10. Khlipunova D.A., Panova I.A., Kudpyashova A.V., Popova I.G. Expression of intercellular adhesion molecules and endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders // Mat' i dinya v Kuzbasse. — 2014. — № 2(57). — P. 123-126. (in Russian)

11. Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdantseva G.A., Chereshev V.A. Assessment of cytokine profile in physiologic and pathologic pregnancy flowing // Tsitokiny i vospalenie. — 2007. — Vol. 6, № 1. — P. 3-8. (in Russian)

12. Shestopalov A.V., Miroshnichenko Yu.A., Pymashevskiy A.N., Potapova M.V., Dobaeva N.M. Levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-6, IL-8) in women with physiological pregnancy, cesarean delivery // Austrian Journal Technical and Natural Sciences. — 2014. — № 1-2. — C. 73-78. (in Russian)

13. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Fickl H. Systemic inflammatory indices in preeclampsia and eclampsia // Obstet. Gynaec. — 2001. — Vol. 21(6). — P. 563-569.

Информация об авторах: Дорифиенко Николай Николаевич — старший научный сотрудник, к.м.н., 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, ФГБНУ «ДНЦ ФПД», лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, тел./факс (4162) 525957, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru; Андриевская Ирина Анатольевна — ведущий научный сотрудник, д.б.н., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; Ишутина Наталия Александровна — старший научный сотрудник, д.м.н., e-mail: ishutina-na@mail.ru.

Information About of Authors: Nikolai N. Dorofienko — Senior Researcher, MD, PhD, 675000, Russia, Blagoveshchensk, Kalinina str., 22, tel./fax (4162) 525957, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru; Irina A. Andrievskaya — Leading Researcher, PhD, Sc.D., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; Nataliya A. Ishutina — Senior Researcher, MD, PhD, Sc.D., e-mail: ishutina-na@mail.ru.

© ЛЕУШИНА Е.А., ЧИЧЕРИНА Е.Н. — 2015
УДК 616.12-008.331.1:616.33-036-07

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖЕЛУДКА

Елена Александровна Леушина, Елена Николаевна Чичерина
(Кировская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.В. Шешунов, кафедра внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Е.Н. Чичерина)

Резюме. В данной статье изучено влияние моторно-эвакуаторных нарушений желудка на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией. Обследовано 90 пациентов, средний возраст $44,5 \pm 1,2$ года. Проведен сбор анамнеза, антропометрическое исследование, фиброгастроуденоскопия и ультразвуковое исследование желудка, измерение артериального давления, оценка качества жизни у данных пациентов. Установлено, что наличие коморбидной патологии, достоверно снижает качество жизни таких пациентов по суммарным показателям физического и психического здоровья.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, моторно-эвакуаторные нарушения, качество жизни, коморбидность.

FEATURES OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COMBINATION OF HYPERTENSION AND MOTOR-EVACUATION DISORDERS OF THE STOMACH

E.A. Leushina, E.N. Chicherina
(Kirov State Medical Academy, Russia)

Summary. This paper studied the effect of motor-evacuation disorders of the stomach on the quality of life of patients with hypertension. 90 patients with mean age 44.5 ± 1.2 years have been examined. There have been conducted the collection of medical history, anthropometric study, fibrogastroduodenoscopy and ultrasonography of the stomach, blood pressure measurement, evaluation of the quality of life in these patients. It has been established that the presence of comorbid disease significantly reduces the quality of life in these patients according to the total indices of physical and mental health.

Key words: hypertension, motor-evacuation disorders, quality of life, comorbidity.

Артериальная гипертензия (АГ) — самостоятельное, хронически протекающее заболевание, выражающееся в

стойком повышении артериального давления [2, 4, 5, 9]. Около 40% взрослого населения Российской Федерации имеют высокие величины артериального давления. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 39,5%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла до 77,9%.

Принимают гипотензивные препараты 59,4% больных АГ, из них эффективно лечится 21,5% пациентов [8].

В 2011 г. болезни желудочно-кишечного тракта стали причиной смерти у 92 тыс. человек [3, 5, 6]. Сочетание моторно-эвакуаторных нарушений желудка с АГ достигает 40% [4]. Важная роль в данной коморбидной патологии отводится нервному перенапряжению и стрессовым воздействиям, которые сопровождаются тревожностью, мнительностью, возбудимостью, ипо-

хондрической настроенностью, что ведет к изменению качества жизни данных пациентов [4, 10].

Понятие «качество жизни» все чаще используется, как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, качество жизни определяется как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества (с учетом культуры и систем ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства [7]. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению продолжительности госпитализаций, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений [1, 11-15].

Цель: изучить влияние моторно-эвакуаторных нарушений желудка на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, на базе Клиники Кировской государственной медицинской академии, было обследовано 90 пациентов с моторно-эвакуаторными нарушениями желудка в сочетании с АГ. Группа сравнения 20 человек без АГ. Средний возраст в группах составил $44,5 \pm 1,2$ и $41,5 \pm 1,8$ года ($p < 0,05$). Группы сопоставимы по полу, основным клиническим и демографическим характеристикам.

Перед началом исследования было получено разрешение Локального Этического комитета (протокол № 12-08 от 02.05.2012 г.) на проведение данной работы. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинской декларации прав пациента.

Всем участникам исследования был проведен сбор анамнеза, антропометрическое исследование, моторно-эвакуаторные нарушения желудка устанавливались при помощи фиброгастроуденоскопии (аппарат GIF OLYMPUS, Япония 2007) и ультразвукового исследования желудка по методике Тумрнер (аппарат Honda 2000, Япония 2003) [12], артериальное давление измерялось стандартной манжетой и фиксировалось в фазы I и V тонов Короткова соответственно. Верификация АГ проводилась на основании национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Оценку качества жизни у обследованных пациентов проводили с использованием опросника общего типа Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), разработанным J.E. Ware с соавт. в 1988 г. [11]. Опрос проводился методом интервью. Ответы оценивали в баллах от 0 до 100. Соблюдены требования Хельсинской декларации прав человека.

Критериями исключения служили отказ пациента от участия в исследовании, наличие сопутствующей патологии (онкологическое заболевание, психические расстройства).

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Оценку различий между выборками проводили с использованием критериев хи-квадрат и Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ Biostat 2009 и STATISTICA 10 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных у обследуемых позволил установить факторы риска развития пато-

логии желудка и АГ в основной и контрольной группах выявлены: курение в 50% и 67% случаев соответственно ($p=0,2$), употребление алкоголя — 45% и 77,7% ($p=0,005$), постоянный прием аспирина, для улучшения реологии крови — 90% в основной группе ($p=0,0001$). Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям имели 87% и 50% пациентов соответственно ($p=0,008$), по патологии желудочно-кишечного тракта — 25% и 50% пациентов ($p=0,049$).

Целевой уровень «офисного» АД ($<130/80$ мм рт.ст.) зафиксирован благодаря эффективно подобранной схеме гипотензивной терапии у всех пациентов первой группы.

Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка по результатам фиброгастроуденоскопии были представлены грыжей пищеводного отверстия диафрагмы в 17,5%, а на ультразвуковом исследовании желудка в 15% случаев ($p=0,763$), дуоденогастральным рефлюксом в 12,5% и в 17,5% случаев соответственно ($p=0,533$), в 37,5% — гастроэзофагеальным рефлюксом в обоих случаях ($p=1,000$), недостаточность кардии выявлялась в 80% и 37,5% ($p=0,0009$) случаев соответственно.

На основании антропометрического исследования выявлено, что повышенная масса тела обнаружена в 50% случаев в обеих группах, а ожирение I степени — 30% и 25% ($p=0,788$), II степени — 17% и 25% ($p=0,760$) и III степени у 3% только в первой группе ($p=1,000$).

Суммарный показатель физического здоровья в группе пациентов без АГ составил $48,5 \pm 1,2$; в группе пациентов с сочетанием АГ и моторно-эвакуаторными нарушениями желудка — $36,4 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

Суммарный показатель психического здоровья в группе пациентов без АГ составил $42,5 \pm 1,2$; в группе пациентов с сочетанием АГ и моторно-эвакуаторными нарушениями желудка — $33,3 \pm 0,6$ ($p < 0,05$).

Данные изменения можно объяснить коморбидностью заболеваний, каждое из которых усугубляет течение другого, что требует дополнительного приема препаратов, которые не всегда положительно влияют на течение и исход патологий. Значимую роль играет повышенная масса тела, нарушение моторики и генетическая предрасположенность к данным заболеваниям. Совокупность всех вышеперечисленных факторов ведет к снижению показателей физического и психического здоровья пациентов и влияет на качество жизни в целом.

Таким образом, полученные данные говорят, что употребление алкоголя, аспирина и отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой системе и желудочно-кишечному тракту являются достоверно значимыми факторами риска, которые ухудшают течение обеих патологий. Наличие коморбидных заболеваний достоверно снижает качество жизни по суммарным показателям физического и психического здоровья у пациентов с АГ. Это говорит о необходимости учета данных факторов врачами-клиницистами при проведении профилактической работы с пациентами, страдающими моторно-эвакуаторной дисфункцией желудка, в сочетании с АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 28.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Часть 2. // Лечащий врач. — 2013. — №8. — С. 78-82.
2. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. / Под ред. S.

Mendis, P. Puska, B. Norrving — Женева, 2013. — 155 с.
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Взаимодействие гастроэнтеролога и психиатра при ведении пациентов с функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта

чатной плате, что позволяет фиксировать межэлектродное расстояние, уменьшить случайный разброс регистрируемых данных и стандартизовать условия регистрации сигнала. Конструкция измерительного электрода позволяет измерять электрический потенциал в одной области (диаметр 5 мм) на поверхности и в теле поджелудочной железы, соединение электродов с измерителем потенциалов «ИП ИНГГ-16/USB» выполнено экранированным двухжильным микроаксиальным кабелем.

Ключевые слова: поджелудочная железа, экспериментальный панкреонекроз, диагностика.

TECHNOLOGY OF SYNCHRONIC REGISTRATION OF PANCREAS SIGNAL IN NORM AND DAMAGE IN EXPERIMENTAL PANCREATONECROSIS

I.N. Zligostev¹, A.V. Trubacheva², V.V. Anishchenko², V.T. Dolgikh³, A.V. Savluk¹
(Institute of Petroleum Geology and Geophysics named after Trofimuk A.A. SB RAS;
²Novosibirsk State Medical University; ³Omsk State Medical University, Russia)

Summary. Based on the analysis of the results of data obtained in the course of experiments with 22 laboratory animals (mini pigs) we have developed and produced a set of measuring electrodes arranged on a flexible printed board, which allows one to estimate interelectrode spacing, reduce random spread of registered data and normalize the conditions of the signal registration. A design of the measuring electrode permits electrical potential to be measured over one area (5 mm in diameter) on the surface and in the body of pancreas. The connection between the measuring electrode and an «IP INGG-16/USB» potential meter is made by a double-conductor shielded microcoaxial cable.

Key words: pancreas, experimental pancreatonecrosis, diagnostics.

Острый панкреатит — эволюционирующий во времени процесс с закономерной сменой периодов и фаз заболевания, развитием ряда осложнений, а в тяжелых случаях — с летальным исходом [3, 4]. Эти осложнения определяют особенности течения заболевания, диктуют в каждом конкретном случае выбор определенной диагностической и прогностической тактики [5]. Несмотря на достижения диагностики, анестезиологии, хирургии и реаниматологии, летальность при распространенных деструктивных его формах в течение многих лет держится на уровне 40-60%. В этой связи представляется целесообразным попытаться в эксперименте по изменению параметров ее биоэлектрической активности установить факт осложнения острого панкреатита панкреонекрозом. Исследование электрической активности поджелудочной железы в условиях развивающегося панкреонекроза является приоритетным. Коллектив авторов занимается изучением этой проблемы с 2008 года.

На первом этапе были изучены особенности электрической активности поджелудочной железы в условиях нормы в острых и хронических экспериментах. Установлены изменения электрической активности поджелудочной железы при экспериментальном панкреонекрозе. Оценены возможности метода для исследования функционального состояния железы в норме и в условиях гибели ее клеток, а также возможная перспектива использования метода в медицине для ранней диагностики площади развивающегося некроза поджелудочной железы [1, 2, 6].

Цель исследования — разработать методику измерения и регистрации электрических сигналов поджелудочной железы в эксперименте на лабораторных животных в эксперименте.

Материалы и методы

В рамках данной работы нами выполнено 22 эксперимента по регистрации сигналов поджелудочной железы в норме и в условиях развивающегося экспериментального панкреонекроза. Исследование проводили на лабораторных животных (мини-свиньях) под внутривенным пропофоловым наркозом на спонтанном дыхании с соблюдением правил Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Гонконг, 1989), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755). Исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 42 от 15 марта 2012 года). Под общим обезболиванием на спонтанном дыхании устанавливали электродную систему из 5-6 электродов (в

зависимости от размеров железы). Электроды подшивали к поджелудочной железе для исключения смещения электродов во время регистрации сигнала.

В пяти экспериментах осуществляли регистрацию сигналов в норме (при отсутствии поражения поджелудочной железы). Общее время регистрации составило 30 часов. Экспериментальный панкреонекроз моделировали введением в ткань железы трипсина в дозе 20 мг/кг массы животного.

До повреждения регистрировали исходный сигнал в течение 30-40 минут в каждом эксперименте. После повреждения сигнал в каждом эксперименте регистрировали в течение 6-7 часов, общее время регистрации после повреждения составило 96 часов.

На основании ранее полученных данных, нами разработан и создан 16-канальный программно-аппаратный комплекс для синхронного измерения и регистрации электрических сигналов поджелудочной железы «ИП ИНГГ-16/USB», на котором и осуществляется регистрация сигнала.

Общий вид комплекса приведен на рис. 1.

Комплекс предназначен для синхронного измерения и регистрации разности потенциалов между парами точек органа пациента. Измерительная часть комплекса состоит из входного коммутатора, который даёт возможность произвольного подключения измерительных электродов к входам шестнадцатиканального дифференциального цифрового вольтметра с высоким входным сопротивлением (выбор интересующих областей обследуемого органа в зависимости от поставленной задачи), нормирующих усилителей с переменным коэффициентом усиления, аналого/цифровых преобразователей, центрального процессора и системы сопряжения с персональным компьютером. Частота дискретизации цифрового вольтметра составляет 1000 Гц, что позволяет достоверно исследовать электрические сигналы с ча-

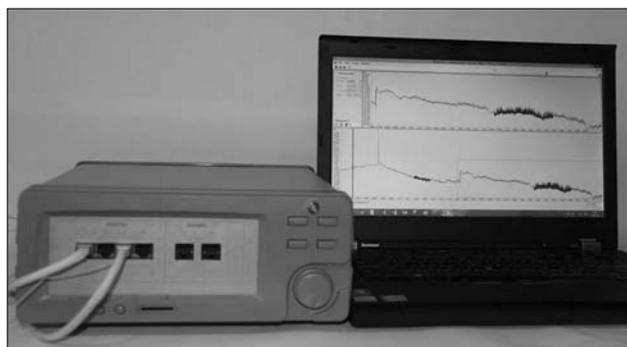


Рис. 1. Общий вид комплекса «ИП ИНГГ-16/USB».

**ПРИМЕНЕНИЕ МИЛИАЦИЛА И КВЧ-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН
НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Александр Викторович Студеникин, Ольга Борисовна Нузова, Александр Абрамович Стадников
(Оренбургский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.М. Боев,
кафедра факультетской хирургии, зав. — д.м.н., доц. Д.Б. Демин, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
зав. — д.б.н., проф. А.А. Стадников)

Резюме. Изучена эффективность сочетанного применения милиацила и КВЧ-терапии в лечении гнойных ран на фоне аллоксанового диабета у 24 крыс. В I контрольной группе у 24 крыс лечение ран не проводилось, у 24 крыс II контрольной группы использовали милиацил, у 24 крыс III контрольной группы применяли КВЧ-терапию. На основании клинических, гистологических исследований выявлено, что процесс заживления ран протекает наиболее благоприятно при применении милиацила и КВЧ-терапии.

Ключевые слова: милиацил, КВЧ-терапия, аллоксановый диабет, гнойные раны, *S. aureus*, антилактоферриновая активность.

**APPLICATION OF MILIACILE AND EHF-THERAPY IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS
ON THE BACKGROUND OF ALLOXAN DIABETES IN RATS**

A.V. Studenikin, O.B. Nuzova, A.A. Stadnikov
(Orenburg State Medical University, Russia)

Summary. The efficacy of combined use of Miliacile and EHF-therapy in the treatment of purulent wounds on the background of alloxan diabetes has been studied in 24 rats. In the rats of control group I (24 rats) the wounds were not treated. The wounds in 24 rats of control group II were treated with Miliacile. The rats in control group III (24 rats) were treated by applying the EHF-therapy. On the basis of clinical and histological studies it was found that the healing process proceeds more favorably when applying Miliacile and EHF-therapy.

Key words: Miliacile, EHF-therapy, alloxan diabetes, purulent wounds, *S. aureus*, antilactoferrine activity.

В числе самых распространенных эндокринных заболеваний сахарный диабет рассматривается как заболевание, имеющее стремительный рост. Лечение хирургических заболеваний, возникающих на фоне сахарного диабета, считается сложной и трудно решаемой проблемой в хирургии [1, 12]. Одной из причин неблагоприятного течения инфекционных заболеваний считается инфицирование возбудителем, способным секретировать биологически активные вещества, инактивирующие защитные механизмы хозяина и оцениваемые, как факторы бактериальной персистенции [3, 8]. Антилактоферриновая активность микроорганизмов является фактором персистенции бактерий, способствующим выживанию в организме хозяина [4].

Успех лечения больных с гнойной хирургической инфекции во многом зависит от местного лечения [6, 5, 9, 2, 14, 15]. Остается важным поиск новых методов и средств местного лечения, обладающих разнонаправленным действием [11]. Этим требованиям отвечает разработанный в Оренбургской государственной медицинской академии профессором Б.Г. Нузовым и профессором Л.Е. Олифсоном препарат милиацил (просяное масло). Благоприятные результаты использования милиацила обусловлены его составными частями, являющимися биокатализаторами, ускоряющими обменные процессы в тканях [13, 10].

Сегодня широкое применение в клинической практике получили физические методы воздействия, в том числе и КВЧ-терапия. Однако изучение эффективности сочетанного применения милиацила и КВЧ-терапии в комплексном лечении гнойных ран на фоне диабета не проводилось.

Цель исследования: определить клиническую эффективность местного применения милиацила и КВЧ-терапии в лечении гнойных ран на фоне аллоксанового диабета в экспериментальных условиях.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 96 белых беспородных крысах-самцах с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспери-

ментальных животных» согласно приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г., Федеральному закону РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г., «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей» (Страсбург, 1985).

У подопытных животных после суточного голодания был вызван аллоксановый диабет путем введения подкожно крысам 5% раствора аллоксана. Диабет возник через 2 суток после введения указанного раствора. С 6-х суток после возникновения диабета с целью его компенсации ежедневно в течение всего периода проведения эксперимента вводился подкожно раствор протамин-цинк-инсулина в дозе 4 ЕД крысам.

У крыс через 30 дней после получения аллоксанового диабета моделировали гнойно-воспалительный процесс задних конечностей. Подопытным крысам после удаления волосяного покрова и обработки кожи настойкой йода и спиртом в стерильных условиях внутримышечно в область бедра вводился 1 мл взвеси суточной культуры стафилококка (2 млрд. микробных тел) и 0,25 мл 25% раствора сульфата магния. 48 животным инфицирование производили введением *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА⁺) и 48 животных — микробным штаммом стафилококка без аналогичной активности (АЛФА⁻). В работе использованы музейные микробы, полученные в Институте клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Сульфат магния применен в связи с тем, что помимо микроорганизмов, в образовании гнойного очага большое значение имеет наличие некробиотических тканей [7]. После получения экспериментальной модели гнойно-воспалительного очага производилась его хирургическая обработка в объеме, обеспечивающем удаление нежизнеспособных тканей. Оперативное вмешательство проводилось под общей анестезией. Далее у крыс основной группы в местном лечении ран использовали КВЧ-терапию, затем на рану наносилось 0,3 мл милиацила, накладывалась марлевая повязка. В I контрольной группе исследован характер течения гнойно-воспалительного процесса без лечебной коррекции. Во II контрольной группе лечение гнойно-воспалительного очага осуществля-

лось милиацилом, в III контрольной группе применяли КВЧ-терапию. В каждой группе взято по 24 крысы (12 инфицированных *S. aureus* АЛФА+ и 12 крыс — *S. aureus* АЛФА-).

В процессе исследования проведены клинические наблюдения за животными, выполнены морфологические исследования тканей из края раны на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день лечения после забоя крыс.

Местное течение патологического процесса было оценено по клиническим признакам — сроком очищения гнойных ран от гнойно-некротического содержимого, сроком появления грануляций, краевой эпителизации и заживления. Полученные объекты изучены на светооптическом уровне.

Полученные данные были обработаны с помощью программы «Statistica» v. 6.1 (StatSoft, USA, 1999). Проводилась проверка данных на соответствие нормальному закону распределения. Проверка нормальности распределений выполнялась визуально по графикам на вероятностной бумаге и наблюдающийся большой разброс точек говорит о том, что данные не соответствуют нормальному закону. Поэтому данные, полученные в результате исследования, анализировались с применением непараметрических методов статистики. Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путём подсчёта медианы и интерквартильного интервала. Для сравнительной характеристики независимых выборок в работе был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на 96 крысах, представлены в таблице 1. Данные таблицы свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного применения милиацила и КВЧ-терапии в лечении гнойно-воспалительного процесса у крыс. Медиана сроков заживления гнойных ран на фоне аллоксанового диабета у крыс основной группы, леченных местно милиацилом и КВЧ-терапией составила 12 дней с интерквартильным интервалом [11; 12], что меньше аналогичных показателей 13[12; 15] тех животных, у которых использовали только милиацил и у крыс, которым применяли КВЧ-терапию и лечение которым не проводилось (не заживали к 28 суткам).

Приведенные в таблице 1 данные также свидетельствуют о том, что у крыс основной группы медиана сроков заживления гнойных ран равна 12 дней с интерквартильным интервалом [11; 12], инфицированных *S. aureus* АЛФА+ и для *S. aureus* АЛФА- аналогичные показатели составили 11[11; 12]. Статистической значимости различий в сроках заживления не выявлено ($p>0,05$), что не отмечено в контрольных группах. Это

Результаты лечения гнойных ран крыс в зависимости от характера местного воздействия и свойств стафилококков

Группы крыс	Стафилококк	Медиана, интерквартильный размах. Сроки (в днях)			
		Очищение ран	Появление грануляций	Начало эпителизации	Заживление
Первая контрольная группа (без лечения)	АЛФА+	11 [11; 12]* * (n=9)	10 [9; 11]* * (n=9)	15,5 [15; 16]* *** (n=6)	На 28 сутки не происходило заживления ран (n=6)
	АЛФА-	9[9; 10]* (n=9)	8[8; 9]* (n=9)	14[13; 14]* (n=9)	
Вторая контрольная группа (милиацил)	АЛФА+	6[5; 6]* (n=12)	5[5; 6]* (n=12)	8[7; 8]* (n=9)	13 [12; 15]*
	АЛФА-	5[5; 6]* (n=12)	5[5; 6]* (n=12)	8[7; 8]* (n=12)	
Третья контрольная группа (КВЧ-терапия)	АЛФА+	9[8; 9]**** (n=9)	8[8; 9]** (n=9)	12[12; 13]** (n=9)	На 28 сутки не происходило заживления ран (n=6)
	АЛФА-	8[8; 9]* (n=9)	7[6; 7]* (n=12)	9[9; 10]* (n=9)	
Основная группа (милиацил и КВЧ-терапия)	АЛФА+	4[3; 4] (n=12)	4[3; 4] (n=12)	6[6; 7] (n=12)	12[11; 12]†
	АЛФА-	4[3,5; 4] (n=12)	4[3; 4] (n=12)	6[5; 6] (n=12)	

Примечания:

* — статистическая значимость различий показателей от таковых основной серии ($p<0,001$);

** — статистическая значимость различий показателей от таковых основной серии ($p<0,01$);

*** — статистическая значимость различий показателей от таковых основной серии ($p<0,05$);

* — статистическая значимость различий показателей в зависимости от штамма стафилококка ($p<0,001$);

** — статистическая значимость различий показателей в зависимости от штамма стафилококка ($p<0,01$);

*** — различий показателей в зависимости от штамма стафилококка ($p<0,05$).

обусловлено значительным противовоспалительным и стимулирующим репаративную регенерацию тканей действием милиацила и КВЧ-терапии.

Данные клинических исследований полностью коррелировали с результатами, полученными при морфологическом исследовании. Гистологический анализ исследованных объектов у крыс I контрольной группы, которые не подвергались лечебной коррекции, выявил, что морфологические изменения в раневой области укладывались в картину общеизвестного течения раневого процесса (альтерация тканевых структур, экссудация, пролиферация малодифференцированных клеток).

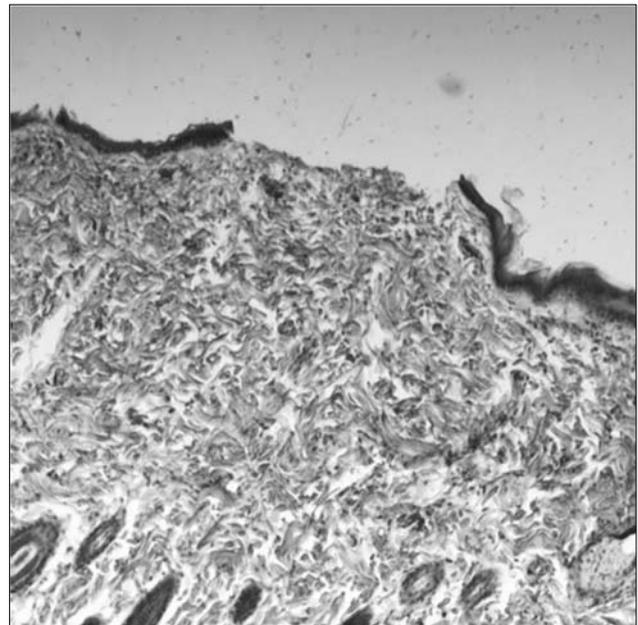


Рис. 1. Область раневого дефекта через 7дней лечения у крыс III контрольной группы. Фиксация: 10% раствор нейтрального формалина. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: об.10, ок.8.

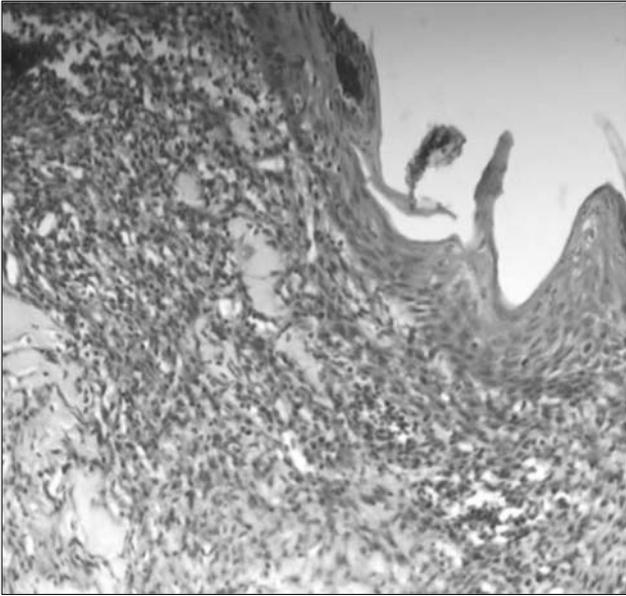


Рис. 2. Эпителизация раневого дефекта через 7 дней лечения у крыс основной группы. Фиксация: 10% раствор нейтрального формалина. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.: об.10, ок.20.

В воспалительном экссудате преобладали нейтрофильные гранулоциты. Эпителиальные структуры в раневой области находились в состоянии деструкции, некробиоза без формирования пограничных «пиогенных мембран».

Экспериментальный гнойный процесс, вызванный золотистым стафилококком с антилактоферриновой активностью, носил более затяжной характер и характеризовался появлением значительных участков некротизированных тканей кожи и прилежащих мышц, наличием большого числа гранулоцитов, находящихся в состоянии дегенерации и цитолиза, по сравнению с раневым процессом крыс, вызванных золотистым стафилококком без антилактоферриновой активности.

На 7 день лечения гнойных ран милацилом у крыс II контрольной группы отмечалась значительная пролиферация эпидермиса. Очаги альтерации были небольших размеров или отсутствовали. В очагах продуктивного воспаления обнаруживалось усиленное созревание фибробластов и волокнистых структур. Новообразование малодифференцированной грануляционной соединительной ткани приводило к мобилизации камбиальных элементов адвентициальных клеток, миоэпителиальных клеток желез кожи, базальных эпителиоцитов покровного эпителия, малодифференцированных клеток волосных фолликулов. К 14 дню раны подопытных животных заживали. В заживших ранах

была выражена типичная рубцовая ткань, представленная волокнистыми структурами, зрелыми клетками соединительной ткани — фиброцитами. Через 7 дней в области раневых дефектов крыс у крыс III контрольной группы выявлялась грануляционная ткань в разной степени созревания, на поверхности дефектов сохранялись некротические массы. Под некрозом в дерме отмечалась обильная воспалительная инфильтрация. Волокнистая ткань дермы сохранялась в виде небольших участков (рис. 1). Через 14 дней лечения в области раневых дефектов выявлялась грануляционная ткань, в толще которой имелись участки с различной степенью регенерации. В поверхностных отделах наблюдались очаги альтерации с эозинофильной инфильтрацией вокруг них. Через 21 день лечения ран наблюдалась значительная атрофия эпидермиса. В толще грануляционной ткани определялись лимфогистиоцитарные инфильтраты. Через 28 дней лечения в тканях краев раны обнаруживались разной величины некрозы. В глубоких отделах дермы выявлялась формирующаяся грануляционная ткань в разной степени созревания.

Сравнительные изучения тканевых структур гнойных ран в различных условиях воздействия показало большую лечебную эффективность сочетанного использования милацила и КВЧ-терапии. В этих случаях усиливались лейкоцитарные и макрофагальные реакции, ускорялось купирование воспалительного процесса и отделение некротических масс. При использовании милацила и КВЧ-терапии возникали более благоприятные условия для последующей дифференцировки грануляционной ткани (рис. 2) и продолжающегося васкулогенеза. Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение о высокой эффективности сочетанного местного применения в лечении гнойных ран на фоне аллоксанового диабета милацила и КВЧ-терапии. Заживление гнойных ран у крыс основной группы были меньше по сравнению со II контрольной группой в 1,2 раза. У животных I и III контрольных групп раны не заживали к 28 суткам.

Таким образом, на основе структурно-функционального анализа биоптатов гнойных ран установлен феномен потенцирования противовоспалительного и регенераторного эффекта милацила и КВЧ-терапии.

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: 30.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блатун Л.А., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С. и др. Рациональная системная антибактериальная терапия у больных сахарным диабетом и инфекционными процессами // Сахарный диабет и хирургические инфекции: материалы Международного научно-практического конгресса, посвященного 40-летию отдела ран и раневых инфекций Института хирургии им. А.В. Вишневского. — М., 2013. — С. 24-25.
2. Бордуновский В.Н., Тертышник С.С., Еремин И.В. Вакуумная терапия ран // Сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию Южно-Уральской железной дороги и 60-летию Челябинской медицинской академии. — Челябинск, 2004. — С. 349-353.
3. Бухарин О.В., Курлаев П.П., Чернов О.Л. Прогнозирование течения постинфекционных абсцессов с использованием математической модели // Хирургия. — 1999. — №7. — С. 46-48.
4. Вальшешева И.В. Антилактоферриновая активность микроорганизмов: автореф. дис.... канд. мед. наук — Оренбург, 2005. — 24с.
5. Егоров В.А. Организационно-экономические исследования по обоснованию создания и внедрения в медицинскую практику новых отечественных фитопрепаратов антимикробного действия. — М., 2001. — 562 с.
6. Епифанов М.В., Юсупов Ю.Н., Данилин В.Н. Программированное орошение и дренирование в лечении больных с местной гнойной инфекцией мягких тканей. // Вестник хирургии. — 2000. — № 1. — С. 57-59.
7. Жадинский Н.В., Кондратенко Г.П., Руденко А.А. К механизму возникновения постинфекционных абсцессов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1989. — № 1. — С. 80-83.
8. Курлаев П.П. Роль факторов бактериальной персистенции в патогенезе, прогнозирование и обоснование выбора лечения больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей: автореф. дис... д-ра мед. наук. — Оренбург, 2001. — 35 с.
9. Лохвицкий С.В. Хирургия гнойной раны стопы //

Хирургия. — 2001. — №3. — С. 34-35.

10. Нuzов Б.Г. Комплексное лечение гнойных ран с использованием ненасыщенных жирных кислот и растительных стероидов (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 43с.

11. Нuzов Б.Г., Стадников А.А., Нuzова О.Б. Оптимизация репаративной регенерации тканей. — М.: Медицина, 2012. — 200 с.

12. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения // Российский медицинский журнал. — 2013. — № 5. — С. 3-10.

13. Олифсон Л.Е., Осадчая Н.Д., Нuzов Б.Г. Состав экстракта из просной мучели // Пищевая промышленность. — 1989. — № 11. — С. 26-27.

14. Conley J. Biofilm formation by group A streptococci: is there a relationship with treatment failure? // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol 41, N 9. — P. 4043-4048.

15. Koseoglu H. Ultrastructural stages of biofilm development of Escherichia coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation // Urology. — 2006. — Vol. 68, N 5. — P. 942-946.

REFERENCES

1. Blatun L.A., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., et al. Rational systematic antibacterial therapy in patients with diabetes mellitus and surgical processes // Diabetes Mellitus and Surgical Infections: materials of the International scientific-practical congress devoted to the 40th anniversary of the Department of Wounds and Wound Infections of the Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky. — Moscow, 2013. — P. 24-25. (in Russian)

2. Bordunovskij V.N., Tertyshnik C.C., Yeregin I.V. Vacuum therapy of wounds // Collection of scientific-practical works devoted to the 70th anniversary of the South-Urals Railways and the 60th anniversary of the Chelyabinsk Medical Academy. — Chelyabinsk, 2004. — P. 349-353. (in Russian)

3. Bukharin O.V., Kurlaev P.P., Chernov O.L. Prognostication of the course of post-infectious abscesses by means of mathematical modeling // Khirurgiya. — 1999. — № 7. — P. 46-48. (in Russian)

4. Valysheva I.V. Antilactoferrin activity of microorganisms: Thesis PhD. — Orenburg, 2005. — 24 p. (in Russian)

5. Yegorov V.A. Organizational and economic studies to substantiate the creation and practical introduction of new, home-produced, antimicrobial phyto-preparations. — Moscow, 2001. — 562 p. (in Russian)

6. Yepifanov M.V., Yusupov Yu.N., Danilin V.N. Programmed irrigation and drainage use in the treatment of patients with local purulent infection of soft tissues. // Vestnik Khirurgii. — 2000. — № 1. — P.57-59. (in Russian)

7. Zhadinsky N.V., Kondratenko G.P., Rudenko A.A. On the mechanism of post-injection abscesses occurrence // Zhurnal

mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. — 1989. — P. 80-83. (in Russian)

8. Kurlaev P.P. The role of factors of bacterial persistence in pathogenesis, prediction and substantiation of treatment choice of patients with purulent — inflammatory diseases of soft tissues: Thesis DSc. — Orenburg, 2001. — 35 p. (in Russian)

9. Lokhvitsky S.V. Surgery of purulent wounds on feet // Khirurgiya. — 2001. — №3. — P. 34-35. (in Russian).

10. Nuzov B.G. Complex treatment of purulent wounds applying unsaturated fatty acids and vegetable steroids (experimental-clinical study): Thesis DSc. — Moscow, 1991. — 43 p. (in Russian).

11. Nuzov B.G., Stadnikov A.A., Nuzova O.B. Optimization of reparative tissues regeneration — Moscow: Meditsina, 2012. — 200 p. (in Russian)

12. Obolensky V.N. Chronic wounds: survey of modern treatment methods // Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. — 2013. — № 5. — P. 3-10. (in Russian)

13. Olifson L.E., Osadchaya N.D., Nuzov B.G. Composition of millet waste meal // Pishcheyaya promyshlennost'. — 1989. — № 11. — P. 26-27. (in Russian)

14. Conley J. Biofilm formation by group A streptococci: is there a relationship with treatment failure? // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41, N 9. — P. 4043-4048.

15. Koseoglu H. Ultrastructural stages of biofilm development of Escherichia coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation // Urology. — 2006. — Vol. 68, N 5. — P. 942-946.

Информация об авторах: Студеникин Александр Викторович — аспирант кафедры факультетской хирургии, e-mail: stydenikin18@rambler.ru; Нuzова Ольга Борисовна — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, e-mail: nuzova_27@mail.ru; Стадников Александр Абрамович — д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, e-mail: k_histology@orgma.ru, тел. (3532) 772275.

Information About the Authors: Studenikin Alexander Viktorovich — postgraduate student at the Department of Faculty Surgery, e-mail: stydenikin18@rambler.ru; Nuzova Olga Borisovna — MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Surgery, e-mail: nuzova_27@mail.ru; Stadnikov Alexander Abramovich — MD, PhD, DSc, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, e-mail: k_histology@orgma.ru, (3532) 772275.

© ТЫЖИГИРОВА В.В. — 2015
УДК 615.281.8-073.585

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТАБЛЕТОК РИМАНТАДИНА

Валентина Викторовна Тыжигирова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Разработана методика определения римантадина в среде растворения фотометрическим методом. Проведенные валидационные исследования показывают ее пригодность для оценки качества таблеток римантадина по тесту «Растворение».

Ключевые слова: римантадин, тест «Растворение», фотометрическое определение, валидация.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF DISSOLUTION PROCEDURE FOR RIMANTADINE TABLETS

V.V. Tyzhigirova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The method of determination of rimantadine in the dissolution medium by the photometric method has been developed. The performed validation studies indicate its adaptability for assessing the quality of rimantadine tablets by “dissolution” test.

Key words: rimantadine, dissolution test, photometric determination, validation.

Для твердых дозированных лекарственных форм (таблетки, капсулы, драже) тест «Растворение» является одним из важнейших критериев качества. Данное испытание позволяет моделировать высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы (ЛФ) в желудочно-кишечном тракте и в первом приближении характеризовать биологическую доступность лекарственного препарата (ЛП).

При проведении испытания создают условия высвобождения активного вещества из ЛФ, максимально приближенные к таковым в желудочно-кишечном тракте. В качестве среды растворения используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и буферные растворы с рН 6,8-7,6. В некоторых случаях допускается применение воды очищенной, а также водных растворов с добавлением ферментов (пепсин, панкреатин), поверхностно-активных веществ (натрия додецилсульфат, твин-80) или органических растворителей. Объем среды растворения обычно составляет 900 мл, но не может быть менее 500 мл, температура среды растворения поддерживается на уровне $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$. Определение проводится в аппарате «Вращающаяся корзинка», «Лопастная мешалка» или «Проточная ячейка» [5].

Важным моментом является выбор аналитического метода для количественного определения высвободившегося активного вещества в среду растворения. Такой метод должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью и точностью [6].

В соответствии с нормативной документацией (НД), регламентирующей качество ЛП Ремантадин таблетки 50 мг, определение растворения проводят на 6 произвольно выбранных таблетках. В течение 45 минут из каждой таблетки в раствор должно перейти не менее 75% римантадина относительно его заявленного содержания [3]. Количество римантадина, перешедшего в раствор, определяют аргентометрическим методом Фольгарда. Метод основан на титровании хлорид-ионов, образующихся при диссоциации римантадина в водном растворе.

Методика определения римантадина в среде растворения обладает невысокой чувствительностью, поэтому титрование проводят в микроварианте с использованием разбавленных стандартных растворов, что затрудняет фиксирование точки конца титрования. Метрологическая оценка методики на модельных смесях показала, что она отягощена систематической ошибкой (табл.1). Источником систематической ошибки является различие в произведениях растворимости осадков серебра хлорида и серебра тиоцианата ($IP_{AgCl} = 1,78 \cdot 10^{-10}$, $IP_{AgSCN} = 1,00 \cdot 10^{-12}$). Осадок серебра хлорида более растворим, чем осадок серебра тиоцианата. Поэтому при титровании раствором аммония тиоцианата осадок серебра хлорида частично растворится, что приводит к систематической ошибке, занижающей результаты анализа.

Цель нашего исследования заключалась в разработке новой методики количественного определения римантадина в среде растворения, отличающейся высокой чувствительностью и точностью.

Материалы и методы

В работе использовали субстанцию римантадина, ЛП Ремантадин таблетки 50 мг производства АО Олайнфарм (Латвия) и ОАО Биохимик (Россия), удовлетворяющие требованиям НД [3, 7]. Титрованные растворы серебра нитрата, аммония тиоцианата, индикатор и реактивы готовили и стандартизовали в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи [1]. Для разработки методики использовали фотометрический метод в видимой области спектра. Оптическую плотность растворов регистрировали на спектрофотометре СФ-26 и фотоколориметре КФК-2. Величину рН буферных растворов измеряли с помощью универсального иономера ЭВ-74. Определение теста «Растворение» проводили по унифицированной методике [5] на приборе «Вращающаяся корзинка» фирмы Erweka (Германия).

Валидность разработанной методики устанавливали в соответствии с требованиями ОФС «Валидация аналитических методик» [4].

Результаты и обсуждение

Римантадин по химическому строению представляет собой производное насыщенного углеводорода адамантана и не поглощает УФ-излучение. Поэтому исследования проводили в видимой области спектра после переведения римантадина в окрашенное соединение. В качестве цветореагента был выбран кислотный краситель бромтимоловый синий, образующий с римантадином комплексное соединение интенсивно желтого цвета. Спектр поглощения окрашенного продукта имеет максимум при длине волны 412 ± 2 нм. Были подобраны оптимальные условия образования и экстрагирования окрашенного продукта: рН буферного раствора 7,2; соотношение объемов водной и органической фаз 1:2; время экстрагирования 2 мин; однократная экстракция 10 мл хлороформа. Вспомогательные вещества таблеток (лактоза, крахмал картофельный, стеариновая кислота, поливинилпирролидон) не взаимодействуют с бромтимоловым синим и не мешают определению.

Проведенные исследования позволили разработать методику определения римантадина в среде растворения. В сосуд аппарата «Вращающаяся корзинка» помещают 900 мл воды очищенной и доводят температуру растворителя до $37,0 \pm 0,5 ^\circ\text{C}$. В корзинку аппарата помещают одну таблетку, содержащую 50 мг римантадина. Опускают корзинку в среду растворения (вода очищенная) и включают мотор, вращающий корзинку со скоростью 100 об/мин. Через 45 мин после начала испытания отбирают 10 мл раствора и фильтруют через плотный бумажный фильтр, отбрасывая первую порцию фильтрата.

1 мл фильтрата переносят в делительную воронку, прибавляют 3 мл буферного раствора с рН=7,2, 1 мл 0,04% раствора бромтимолового синего, 10 мл хлороформа и экстрагируют в течение 2 минут. Хлороформное извлечение отделяют и фотометрируют на приборе КФК-2 при 400 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно хлороформа. Параллельно проводят испытание с 1 мл раствора рабочего стандартного образца (PCO) римантадина с содержанием 50 мкг/мл.

Оценку пригодности разработанной методики для аналитических целей проводили посредством процедуры валидации по таким параметрам, как линейность, правильность, повторяемость (сходимость) результатов анализа, специфичность, аналитическая область методики [4].

Линейность методики определяли на модельных смесях с точным содержанием римантадина от 25 до 65 мкг/мл. Как видно из рис.1, разработанная методика отвечает требованиям линейности. В выбранном интервале концентрации наблюдается прямопропорцио-

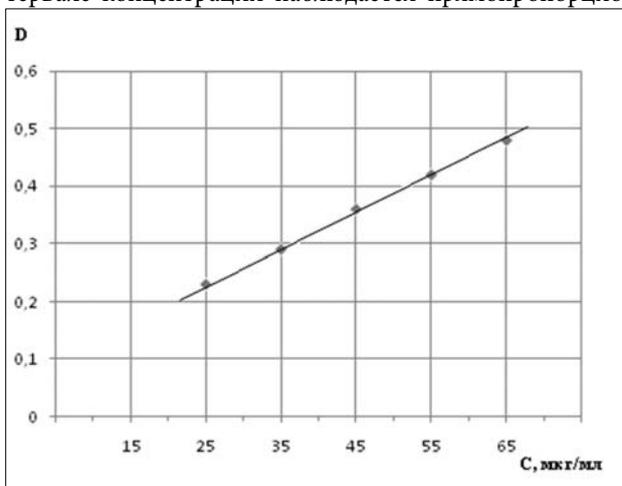


Рис. 1. Зависимость оптической плотности окрашенного комплекса от содержания римантадина в пробе.

Таблица 1

Результаты валидации аргентометрической и фотометрической методик

Параметры валидации	Критерии приемлемости	Результаты валидации	
		Аргентометрия	Фотометрия
Правильность	Доверительный интервал среднего результата, включающий истинное значение (100%)	83,99 ± 4,53	100,5 ± 1,59
Сходимость	Коэффициент вариации RSD ≤ 2,0%	6,85%	2,0%
Специфичность	Способность методики определять содержание активного вещества в присутствии сопутствующих компонентов	Специфична	Специфична
Линейность	Коэффициент корреляции $r \geq 0,99$	$r = 0,996$	$r = 0,990$
Аналитическая область	50-120% от ожидаемой концентрации вещества в среде растворения	0,7-1,7 мг/мл	25-65 мкг/мл

нальная зависимость между оптической плотностью и содержанием римантадина в пробе.

Для определения правильности и сходимости методики строили трехуровневый эксперимент по 3

Таблица 2

Результаты определения теста «Растворение» в таблетках римантадина

Наименование ЛП	Высвобождение римантадина из таблеток, %	
	Определено аргентометрическим методом (НД)	Определено фотометрическим методом
Таблетки Ремантадин 50 мг (АО Олайнфарм)	88,05	92,32
	89,63	95,34
	80,62	92,78
	91,20	92,55
	88,05	94,77
Таблетки Ремантадин 50 мг (ОАО Биохимик)	89,63	95,57
	80,19	91,86
	83,34	89,30
	75,48	81,88
	82,35	91,86
	83,34	84,43
	78,62	87,68

опыта на каждом уровне в диапазоне 50- 120% от ожидаемой концентрации римантадина в среде растворения. Полученные данные подвергали статистической обработке в соответствии с требованиями ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний» [2]. Параллельно проводили валидацию методики аргентометрического титрования римантадина в среде растворения, изложенной в НД [3, 7]. Результаты валидации обеих методик представлены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея РФ. — XII изд. — М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — Ч.1. — 704 с.
2. Государственная Фармакопея СССР. Общие методы анализа / Минздрав СССР. — XI изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып.1. — 336 с.
3. НД-7274-05. Ремантадин таблетки 50 мг.
4. ОФС 42-0113-09. Валидация аналитических методик.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the RF. — XII ed. — Moscow: Publishing house "Scientific Centre of Medical

Как видно из таблицы 1, обе методики специфичны (вспомогательные вещества таблеток не мешают определению), линейны, коэффициент корреляции не ниже допустимого значения 0,99. Фотометрическая методика является правильной, так как значение, принимаемое за истинное (100%), лежит внутри доверительного интервала среднего результата. Напротив, в аргентометрической методике истинное значение находится за пределами доверительного интервала. Следовательно, она не является правильной, так как отягощена систематической ошибкой. Методика отличается и худшей сходимостью результатов анализа, о чем свидетельствует высокий коэффициент вариации (6,85%). Аналитическая область фотометрической методики исчисляется в мкг, а аргентометрической — в мг. Следовательно, фотометрическая методика является более чувствительной.

При испытании методик на серийных образцах таблеток римантадина двух производителей были получены результаты, представленные в табл. 2.

Как видно из таблицы 2, результаты анализа аргентометрическим методом получаются заниженными как в таблетках АО Олайнфарм, так и в таблетках ОАО Биохимик. Это объясняется влиянием систематической ошибки, выявленной нами при валидации методики.

Полученные результаты также показывают, что таблетки отличаются по скорости растворения. Из таблеток первого производителя АО Олайнфарм высвобождается за 45 минут большее количество римантадина, чем из таблеток второго производителя ОАО Биохимик. Это обусловлено влиянием вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток ОАО Биохимик. Помимо лактозы, крахмала и стеариновой кислоты, в состав таблеточной массы входит поливинилпирролидон, который выполняет роль пролонгатора и замедляет скорость высвобождения римантадина из таблеток.

Таким образом, процедура валидации показала, что аргентометрическая методика не отражает истинное содержание римантадина в среде растворения. Разработанная фотометрическая методика является более чувствительной и правильной, следовательно, пригодной для аналитических целей. Она может быть рекомендована для оценки качества таблеток римантадина по тесту «Растворение».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования, готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.01.2015 г.

5. ОФС 42-0003-04. Растворение.

6. Пантелеева Н.М., Илларионова Е.А. Определение теста «Растворение» таблеток ломефлоксацина спектрофотометрическим методом с использованием внешнего образца сравнения калия хромата // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — Т. 87. №4. — С. 49-51.

7. ФСП 42-0048626305. Ремантадин таблетки 50 мг.

analysis / USSR Ministry of Health. — XI ed. — M.: Medicine, 1987. — Vol. 1. — 336 p. (in Russian).
3. ND-7274-05. Rimantadine, tablets 50 mg. (in Russian).
4. OFS 42-0113-09. Validation of analytical methods. (in Russian).
5. OFS 42-0003-04. Dissolution. (in Russian).

6. Panteleeva N.M., Illarionova E.A. Definition of the test dissolution of tablets of lomefloxacin by spectrophotometric method with use of the external sample of comparison of potassium chromate // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). — 2009. — Vol. 87 (4). — P. 49-51. (in Russian).
7. FSP 42-0048626305. Rimantadine tablets 50 mg. (in Russian).

Информация об авторах: Тыжигирова Валентина Викторовна — к.ф.н., доцент, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел.: (3952) 24-34-47; e-mail: olga.mormoeva@mail.ru.

Information About the Authors: Tyzhigirova Valentina Viktorovna — PhD, assistant professor, Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, ISMU, department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, tel. (3952) 243447; e-mail: olga.mormoeva@mail.ru.

© ПОПОВА Е.К., АРХИПОВА Н.С., ТОМСКИЙ М.И. — 2015
УДК 616.12-008.331.1-053.9(571.56)

ЧАСТОТА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Елена Капитоновна Попова^{1,2}, Наталия Спартакевна Архипова¹, Михаил Иннокентьевич Томский¹
(¹Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, директор — д.м.н. М.И. Томский, лаборатория медико-социальных исследований и изучения функционального резерва человека, зав. — к.м.н. Н.П. Матвеева; ²Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова, ректор — д.п.н., проф., член-корр. РАО Е.И. Михайлова, кафедра пропедевтической и факультетской терапии с курсом эндокринологии и ЛФК, зав. — к.м.н., доц. Л.А. Сыдыкова)

Резюме. Целью исследования явилось изучение этнических различий по частоте артериальной гипертонии (АГ) у 505 больных гериатрического возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ИБС, проживающих в условиях Крайнего Севера. Выявлено, что в группе лиц с ИБС отмечались более высокие уровни систолического и диастолического артериального давления, а также преобладала более тяжелая форма АГ III степени в сравнении с контрольной группой, независимо от этнической принадлежности ($p < 0,001$). Обнаружены этнические различия по частоте АГ в зависимости от возраста: в группе больных некоренного этноса АГ чаще наблюдалась у больных пожилого возраста, у них встречались более высокие показатели индекса массы тела, в сравнении с якутами, у которых наибольшая частота АГ была в старческом возрасте ($p < 0,001$).

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, якуты, пожилой и старческий возраст, долгожители.

FREQUENCY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN GROUPS OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ELDERLY LIVING IN THE FAR NORTH

E.K. Popova^{1,2}, N.S. Arkhipova¹, M.I. Tomskii¹
(¹Yakutsk Science Centre of Complex Medical Problems, Russia; ²Medical Institute of North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia)

Summary. The aim of the study was to examine ethnic differences in the frequency of hypertension in 505 patients with geriatric age with CHD and without CHD who live in the Far North. Revealed that in the group with CHD had higher SBP and DBP, and prevailed more severe form of hypertension III degree, compared with the control group, regardless of ethnicity ($p < 0,001$). Found ethnic differences in frequency of hypertension according to age: in patients non-indigenous ethnic group of hypertension was more common in elderly patients, they met a higher BMI compared to Yakuts, who have the highest incidence of hypertension was in old age ($p < 0,001$).

Key words: hypertension, coronary heart disease, Yakuts, elderly and senile age, centenarians.

В современном обществе наблюдается неуклонный рост количества людей пожилого возраста, что не может не отражаться в увеличении доли сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре заболеваемости. Более 80% смертности пациентов от ишемической болезни сердца (ИБС) наблюдается в возрасте старше 65 лет [13, 15].

Известно, что у населения, проживающего в условиях Крайнего Севера, состояние здоровья определяется дополнительными факторами: длительным периодом низких температур воздуха, выраженными циклоническими колебаниями атмосферного давления, влажности и повышенной гелиомагнитной активностью [3, 11, 14]. Проведенные исследования показали, что у народов Крайнего Севера и других регионов с экстремальными климато-географическими условиями формируется во многом необычное для жителей средних широт понимание образа жизни.

Выявление основных факторов риска у лиц с ИБС в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей приобретает особую актуальность в связи с увеличением доли

пожилых и старых людей в общей численности населения и с возможностью повлиять на продолжительность жизни [4, 8, 12, 13].

Целью исследования явилось изучение этнических, возрастных различий частоты артериальной гипертонии (АГ) и ее связь с основными факторами риска ИБС у мужчин некоренного этноса и якутов пожилого, старческого возраста и долгожителей, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках совместной программы ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН и ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН «Атеросклероз: эпидемиология, этиопатогенез и разработка мер профилактики, диагностики и лечения у жителей Крайнего Севера на примере населения Якутии». Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН.

В исследование было включено 505 пациен-

ИМЕЮТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ РАЗМЕРЫ ВЫХОДНЫХ ЧЕРЕПНЫХ ОТВЕРСТИЙ ВЕТВЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА?

Елена Викторовна Бальязина¹, Виктор Александрович Бальязин¹, Даниил Петрович Аксенов², Игорь Михайлович Блинов¹, Ольга Петровна Суханова¹, Оксана Игоревна Бондарева¹, Тамара Артуровна Исаханова¹
(¹Ростовский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. С.В. Шлык;
²NorthShore University HealthSystem, Иллинойс, США)

Резюме. Клиника классической невралгии тройничного нерва (НТН) изучена на 220 больных с верифицированным васкулоневральным конфликтом в ходе выполнения микровазкулярной декомпрессии (МВД). У 20 больных васкулоневральным конфликтом был также подтвержден с помощью СРКТ в формате 3D. Произведено измерение выходных отверстий черепа (площадей круглого, овального и подглазничного отверстий и диаметра подглазничного канала) с помощью компьютерной томографии у 20 больных с классической НТН и 20 лиц, не страдавших НТН. Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий в размерах выходных отверстий между больными классической НТН и контрольной группой лиц, не страдавших НТН. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий в размерах выходных отверстий и стороной НТН. Авторы предлагают воздерживаться от деструктивных операций у больных классической НТН. Операцией первого выбора предлагается МВД как операция, сберегающая функцию нерва. Деструктивные операции допустимы у лиц преклонного возраста с тяжелой соматической патологией.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, выходные черепные отверстия ветвей тройничного нерва.

WHETHER THE VALUE OF OUTPUT DIMENSIONS CRANIAL HOLES BRANCHES OF THE TRIGEMINAL NERVE IN THE PATHOGENESIS OF CLASSICAL TRIGEMINAL NEURALGIA?

E.V. Balyazina¹, V.A. Balyazin¹, D.P. Aksenov², I.M. Blinov¹, O.P. Sukhanova¹, O.I. Bondareva¹, T.A. Isahanova¹
(¹Rostov State Medical University, Russia; ²NorthShore University HealthSystem, Illinois, USA)

Summary. 220 patients with classical trigeminal neuralgia (TN) were studied. The vascular conflict was verified and microvascular decompression (MVD) was performed. In 20 patients the vascular conflict was also verified with CRCT in 3D. Cranial apertures (the area of foramen rotundum, ovale, and infraorbital as well as the diameter of infraorbital canal) were measured with CT in 20 patients with the vascular conflict and 20 patients from control group. Univariate analysis of variance revealed no statistically significant differences in the size of the cranial apertures between patients with TN and control group. Two-factor analysis of variance revealed no statistically significant differences between the size of the cranial apertures and the side of the TN. We suggest to avoid the destructive surgeries in patients with classical TN. The primary choice surgical approach is MVD as a method preserving the function of the nerve. Destructive surgeries are allowed in the elderly patients with severe somatic pathology.

Key words: trigeminal Neuralgia, cranial hole branches trigeminal nerve.

Невралгия тройничного нерва (НТН) отличается широкой распространенностью, тяжелым течением и ограниченной эффективностью многих из применяемых методов лечения. С появлением очередных концепций патогенеза разрабатываются соответствующие им методы лечения. Компрессия периферических ветвей тройничного нерва (ТН) как основа патогенеза заболевания рассматривается с 1925 года после сообщения A.Sicard о сужении круглого и овального отверстий на стороне НТН [22]. Позже О.Н. Савицкая (1973) установила, что у 31% больных невралгией 2 ветви ТН заболевание связано с врожденным или приобретенным сужением подглазничного канала. Позже она же отмечала, что в результате переохлаждения в нерве возникает гиперергическая реакция, «приводящая к компрессии нерва в соответствующем канале даже в отсутствии стеноза последнего» [4, 5]. Это замечание дает основание сомневаться в патогенетической роли сужения подглазничного канала и отверстия в возникновении классической НТН. В то же время В.В. Щедренок с соавт. [8, 9] рассматривают сужение подглазничного отверстия как патогенетическую основу невралгии второй ветви ТН и рекомендуют в «во всех случаях при обращении пациента с жалобами на лицевые боли, особенно в зоне иннервации ТН, осуществлять СКТ-метрию с измерением площади выходных отверстий периферических ветвей ТН с обеих сторон: овального и круглого отверстий на основании черепа, надглазничного, подглазничного и подбородочного отверстий в области лицевого скелета». Авторы утверждают, что «при уменьшении площади с больной стороны более чем на 25% имеются веские основания для диагностики компрессии периферических ветвей ТН в этой зоне». В качестве лечения этим

больным предлагается осуществлять деструктивные вмешательства: высокочастотную электродеструкцию, хемодеструкцию с использованием фенола или лазерную деструкцию. Однако высокий процент рецидивов заболевания дает основание сомневаться в этиопатогенетической значимости этого признака. В то же время среди стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и некоторых нейрохирургов экстракраниальный генез лицевых болей сохраняет свои позиции до настоящего времени [2, 3, 8, 16]. Поэтому в ряде клиник наряду с деструктивными операциями продолжают выполнять и в настоящее время расширение нижнечелюстного канала и подглазничного отверстия [2, 6, 10].

Возможно, туннельный механизм компрессии имеет место в тех случаях, когда заболеванию НТН предшествуют какие-либо факторы: травма лицевого скелета, хронические воспалительные заболевания придаточных пазух носа и пр. Сомнительна целесообразность измерения всех выходных отверстий ТН у больных без предшествующих возникновению НТН факторов с клинической картиной классической НТН. При компрессии ветвей тройничного нерва возникает невропатия с различными признаками нарушения чувствительности: болезненность точек выхода, гиперестезия или гипестезия, появления постоянных тупых болей в межприступном периоде. Клиника классической НТН характеризуется тяжелыми ланцинирующими, типа удара электрическим током, пароксизмами обычно односторонними и чаще в зоне второй и третьей ветвей и очень редко первой. Боль возникает спонтанно или в результате раздражения триггерных зон не болевыми раздражителями кожи или слизистой оболочки полости рта, зубов или языка. Приступ длится от нескольких секунд до не-

скольких минут, повторяясь через короткие интервалы, провоцируемый не только сенсорными раздражителями, но и движением языка, челюсти, речью, жеванием и пр. Течение заболевания ремитирующее, причем продолжительность ремиссий с возрастом сокращается.

Цель: определить значение изменений размеров выходных отверстий ТН в этиопатогенезе классической невралгии тройничного нерва.

Материалы и методы

Изучена клиника классической НТН у 220 больных, васкулоневралгий конфликт у которых был верифицирован при выполнении им микроваскулярной декомпрессии корешка. Из них 37 больных до поступления в клинику были подвергнуты деструктивным вмешательствам на периферических ветвях, а одной больной была выполнена декомпрессия нижнеальвеолярной ветви в нижнечелюстном канале в других лечебных учреждениях и поступили они на лечение в связи с рецидивом НТН на фоне тяжелого деафферентационного синдрома. Изолированное поражение первой ветви имело место всего в 1,8%, в то время как поражение второй и третьей ветвей как изолированно, так и в сочетании с другими ветвями наблюдалось в 98,2% наблюдений. При выполнении спиральной компьютерной ангиографии (СРКТ) ангиографии нижняя челюсть оказалась за пределами диагностического окна, в связи с этим была исключена возможность измерения нижнечелюстного канала и ментального отверстия.

По принципу естественного наступления событий у 20 больных с классической невралгией тройничного нерва, у которых васкулоневралгий конфликт был диагностирован с помощью СРКТ в формате 3D и верифицирован и документирован при выполнении им микроваскулярной декомпрессии, произведено измерение площадей круглого, овального и подглазничного отверстий и диаметра подглазничного канала. По такому же принципу произведено измерение этих же анатомических образований у лиц не страдавших НТН. Обе

группы были рандомизированы по полу и возрасту.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Данные в представлены в виде «среднее ± стандартная ошибка среднего». Применялся одно- и двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения величин черепных отверстий (подглазничного, круглого и овального) и подглазничного канала у двух сторон, выборка больных с НТН была поделена на две группы в зависимости от поражения 2 или 3 ветвей тройничного нерва. Для анализа различий использовались два фактора: сторона поражения (два уровня: ипсилатеральная и интактная) и сторона анализируемого черепного отверстия (два уровня: правая и левая). Если дисперсионный анализ показывал статистически значимые различия, то за ним следовал пост-хок анализ (Tukey HSD test). Для сравнения между группой больных НТН и контрольной группой использовался однофакторный дисперсионный анализ с фактором «вид группы» (два уровня: группа больных НТН и контрольная группа). Сравнение производилось у всей выборки больных с НТН без разбивки на ветви ТН.

Результаты и обсуждение

Были проанализированы величины площади черепных отверстий (подглазничного, круглого и овального) и просвета подглазничного канала у 20 больных НТН и 20 пациентов контрольной группы. Отбор больных НТН носил случайный характер, а отбор пациентов контрольной группы был основан исключительно на сходстве возраста, а также идентичного распределения по полу по сравнению с группой больных НТН.

В обеих группах мужчин — 8, а женщин — 12. Средний возраст больных НТН — $57,35 \pm 2,82$ (медиана возраста 59,5 лет), а в контрольной группе — $55,77 \pm 2,46$ (медиана возраста — 54,0) лет.

Сравнение площадей отверстий с двух сторон при поражении второй ветви ТН

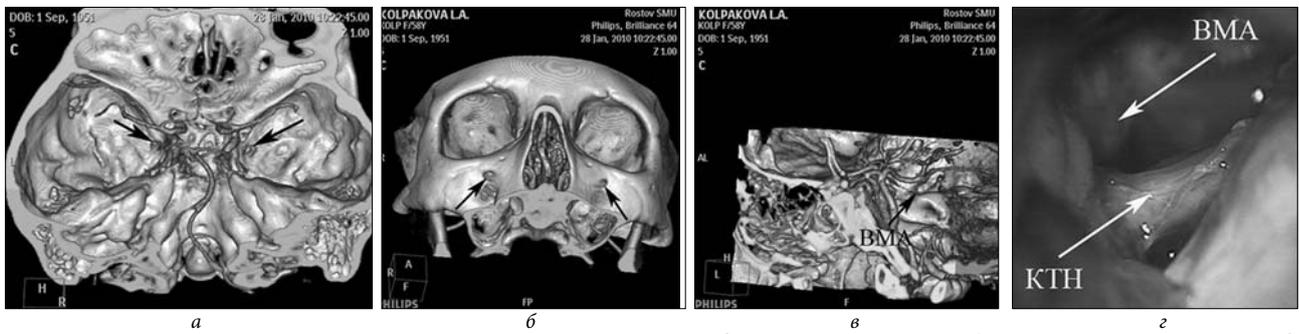


Рис. 1. Больная К. Невралгия правого тройничного нерва с локализацией болей в зоне второй ветви: а) круглое отверстие справа 1,2 мм², слева 1,1 мм²; б) подглазничное отверстие справа 5,1, слева 4,2 мм²; в) петля правой верхней мозжечковой артерии лежит на верхнем крае пирамиды, что свидетельствует о васкулоневральном конфликте; г) операция — конфликт между петлей верхней мозжечковой артерией и корешком тройничного нерва в воротной зоне.

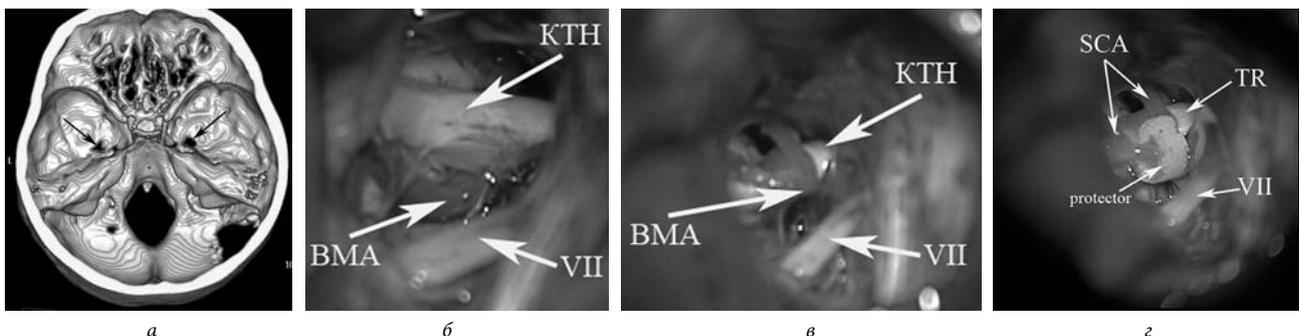


Рис. 2. Больная С. Невралгия правого тройничного нерва с локализацией болей в зоне третьей ветви: а) правое овальное отверстие — 18,3 мм², левое — 20,9 мм²; б) петля правой верхней мозжечковой артерии; в) васкулоневральный конфликт правой верхней мозжечковой артерии с корешком тройничного нерва в воротной зоне; г) конфликт устранен перемещением артериальной петли в бесконфликтное состояние в пространство между корешком и наметом мозжечка.

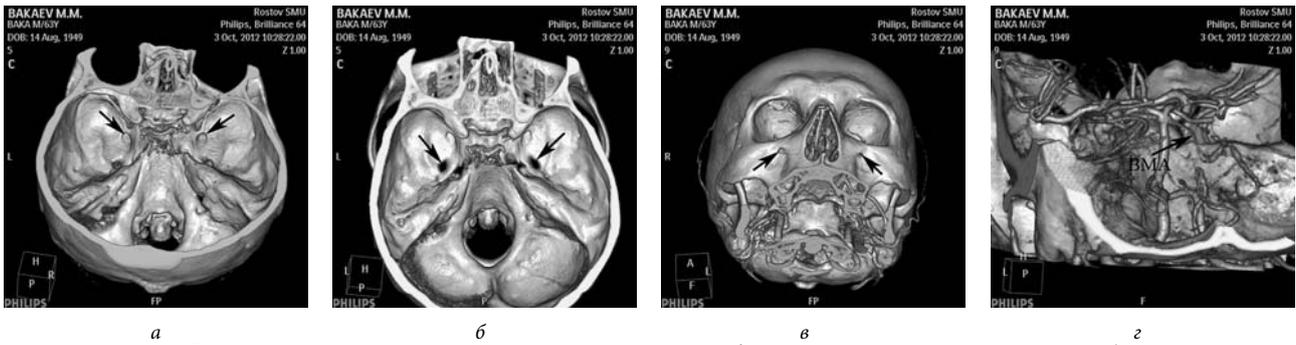


Рис. 3. Больной Б. Невралгия правого тройничного нерва с локализацией болей в зонах второй и третьей ветвей: а) круглое отверстие справа 4,4 мм², слева — 5,4 мм²; б) овальное отверстие справа 35,1 мм², слева 37,2 мм²; в) подглазничное отверстие справа 6,5 мм², слева 6,1 мм²; г) петля верхней мозжечковой артерии ниже края мекелевой ямки, что свидетельствует о васкулоневральном конфликте.

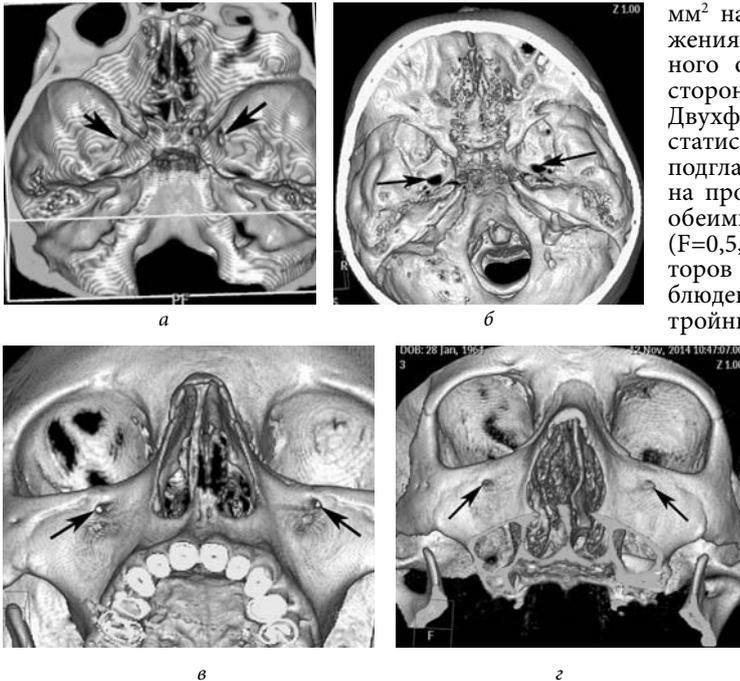


Рис. 4. Лица, не страдавшие невралгий тройничного нерва: а) круглые отверстия; б) овальные отверстия; в) подглазничные отверстия; г) подглазничные отверстия.

Среднее арифметическое площади круглого отверстия (N=14) с обеих сторон составляло $4,65 \pm 0,56$ мм², справа — $4,27 \pm 0,55$ мм², слева — $5,03 \pm 0,61$ мм². На стороне поражения среднее арифметическое площади круглого отверстия равнялось $4,57 \pm 0,61$ мм², а на интактной стороне — $4,72 \pm 0,55$ мм².

При правой стороне поражения среднее арифметическое площади круглого отверстия было $4,56 \pm 0,79$ мм² на пораженной стороне против $5,27 \pm 0,79$ мм² на интактной стороне. При левой стороне поражения среднее арифметическое площади круглого отверстия было $4,58 \pm 1,04$ мм² на пораженной стороне против $3,74 \pm 0,72$ мм² на интактной стороне. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между площадью круглого отверстия на стороне поражения и на противоположной стороне (F=0,005, p=0,94), между обеими сторонами независимо от наличия поражения (F=0,76, p=0,39), а также между комбинацией этих факторов (F=0,73, p=0,40).

Среднее арифметическое площади подглазничного отверстия с обеих сторон составляло $6,14 \pm 0,32$ мм², справа — $6,22 \pm 0,44$ мм², слева — $5,97 \pm 0,44$ мм². На стороне поражения среднее арифметическое площади подглазничного отверстия равнялось $5,79 \pm 0,28$ мм², а на интактной стороне — $6,48 \pm 0,58$ мм².

При правой стороне поражения среднее арифметическое площади подглазничного отверстия было $5,71 \pm 0,38$ мм² на пораженной стороне против $6,74 \pm 0,79$

мм² на интактной стороне. При левой стороне поражения среднее арифметическое площади подглазничного отверстия было $5,94 \pm 0,39$ мм² на пораженной стороне против $6,00 \pm 0,85$ мм² на интактной стороне. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между площадью подглазничного отверстия на стороне поражения и на противоположной стороне (F=0,63, p=0,43), между обеими сторонами независимо от наличия поражения (F=0,5, p=0,49), а также между комбинацией этих факторов (F=0,14, p=0,71). На рисунке 1 представлено наблюдение больной с невралгией второй ветви правого тройничного нерва, при этом отверстия и канал шире на пораженной стороне.

Среднее арифметическое просвета подглазничного канала с обеих сторон составляло $1,95 \pm 0,07$ мм, справа — $1,93 \pm 0,12$ мм, слева — $1,96 \pm 0,08$ мм. На стороне поражения среднее арифметическое просвета подглазничного канала равнялось $2,01 \pm 0,10$ мм, а на интактной стороне — $1,88 \pm 0,11$ мм. При правой стороне поражения среднее арифметическое просвета подглазничного канала было $2,03 \pm 0,15$ мм на пораженной стороне против $1,96 \pm 0,12$ мм на интактной стороне. При левой стороне поражения среднее арифметическое просвета подглазничного канала было $1,98 \pm 0,07$ мм на пораженной стороне против $1,76 \pm 0,21$ мм на интактной стороне. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между просветом подглазничного канала на стороне поражения и на противоположной стороне (F=0,89, p=0,35), между обеими сторонами независимо от наличия поражения (F=0,20, p=0,66), а также между комбинацией этих факторов (F=0,62, p=0,44).

Сравнение площади овального отверстия с двух сторон при поражении третьей ветви ТН

Среднее арифметическое площади овального отверстия (N=17) с обеих сторон составляло $24,63 \pm 1,14$ мм², справа — $23,80 \pm 1,69$ мм², слева — $25,45 \pm 1,55$ мм². На стороне поражения среднее арифметическое площади овального отверстия равнялось $24,41 \pm 1,62$ мм², а на интактной стороне — $24,84 \pm 1,65$ мм². При правой стороне поражения среднее арифметическое площади овального отверстия было $25,64 \pm 2,16$ мм² на пораженной стороне против $27,11 \pm 1,96$ мм² на интактной стороне (рис. 2). После устранения конфликта боли исчезли сразу после пробуждения от наркоза, хотя размеры отверстий остались прежними. При левой стороне поражения среднее арифметическое площади овального отверстия было $21,46 \pm 1,28$ мм² на пораженной стороне против $19,40 \pm 1,06$ мм² на интактной стороне. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между площадью овального отверстия на стороне поражения и на противоположной стороне (F=0,015, p=0,90), между обеими сторонами независимо от наличия поражения (F=0,55, p=0,46), но выявил различия между комбинацией этих факторов (F=6,33,

$p=0,017$). Однако пост-хок тест, используемый для дальнейшего анализа, не показал никаких значимых отличий. На рис. 3 представлено наблюдение больного с невралгией второй и третьей ветвей правого тройничного нерва. Несмотря на неизменность величин отверстий, после устранения конфликта боли исчезли. Катамнез после МВД от 3 до 5 лет.

Сравнение с контрольной группой

Чтобы исключить вероятность того, что у больных НТН сужены черепные отверстия на обеих сторонах, независимо от стороны поражения, было произведено сравнение площадей этих отверстий с контрольной группой.

Площадь круглого отверстия у всей выборки больных с НТН составила $4,71 \pm 0,31$ мм², а у контрольной группы — $4,46 \pm 0,29$ мм². Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между двумя группами ($F=0,35$, $p=0,556$). Площадь подглазничного отверстия у всей выборки больных с НТН составила $5,67 \pm 0,30$ мм², а у контрольной группы — $6,52 \pm 0,32$ мм². Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между двумя группами ($F=3,67$, $p=0,059$). Просвет подглазничного канала у всей выборки больных с НТН составил $1,91 \pm 0,06$ мм², а у контрольной группы — $1,92 \pm 0,06$ мм². Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между двумя группами ($F=0,02$, $p=0,89$). Площадь овального отверстия у всей выборки больных с НТН составила $24,16 \pm 1,00$ мм², а у контрольной группы — $25,52 \pm 1,11$ мм². Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между двумя группами ($F=0,826$, $p=0,366$). На рисунке 4 представлены варианты изучаемых отверстий у лиц не страдавших НТН.

Проведенный сравнительный анализ измерений площадей круглого, овального и подглазничного отверстий и диаметра подглазничного канала у больных классической НТН и у лиц контрольной группы не выявил статистически значимых отличий между ними. Более того, у ряда больных на стороне НТН площадь отверстия и диаметр канала оказывались больше, чем на пораженной стороне. Обращало на себя внимание то обстоятельство, что у больных с невралгией второй и третьей ветвей круглое отверстие на стороне НТН могло быть несколько меньше, чем на здоровой, в то время как овальное отверстие было значительно шире на больной стороне. Проведенное исследование свидетельствует о том, что величина выходных отверстий не является патогномоничным признаком для возникновения классической НТН. В тоже время, по данным В.А. Карлова (1991) у большей части больных с невралгией второй ветви тройничного нерва сужение подглазничного канала вызвано утолщением его стенок (избыточный остеогенез, ведущий к гиперостозу) в результате местных хронических воспалительных процессов, чаще всего одонтогенных и риногенных [7]. На основании этого делается вывод том, что НТН имеет туннельное компрессионное происхождение. Этот вывод в полной мере относится к компрессионной нейропатии.

Дискуссии и разноречивые суждения о патогенезе НТН, обусловлены, по нашему мнению тем, что не всегда четко клинически выделяется классическая НТН от других видов прозопалгий.

В соответствии с международной классификацией головных болей (2-е издание, 2004) с кодами МКБ-10 NA ВОЗ выделяют классическую тригеминальную невралгию (G 50.0), когда кроме боли отсутствуют другие признаки поражения тройничного нерва [13, 15] и симптоматическую.

Международное общество головной боли (IHS) классической НТН считает невралгию, обусловленную васкулоневральным конфликтом, без участия каких-либо других дополнительных факторов [15].

Существенный вклад в понимание этих различий внесли J.L. Eller и соавт. [7], предложив в 2005 г. свою

классификацию НТН, выделив 7 вариантов тригеминальных болей. Классическую НТН они подразделяют на два типа: 1) когда ведущим симптомом являются спонтанные эпизодические боли; 2) когда боли изначально носят постоянный характер. Далее выделены: 3) тригеминальная нейропатическая боль в результате травмы или хирургического вмешательства; 4) тригеминальные деафферентационные боли в результате целенаправленного разрушения периферических ветвей, ганглиолизиса или ризотомии как способа лечения НТН; 5) симптоматическая НТН у больных рассеянным склерозом; 6) постгерпетическая НТН вследствие кожных высыпаний *herpes zoster* в зонах иннервации ТН; 7) атипичные лицевые боли психогенного характера. Развитие той или иной формы НТН обусловлено уровнем и характером поражения ТН. Анализируя результаты собственных исследований J.P. Miller и соавт. (2009) подчеркивали, что для первого типа НТН характерен васкулоневральный конфликт с артериальным сосудом, в то время как для второго типа НТН более характерен конфликт с веной, либо отсутствие конфликта вообще [19]. T. Sandell, P.K. Eide (2010), подразделяют первый тип на два подтипа. При подтипе Ia возникают типичные внезапные приступообразные болевые пароксизмы (в виде «удара молнии» или «разряда электрического тока») длительностью от нескольких секунд до нескольких минут, стреляющего характера, выявляются триггерные точки. Подтип Ib характеризуется наличием типичных тригеминальных приступов на фоне постоянной лицевой боли ноющего, жгучего и пульсирующего характера [21]. Эти два подтипа (Ia и Ib) соответствуют I типу, описанному K.J. Burchiel [12] и J.L. Eller и соавт. [14] для классической НТН. Второй тип НТН характеризуется наличием постоянной боли ноющего, жгучего и стреляющего характера. Внезапные типичные приступы не вызываются, хотя могут иметь место приступообразные боли. Авторы подчеркивают, что у больных НТН 1 типа артериальный конфликт встречается в два раза чаще, а венозный, наоборот, в 5 раз реже, чем у больных с НТН 2 типа. При этом отдаленные результаты хуже у больных с НТН 2 типа и количество рецидивов заболевания значительно выше. С учетом клинических различий между классической НТН первого и второго типов авторы рассматривают парадигму, способствующую выбору более адекватного метода лечения. О худших результатах после МВД при атипичной НТН (втором типе) сообщают также M. Sindou и соавт. [23]. V. Laurent и соавт. [17] обращают внимание на трудности диагностики НТН при атипичных формах и/или при длительном течении заболевания. В то же время, несмотря на типичную клинику классической НТН, она может оказаться вторичной, обусловленной другими патологическими процессами (опухолью, аневризмой, кистами, метастазами, аномалиями развития черепа и мозга). Авторы рекомендуют всем больным с клиникой НТН выполнять МРТ с тем, чтобы отличить симптоматическую НТН от классической. Вторым исследованием должна быть СРКТ-ангиография, подтверждающая или исключающая васкулоневральный конфликт. При необнаружении васкулоневрального конфликта, при втором типе НТН может возникнуть необходимость в измерении вышеназванных отверстий в целях уточнения этиологии заболевания и выбора адекватного метода лечения.

В патогенезе туннельного компонента важное значение должен иметь размер и форма черепных отверстий. Эти параметры могут варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей и возраста. Например, Berlis и соавт. [11] сообщал, что в 12,5% круглое отверстие разделено оссифицированным мостиком, а в 0,8% наблюдается полное раздвоение. По данным J. Reymond и соавт. [20], овальное отверстие разделено на два или более компонента в 9 случаев из 57. Разумеется, такое сужение овального отверстия должно являться существенным фактором риска развития НТН. Однако до

сих пор наблюдается недостаток сообщений о том, что среди больных с НТН имеется статистически значимое аномально высокое число тех, у кого черепные отверстия раздвоены и сужены. В нашей выборке больных с НТН ничего подобного также не наблюдалось. Также имеются указания на то, что диаметр черепных отверстий с возрастом может увеличиваться [24] и это увеличение достигает существенных значений. Например, для круглого отверстия, если сравнивать подростков и взрослых разница составляет свыше 0,5 мм в диаметре. Однако не было замечено, что НТН чаще возникает у лиц молодого возраста, более того, наблюдается обратная зависимость. Эти данные служат дополнительным доказательством того, что сам размер отверстий играет второстепенную (или даже минимальную) роль в развитии НТН.

Из 220 больных классической НТН при сборе анамнеза 4 человека связывали начало заболевания с воспалением придаточных пазух носа, у 4 — начало заболевания совпало с герпетическими высыпаниями на губах, 9 — с удалением зубов, 12 — со стрессовой ситуацией и 32 — с переохлаждением, остальные 159 больных не связывали начало заболевания ни с какими-либо предшествующими факторами. Перечисленные факторы могут быть одним из пусковых механизмов для начала функционирования васкулоневрального конфликта, т.е. способствовать возникновению или развитию обострения заболевания классической НТН. Воспалительные изменения в КТН и окружающих его оболочках, наряду с другими факторами (подъем артериального давления, снижение эластичности стенки артерии, вследствие атеросклероза) увеличивают с каждой систолой силу удара артериальной петли о корешок. В результате этого разрушается миелиновая оболочка миелинизированных А-волокон, соотношение миелинизированных и немиелинизированных волокон переходит критический рубеж и возникает заболевание или его очередное обострение. При этом осевые цилиндры не разрушаются [1, 18], поэтому при классической НТН, в отличие от других видов лицевых болей нет нарушенный чувствительности. Компрессия КТН в этих случаях особая — прерывистая, синхронная систоле и диастоле, в отличие от туннельного механизма постоянной компрессии. Как показали в своих работах О.Н. Савицкая и С.Б. Дзугаева (1971), рассматривающие туннельный механизм компрессии второй ветви в подглазничном канале, уже через 3-6 месяцев от начала заболевания в осевых цилиндрах пораженной ветви тройничного нерва обнаруживаются структурные изменения в виде набухания, фрагментации и вакуолизации [7]. У боль-

ных классической НТН в месте васкулоневрального конфликта происходит лишь разрушение миелиновой оболочки при сохраненных осевых цилиндрах [1, 18], что объясняет отсутствие каких-либо неврологических симптомов при классической НТН, кроме типичных болевых пароксизмов. Можно предположить, что в сочетании болевых пароксизмов с постоянными болями при втором типе классической НТН и типе Ib кроме васкулоневрального конфликта, определенную роль может играть туннельный компонент в случае сужения отверстия или канала на стороне боли, что встречается редко, как и сами эти варианты классической НТН.

Таким образом, однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между площадями круглого, овального, подглазничного отверстий и подглазничного канала между больными классической НТН и контрольной группой лиц, не страдавших НТН. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между площадью круглого, подглазничного отверстий и просветом подглазничного канала на стороне поражения второй ветви ТН и на противоположной стороне. Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых отличий между площадью овального отверстия на стороне поражения третьей ветви ТН и на противоположной стороне. При выявлении у больного клинических симптомов классической НТН алгоритм обследования строится в следующей последовательности: МРТ для исключения вторичной природы НТН, СРК-ангиография в формате 3D для идентификации васкулоневрального конфликта. При неэффективности консервативной терапии операцией выбора должна быть микроваскулярная декомпрессия — как функциональная операция, избавляющая пациента от страдания, при сохранении чувствительности на лице. Деструктивные операции допустимы у лиц преклонного возраста с тяжелой соматической 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 дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.
Работа поступила в редакцию: 23.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балязина Е.В. Демиелинизация корешка — основа патогенеза классической невралгии тройничного нерва // Неврологический журнал. — 2010. — Т. 15. №1. — С. 27-31.
2. Журавлёв В.П. Этиология, патогенез, диагностика и лечение истинной невралгии тройничного нерва // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: сб. тезисов. — М., 2001. — С. 341-344.
3. Зинченко А.П., Кадирова Л.А., Кобец А.А. Клинико-рентгенограммометрические данные о туннельной патологии в генезе невралгии тройничного нерва // Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров, 7-й: материалы. — М., 1981. — Т.2. — С. 406-409.
4. Карлов В.А., Савицкая О.Н., Вишнякова М.А. Невралгия тройничного нерва. — М.: Медицина, 1980. — 150 с.
5. Карлов В.А. Неврология лица. — М.: Медицина, 1991. — 285 с.
6. Сабелис Г.И., Карлов В.А., Моркунас Р.М., Стронус Р.А. Периферические механизмы патогенеза невралгии тройничного нерва // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1982. — Т. 82. № 4. — С. 505-509.
7. Савицкая О.Н., Дзугаева С.Б. О невралгии (неврите) тройничного нерва // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1971. — Вып. 5. — С. 690-694.
8. Щедренок В.В., Топольская Н.В., Мозуца О.В., Себелев К.И. Нейровизуализация при тригеминальной невралгии // Сибирский международный нейрохирургический форум. — Новосибирск, 2012. — С. 5.

9. Щедренок В.В., Топольская Н.В., Захматова Т.В. и др. Лицевая и головная боль. Клинико-лучевая диагностика и хирургическое лечение. — СПб., 2013. — С. 416.
10. Щедренок В.В., Топольская Н.В., Захматова Т.В. и др. Невралгия тройничного нерва. Клиника, диагностика и лечение. — СПб., 2014. — С. 328.
11. Berlis A., Putz R., Schumacher M. Direct CT measurements of canals and foramina of the skullbase // Br J Radiol. — 1992. — Vol. 65. — P. 653-661.
12. Burchiel K.J. A new classification for facial pain // Neurosurgery. — 2003. — Vol. 53, N 5. — P. 1164-1166.
13. Crucci G., Truini A. Trigeminal neuralgia and orofacial pains // The Neurological Basis of Pain / Ed. M. Pappagallo. — New York: Mc Graw-Hill, 2004. — P. 401-414.
14. Eller J.L., Raslan A.M., Burchiel K.J. Trigeminal neuralgia: definition and classification // Neurosurg. Focus. — 2005. — Vol. 18, N 5. — P. E3.
15. Headache Classification committee of the International Headache Society // Cephalalgia. — 1988. — N 7. — P. 65-73.
16. Jurgens J. Dentogene trigeminsneuralgie // Schmerz. — 1998. — Bd. 12. — S. 411-413.
17. Laurent B., Keravel Y., Sindou M. Clinical aspects of trigeminal neuralgia // Neurochirurgie. — 2009. — Vol. 55, N 2. — P. 181-184.
18. Love S., Coakham S. Trigeminal neuralgia: pathology and

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© НАПРАСНИКОВА Е.Н., МАКАРОВА А.П., БЕЛОЗЕРЦЕВА И.А. — 2015
УДК 502.7:631.46

САНИТАРНО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧВ ОЛЬХОНСКОГО РАЙОНА (БАЙКАЛЬСКИЙ РЕГИОН)

Елизавета Викторовна Напрасникова¹, Альвина Павловна Макарова²,
Ирина Александровна Белозерцева¹

(¹Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, директор — д.г.н., проф. В.М. Плюсин, лаборатория геохимии ландшафтов и географии почв, зав. — к.г.н. И.А. Белозерцева; ²Иркутский государственный университет, ректор — д. ф.-м. н., проф. А.В. Аргучинцев, кафедра микробиологии, зав.- д.б.н., проф. И.Н.Огарков)

Резюме. Получены новые данные санитарно-микробиологических свойств и биохимической активности почвенного покрова Ольхонского района Байкальской экологической зоны. По санитарно-бактериологическим показателям изучаемые почвы относятся к умеренно загрязненным.

Ключевые слова: почвенный покров, микроорганизмы, санитарная оценка, биологическая активность.

SANITARY-MICROBIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SOILS OLKHON AREA (BAIKAL REGION)

E.V. Naprasnikova¹, A.P. Makarova², I.A. Belozertseva¹
(¹V.B. Sochava's Institute of Geography, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk State University, Russia)

Summary. We obtained new data on the sanitary-ecological properties and biochemical activity of soil cover in the Olkhonsky district of the Baikal ecological zone. According to the sanitary-bacteriological parameters, the soils under study refer to moderately polluted soils.

Key words: soil cover, microorganisms, health assessment, biological activity.

Контроль качества окружающей среды по микробиологическим и биохимическим показателям признан экологически ориентированным научным подходом, особенно если речь идет о сохранности компонентов биосферы, как среды обитания человека.

Почвы рекреационных территорий Байкальской экологической зоны с точки зрения их загрязнения оставались неизученными, что и явилось для нас одной из основных предпосылок для начала соответствующих исследований.

Состояние почвенного покрова изучаемой территории Ольхонского района определяется как влиянием природных факторов, подчиняющихся региональным и локальным закономерностям, так и многообразием видов антропогенного воздействия.

Исходя из актуальности темы, основная цель исследований заключалась в изучении санитарно-микробиологических свойств и биохимической активности почвенного покрова.

Материалы и методы

Уникальное географическое положение, природно-климатические особенности и обилие объектов историко-культурного наследия предопределяют высокую рекреационную привлекательность Ольхонского района [1]. Климат территории резко-континентальный с холодной и продолжительной зимой, теплым, но коротким летом. Наиболее значимый климатообразующий фактор в котловине Байкала — водная масса озера.

Объектами детального исследования служили зональные и почвы антропогенных ореолов данного района. На территории побережья оз. Байкал в Приольхонье, преобладают темногумусовые (дерново-карбонатные) почвы под листовенничными, сосновыми, листовеннично-сосновыми травяно-брусничными и травяными остепненными на карбонатных породах лесами. Встречаются черноземы и черноземовидные под злаковыми и разнотравно-злаковыми растительными группировками, серые почвы под вторичными березово-сосновыми и осиновыми травяными лесами.

Отбор почвенных образцов для анализов осуществлялся на площадках с глубины биологически активно-

го слоя (0-10 см) согласно общепринятому методу [2]. Санитарно-бактериологическую оценку проводили в соответствии СанПин — 2.17.1287-03 [3]. При идентификации доминирующих сапрофитных бактерий, выросших на стандартных питательных средах, а также актиномицетов и микроскопических грибов использовали соответственные определители [4, 5, 6]. Фитотоксичность почв определена методом Красилюникова [7]. Уровень биохимической активности почв (БАП) определен экспресс-методом по Т.В. Аристовской и М.В. Чугуновой [8]. Сущность метода состоит в регистрации скорости (в часах) изменения рН от выделяемого аммиака при разложении карбамида, (чем меньше количество часов, регистрирующей скорость реакции, тем больше считается БАП). Щелочно-кислотные условия регистрировались потенциометрическим методом.

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что численность и биомасса микроорганизмов почвы очень велика, а экологические функции, в том числе санитарные, разнообразны и значимы.

Результаты оценки санитарного состояния почв по бактериальным показателям приведены в таблице 1. Как видно из таблицы степень загрязнения изучаемых почв колиформными бактериями различна. Следовательно, можно сказать, что почвы загрязнены хозяйственно-бытовыми отходами и продуктами физиологического выделения, как человека, так и животных.

Максимальный титр и индекс лактозоположительных бактерий группы кишечной палочки (колиформных БГКП) отмечен на берегу озера Байкал рядом с песчаным пляжем и на территории стационара ИГУ, расположенного в долине р. Сармы. При этом следует отметить, что зональная темно-каштановая почва в санитарном отношении чистая. Остальные образцы почв, испытывающих антропогенную нагрузку по санитарно-бактериологическим показателям, можно отнести к умеренно загрязненным. При этом бактерии группы кишечной палочки в данных почвах представлены видами *Citrobacter freundii*, реже — *Enterobacter cloacae*. В сильно загрязненных почвах обнаруживались представители *Escherichia coli*, сви-

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.
Работа поступила в редакцию 12.11.2014

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристовская Т.В., Чугунова М.В. Экспресс-метод определения биологической активности почв // Почвоведение. — 1989. — №11. — С. 142-147.
2. Буфал В.В., Линевиц Н.Л., Башалханова Л.Б. Климат Приольхонья // География и природные ресурсы. — 2005. — №1. — С. 66-73.
3. Гаузе Г.Ф. Определитель актиномицетов. — М.: Изд-во Наука, 1983. — 245 с.
4. Гигиенические нормативы / Под ред. Г.Г. Онищенко. — СПб.: Проффессионал, 2011. — 118 с.
5. ГОСТ 17.4.02. — 84. «Охрана природы. Почвы. Общие тре-

- бования к отбору проб». — М.: Изд-во стандартов, 1984. — 4 с.
6. Литвинов М.А. Определитель микроскопических почвенных грибов. — Л.: Наука, 1967. — 303 с.
7. Красильников Н.А. Методы изучения почвенных микроорганизмов и их метаболитов. — М.: Изд-во МГУ, 1966. — 158 с.
8. Определитель бактерий Бердже. / Под ред. Дж. Хоултта. — Пер. с англ. — М.: Мир, 1997. — Т. 1. — 303 с.
9. Фоков Р.И. Экологическая реконструкция и оздоровление урбанизированной среды. — М.: Изд-во Ассоциации строительных вузов, 2012. — 304 с.

REFERENCES

1. Aristovskaya T.V., Chugunova M.V. Rapid method for determining the biological activity of the soil // Pochvovedenie. — 1989. — №11. — P. 142-147. (in Russian)
2. Bufal V.V., Linevich N.L., Bashalkhanova L.B. Climate Priolhonja // Geografia i prirodnie resursy. — 2005. — №1. — P. 66-73. (in Russian)
3. Gause G.F. Determinant of actinomycetes. — Moscow: Nauka, 1983. — 245 p.
4. Hygienic standards / Ed. G.G. Onishchenko. — St. Petersburg: Professional, 2011. — 118 p. (in Russian)
5. Standard 17.04.02.-84. "The Nature Conservancy. Soil. General requirements for sampling". — Moscow: Izdatelstvo

- Standartov, 1984. — 4 p. (in Russian)
6. Litvinov M.A. Determinant of microscopic soil fungi. — Leningrad: Nauka, 1967. — 303 p. (in Russian)
7. Krasil'nikov N.A. Methods of studying soil microorganisms and their metabolites. — Moscow: Izdatelstvo Moskovskogo Gosudarstvennogo Universiteta, 1966. — 158 p. (in Russian)
8. The determinant of bacteria Burge. / Ed. J. Houlta. — Translated from English. — Moscow: Mir, 1997. — Is. 1. — 303 p. (in Russian)
9. Fokov R.I. Ecological reconstruction and rehabilitation of the urban environment. — Moscow: Izdatelstvo Assoziatii Stroitel'nikh Vuzov, 2012. — 304 p. (in Russian)

Информация об авторах: Напрасникова Елизавета Викторовна — к.б.н., ст.н.с. лаборатории геохимии ландшафтов и географии почв, доцент, тел. (3952) 42-70-89, e-mail:napev@irigs.irk.ru; Макарова Альбина Павловна — к.б.н., доцент кафедры микробиологии; Белозерцева Ирина Александровна — заведующий лабораторией геохимии ландшафтов и географии почв, ст.н.с., к.г.н., e-mail:belosia@irigs.irk.ru

Information About the Authors: Naprasnikova Elizabeth V. — PhD, Senior Researcher Laboratory landscape geochemistry and soil geography, Associate Professor, tel. (3952) 42-70-89, e-mail: napev@irigs.irk.ru; Makarova Albina Pavlovna — PhD, Associate Professor, Department of Microbiology; Belozertseva Irina — Head of the Laboratory of Geochemistry Landscape and Soil Geography, Senior Researcher, PhD in Geography, e-mail: belosia@irigs.irk.ru

© БОЛОРМАА Н., ИГНАТЬЕВА Л.П., СОДГЭРЭЛ Б., ЭНХТУЯА П. — 2015
УДК 616-036.22

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ МОНГОЛИИ

Норов Болормаа¹, Лариса Павловна Игнатъева², Батжаргал Содгэрэл³, Палам Энхтуяа¹

(¹Институт общественного здоровья, Монголия, директор — к.м.н. Ганчимэг; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — б.м.н., проф. И.В. Малов, Кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. — д.б.н., проф. Л.П. Игнатъева; ³Научно-исследовательский институт медицины, Монголия, директор — д.м.н., проф., акад. Н. Баасанжав)

Резюме. Распространенность гиподинамии зарегистрирована у 23,9% взрослого населения Монголии. Доля лиц с недостаточной физической активностью не имеет статистически значимых различий в зависимости от пола и возраста. У городских жителей в 2 раза чаще выражены гиподинамия по сравнению с данным показателя у сельских респондентов. Взрослое населения с ожирением больше времени проводят в положении сидя или полужаза за день по сравнению с лицами нормальной массы тела.

Ключевые слова: Физическая активность, гиподинамия, масса тела, предожирение, ожирение.

ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY AND IT'S RELATIONSHIP WITH OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULT POPULATION OF MONGOLIA

N. Bolormaa¹, L.P. Igtatieva², B. Sodgerel³, P. Enkhtuya¹

(¹Public health Institute, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Russia; ³Institute of Medical Sciences, Mongolia)

Summary. The prevalence of physical inactivity is registered in 23.9% of the adult population of Mongolia. In proportion of the population with physical inactivity were not revealed age and gender related statistically significant differences. Urban

residents with physical inactivity were 2 times higher than the rural physically inactive residents. Adult Mongolians with obesity were spent relatively more times sitting or reclining on a typical day, compared to the individuals with normal weight.

Key words: Physical activity, physical inactivity, body mass, overweight, obesity.

Физическая активность (ФА) является важной детерминантой массы тела. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что ФА защищает от нездорового увеличения массы тела, тогда как сидячий образ жизни, особенно малоподвижные профессии и пассивный отдых способствуют увеличению массы тела. Большинство эпидемиологических исследований указывают на меньший риск увеличения массы, избыточной массы и ожирения у людей, которые в настоящее время регулярно занимаются ФА от умеренной интенсивности до значительной [1, 2, 3, 4, 10].

Около 3,2 млн. людей ежегодно умирают из-за недостаточной ФА или гиподинамии. У людей с недостаточной ФА риск смерти от всех причин возрастает на 20-30%. Взрослые, не занимающиеся ФА в достаточной мере, подвержены более высокому риску смертности от любых причин по сравнению с теми, кто по меньшей мере 150 минут в неделю уделяют ФА умеренной интенсивности в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Регулярная ФА снижает риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, диабета и рака молочной железы и толстой кишки. Недостаток ФА чаще всего наблюдается в странах с высоким уровнем доходов, однако в настоящее время очень высокие уровни гиподинамии также встречаются в некоторых странах со средним уровнем доходов, особенно среди женщин [1, 2, 5, 8].

В Монголии произошли социально-экономические преобразования в последнее десятилетие, которые оказали влияние на все стороны жизни населения. В настоящее время большая часть населения (68,1%) сосредоточена в городах (Статистический бюллетень, г. Улан-Батор 2013 г.). В связи с этим среди населения одновременно сочетается малоподвижный образ жизни с изменением характера питания.

Цель работы: оценить уровень ФА и ее взаимосвязи с избыточной массой тела и ожирения среди взрослого населения Монголии

Материалы и методы

Материалом для оценки уровня ФА и её взаимосвязи с избыточной массой тела служили результаты обследования случайных репрезентативных выборок из городского и сельского населения Монголии в возрасте от 25 до 64 лет. Исследование проводилось в 33 центрах семейной медико-санитарной помощи в городах Улаанбаатар, Дархан, Эрдэнэт и в 32 лечебно-профилактических центрах сельских населенных пунктах. С откликом 97,4% обследованы 4292 лиц, в том числе 1879 мужчин и 2413 женщин. Средний возраст выборочно обследованных лиц составил $42,5 \pm 0,2$ лет.

Оценка ФА основана на трех компонентах активности: частоты, длительности и интенсивности деятельности, осуществляемой на работе, в транспорте и на отдыхе, используя сложный набор анкет из 16 во-

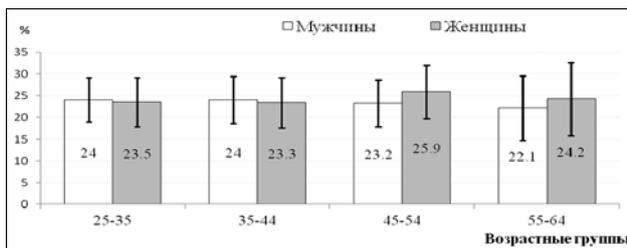


Рис. 1. Распространенность гиподинамии среди населения по полу в зависимости от возрастной группы.

просов, разработанных ВОЗ [6]. Среднее время общей ФА в день, как дома так и на работе, в транспорте и во время отдыха и развлечений, измерялось с помощью метаболического эквивалента (МЕТ). МЕТ определялся как количество затрачиваемой энергии, во время спокойного пребывания в положении сидя, эквивалентно потреблению калорий на 1 ккал/кг в час. Применение значений МЕТ позволило рассчитать общее число ФА. Лица, которые не удовлетворяют критериям «умеренный» или «высокий» или не достигают ФА 600 МЕТ минут в неделю считаются «физически неактивными». По рекомендациям ВОЗ, на протяжении всей недели, включая деятельность на рабочем месте, в транспорте и во время отдыха и развлечений, взрослые должны сделать по крайней мере 150 мин ФА умеренной интенсивности или 75 мин ФА высокой интенсивности или эквивалентное сочетание ФА умеренной и высокой интенсивности для достижения по меньшей мере 600 МЕТ [6, 7].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы SPSS Stat, версия 18.0. Результаты исследования (распространенность и среднее значение), различия между группами (возраст, пол и место жительства) были рассчитаны с 95% доверительным интервалом (95%ДИ) и стандартным отклонением и ошибкой. При нормальном распределении использовали методы параметрической статистики *t*-критерий Стьюдента. Для выявления связей между показателями применялся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции (*r*) и оценкой его достоверности (тест Пирсона). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании взрослого населения Монголии на степень распространенности гиподинамии установлено, что низкий уровень ФА выявлен у 23,9% [95%ДИ 19,8-28,6] обследованного населения. При этом у мужчин распространенность низкой ФА или гиподинамии составила 23,6% [95%ДИ 19,4-28,3], а у женщин 24,2% [95%ДИ 19,4-29,7]. Распространенность гиподинамии по полу и возрастной группы имеет некоторые отличия, но они статистически не значимы (рис. 1).

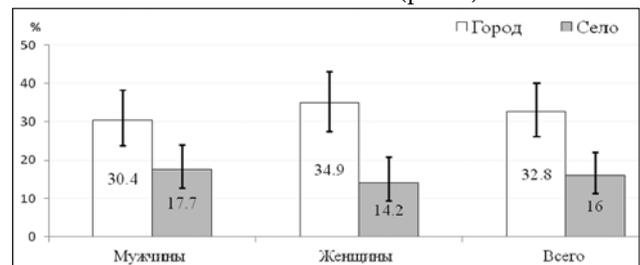


Рис. 2. Распространенность гиподинамии среди населения по полу в зависимости от места жительства.

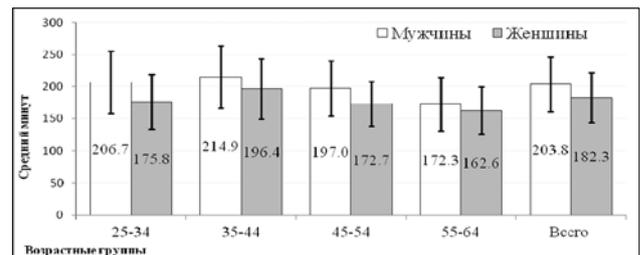


Рис. 3. Уровень физической активности у населения за обычный день в зависимости от пола и возраста, минут.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ, Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. Исполнительное резюме. — Женева, 2011.
2. ВОЗ, Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 2010.
3. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний. Доклад Совместного консультативного совещания экспертов ВОЗ/ФАО. — Женева, 2003.
4. Савченков М.Ф., Соседова Л.М. и др. Важнейшие вопросы сохранения здоровья и долголетия // Альманах сестринского дела. — 2011. — Т. 4. № 1-2. — С. 4-13.
5. Fogelholm M., Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain — a systematic review. // Obesity Reviews. — 2000. — No1. — P. 95-111.
6. World health organization, WHO STEPS field manual: Guideline for field staff, The WHO STEPwise approach to surveillance of noncommunicable disease. — Geneva: WHO, 2008.
7. World Health Organization, WHO STEPS surveillance manual: The WHO Stepwise approach to chronic disease risk factor surveillance. — Geneva: WHO, 2008.
8. World health organization. Fact sheet N°384 Physical activity. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/> [updated February 2013]
9. World health organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. — Geneva: WHO, 2009.
10. World Health Organization. World health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. — Geneva: WHO, 2002.

REFERENCES

1. World health organization. Global status report on noncommunicable diseases, 2010, executive summary. — Geneva, 2011.
2. World health organization. Global recommendation on physical activity for health. WHO. — Geneva, 2010.
3. Diet, nutrition and prevention from chronic disease, Report of Joint FAO/WHO Expert Consultation. — Geneva, 2003.
4. Savchenkov M.F., Sosedova L.M., et al. The most important issues of preservation of health and longevity // Almanach sestriinskogo dela. — 2011. — Vol. 4. № 1-2. — P. 4-13. (in Russian)
5. Fogelholm M., Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain — a systematic review. // Obesity Reviews. — 2000. — No1. — P. 95-111.
6. World health organization, WHO STEPS field manual: Guideline for field staff, The WHO STEPwise approach to surveillance of noncommunicable disease. — Geneva: WHO, 2008.
7. World Health Organization, WHO STEPS surveillance manual: The WHO Stepwise approach to chronic disease risk factor surveillance. — Geneva: WHO, 2008.
8. World health organization. Fact sheet N°384 Physical activity. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/> [updated February 2013]
9. World health organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. — Geneva: WHO, 2009.
10. World Health Organization. World health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. — Geneva: WHO, 2002.

Информация об авторах: Норов Болормаа — научный сотрудник, сектор питания Института общественного здоровья Монголии при Министерстве здравоохранения Монголии; Игнатьева Лариса Павловна — профессор, д.б.н., кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков ИГМУ, 664003, г. Иркутск, Красного Восстания, 1, e-mail: ignatievalp@yahdex.ru; Батжаргал Содгэрэл — старший научный сотрудник, д.м.н., сектор кардиологической хирургии, Научно-исследовательский институт медицины Монголии; Палам Энхтуяа — старший научный сотрудник, д.м.н., Института общественного здоровья Монголии при Министерстве здравоохранения Монголии.

Information about the authors: Norov Bolormaa — researcher, Public health institute under the Ministry of Health of Mongolia; Ignatieva Larisa P. — Professor, PhD, DSc, Department Of Municipal Hygiene And Hygiene of Children And Adolescents, Irkutsk State Medical University, 666003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: ignatievalp@yahdex.ru; B. Sodgerel — senior researcher, MD., PhD., Section of Cardiac surgery of The Institute of Medical Sciences, Mongolia; P. Enkhtuya — senior researcher, MD, PhD, DSc, Public health institute under the Ministry of Health of Mongolia.

© АМГАЛАН Г., ПОГОРЕЛОВА И.Г. — 2015
УДК613.95/.96

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ 7-16-ЛЕТНИХ ШКОЛЬНИКОВ МОНГОЛИИ

Гомбоцэрэн Амгалан¹, Ирина Геннадьевна Погорелова²

(¹Национальный центр общественного здоровья, Монголия, директор — Ө.Танчимэг; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. — д.б.н., проф. Л.П. Игнатьева)

Резюме. В статье рассмотрены результаты антропометрических исследований 7-16-летних детей школьного возраста Монголии и дана оценка гармоничности физического развития обследованных детей. Также были определены особенности физического развития детей, обучающихся в городских и сельских школах, проявляющиеся в большей распространенности дисгармонично развитых детей в сельской местности (в 1,5-2,3 раза) по сравнению с городскими.

Ключевые слова: физическое развитие, гармоничность развития, масса тела, длина тела, городские школы.

ANALYSIS OF PARAMETERS OF PHYSICAL GROWTH OF SCHOOL CHILDREN MONGOLIA AGED 7-16

G. Amgalan¹, I.G. Pogorelova²

(¹National Center for Public Health, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article considers the results of anthropometric measurements of school children of Mongolia aged 7-16 and have been estimated of harmonicity of physical growth of the surveyed children. Therefore, assessed the features of physical growth of the children of urban and rural secondary schools, the prevalence of disharmony growth is 1.5-2.3 times higher among school children in rural area than compared to the children of urban school.

Keywords: physical growth, harmonicity of growth, weight, height, urban schools.

Одним из основных критериев состояния здоровья детей является физическое развитие, под которым понимается совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процесс его роста и созревания на каждом возрастном отрезке времени [1, 2, 3, 8]. Подчиняясь общебиологическим закономерностям, физическое развитие формируется под воздействием большого числа факторов различной природы (социально-экономических, медико-биологических и экологических), но в значительной степени зависит от состояния среды обитания [4, 5, 7]. В настоящее время в Монголии практически отсутствуют систематизированные исследования, посвященные разработке стандартов физического развития детей школьного возраста.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась определение и сравнительный анализ показателей физического развития детей школьного возраста Монголии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были исследованы основные антропометрические показатели (длина и масса тела, окружность грудной клетки) у детей школьного возраста Монголии. Строго соблюдались этические и правовые требования при проведении исследования, в соответствии с международным законодательством и законодательства Монголии. Все участники и их родители выражали добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Антропометрические измерения проводились по общепринятой методике [6], всего обследовано 24553 (49,9% мальчиков и 50,1% девочек) детей из г. Улаанбаатара, Дархана и из 4-х географических регионов Монголии.

Для оценки показателей физического развития были использованы метод сигмальных отклонений и шкал регрессии. Рассчитаны показатели роста, массы тела, окружности грудной клетки школьников 7-16 лет с выделением следующих вариантов: средние значения (показатели в пределах от $M \pm 1\sigma$); значения ниже среднего (показатели от $M - 1\sigma$ до $M - 2\sigma$); низкие значения (показатели $< M - 2\sigma$); значения выше среднего (показатели от $M + 1\sigma$ до $M + 2\sigma$); высокие значения (показатели $> M + 2\sigma$).

Гармоничность развития детей оценивалась по шкалам регрессии. Преимущество данного метода заключается в том, что он позволяет дать оценку физического развития по совокупности признаков в их взаимосвязи и выявлять соотношение соразмерных антропометрических признаков, где отдельные показатели физического развития ребенка даются в соответствующей зависимости, в нашем случае — длина тела и его масса. Под гармоничным физическим развитием понималось соответствие весовых показателей фактическому росту.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного комплекса Antrplus и SPSS 18.0. Из числа полученных результатов исследования вычисляли средние арифметические величины (M), средние арифметические отклонения (σ), ошибки средних арифметических (m) основных антропометрических показателей. Анализ различий в величине качественных признаков в сравниваемых группах выполнен с помощью критерия χ^2 по Пирсону. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке основных показателей физического развития школьников Монголии установлено, что большинство значений каждого изученного параметра относились к диапазону средних величин. При гендерной оценке средних величин длины тела было установлено, что девочки заметно опережали мальчиков в росте в возрасте 11-14 и уступали им в 15-16 лет.

По показателю низкого роста значимые различия были выявлены в возрастных группах 8 и 13-16 лет, при этом низкий рост чаще наблюдался у мальчиков, чем у девочек и определялся в 8 лет — у 13,2% мальчиков и у 10,1% девочек ($p<0,01$), в возрасте 13 и 16 лет — у 15,8-29,4% мальчиков и 7-19,2% девочек ($p<0,0001$). Доля 10-13-летних девочек с низким ростом превысила таковые значения у мальчиков в 1,2-1,5 раза, но статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Дети с высокой длиной тела были зафиксированы во всех возрастных группах с приблизительно одинаковой частотой как у мальчиков так и у девочек.

Проведённый анализ позволяет сделать вывод, что у девочек скачок в приросте длины тела был сдвинут на 1 год раньше по сравнению с мальчиками (в 9-10 и 11-12 лет соответственно). В возрастные периоды 8-10, 11 и 13 лет увеличение роста было постепенным и не зависело от гендерной принадлежности, но, начиная с 14, и в последующие 15, 16 лет показатели длины тела мальчиков статистически значимо превосходят аналогичные показатели девочек.

Средние величины массы тела обследованных школьников значимо отличались в зависимости от пола в возрастных промежутках 7-10, 12-14 и 16 лет, при этом в возрасте 7-11 лет больший вес фиксировался у мальчиков, в 12-15 лет — у девочек ($p<0,05$). Наибольший скачок массы тела у мальчиков был выявлен в 14-15, а у девочек 13-14 лет.

Необходимо отметить, что во все возрастные периоды у мальчиков фиксировались большие значения окружности грудной клетки.

Гармоничное физическое развитие имели 67,6-87,7% школьников, при этом доля мальчиков с гармоничным физическим развитием превысила таковую среди девочек на 3,8-4,9% в возрасте в 7-8 лет и на 6,7-16,1% в возрасте 13-16 лет ($p<0,05$).

Дисгармоничность физического развития в 7-8 лет (на 4,2-4,9%) и 13-16 лет (на 6,9-16,6%) чаще наблюдалось среди мальчиков, чем у девочек ($p<0,05$), а в 11-12 лет характерна обратная тенденция, т.е. дисгармоничное физическое развитие встречалось у девочек на 7,9-9,9% больше по сравнению с мальчиками ($p<0,05$).

Анализ структуры дисгармоничности позволил установить гендерную зависимость. Удельный вес мальчиков с дисгармоничным физическим развитием за счёт дефицита массы тела статистически значимо выше в возрастных группах в 15-16 лет, чем у девочек ($p<0,001$). В возрасте 10-13 лет определяется статистически значимое превышение доли девочек с дисгармоничным физическим развитием за счёт дефицита массы тела (2,9% у мальчиков и 5,4% у девочек), ($p<0,001$).

Необходимо отметить, что среди школьников всех возрастных групп наблюдались дети с дисгармоничным физическим развитием за счёт избытка массы тела, но только в возрасте 7-9 лет количество мальчиков с данным уровнем физического развития регистрировалось в 2,3-4,4 раза чаще и было статистически значимо выше, чем у девочек ($p<0,03$).

При оценке физического развития детей школьного возраста в зависимости от условий проживания установлено, что дисгармоничное физическое развитие встречается у городских школьников с частотой 13,6-25,6%, у сельских 19,1-36,3%. Минимальная распространённость дисгармонично развитых мальчиков была выявлена у городских школьников в 7 лет (13,6%), а у сельских — в 8 лет (19,1%). Наибольший уровень дисгармонично развитых мальчиков был зафиксирован в городе в 13 лет (25,6%), в селе в 14 лет (36,3%), ($p<0,001$).

Дисгармоничность физического развития наиболее выражена и у сельских девочек (в 1,5-2,3 раза больше) по сравнению с городскими в различных возрастных группах. При анализе структуры дисгармоничности установлено, что среди городских и сельских детей преобладают школьники с дефицитом массы тела.

Таким образом, анализ показателей физического раз-

вития детей школьного возраста Монголии показал, что физическое развитие исследуемых детей соответствует возрастно-половым закономерностям, более половины детей имеют гармоничное физическое развитие, при этом удельный вес мальчиков с гармоничным развитием выше, чем у девочек, уровень дисгармоничности всех детей определяется в основном за счет дефицита массы тела и зависит от возраста, пола и условий проживания.

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: 25.12.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. - М.: ИЦЗД РАМН, 2008. — С.5
2. Баранов А.А., Кучма В.Р. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: Сборник материалов. — Вып. VI. — М.: Педиатр, 2013. — С. 7.
3. Гаскова Н.П., Погорелова И.Г. Показатели физического развития детей старшего школьного возраста г. Иркутск // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 93, № 2. — С. 105-107.
4. Калюжный Е.А., Басуров В.А., Жулин Н.В. Здоровье сельских школьников в современных экологических и социальных условиях // Нижегородский медицинский журнал. — 2005. — №1. — С.136-144.
5. Калюжный Е.А., Кузмичев Ю.Г., Михайлова С.В.,

- Чекмарева А.И. Изучение физического развития сельских школьников Нижегородской области с использованием комплексной оценки // Мир науки, культуры, образования. — 2013. — № 5 (42). — С.401-405.
6. Рзянкина М.Ф., Андриюшкина Е.А. Здоровье детей в образовательных учреждениях. Организация и контроль / Под ред. М.Ф. Рзянкиной, В.Г. Молочного. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 376 с.
7. Скоблина Н.А. Научно-методическое обоснование оценки физического развития детей в системе медицинской профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — С. 3.
8. Цыренжапова Н.А., Погорелова И.Г. Анализ показателей физического развития детей дошкольного возраста г. Иркутск // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 116, № 1. — С. 101-102.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.P., Scoblina N.A. Physical development of children and teenagers on the eve of the millennium. — Moscow: INZD RAMN, 2008. — P. 5. (in Russian)
2. Baranov A.A., Kuchma V.P. Physical development of children and teenagers in Russian federation: Summary of materials. — Edition VI. — Moscow: Pediatr, 2013. -P. 7. (in Russian)
3. Gaskova N.P., Pogorelova I.G. Physical development of Irkutsk teenagers // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2010. — Vol. 93 (2). — P. 105-107. (in Russian)
4. Kalyuzhny E.A., Basurov V.A., Zhulin N.V. Health of rural students in the current environmental and social conditions // Nijegorodskii meditsinskii zhurnal. — 2005. — №1. — P.136-144. (in Russian)
5. Kalyuzhny E.A., Kuzmichev Y.G., Mikhailova S.V.,

- Chekmareva A.I. Study of physical development of rural school children with comprehensive evaluation //Mir nauki, kulturi, obrazovaniya. — 2013. — №5. — P. 401-405. (in Russian)
6. Rzyankina M.F., Andryushkina E.A. Child health in educational institutions. Organization and control / Ed. M.F. Rzyankinoi, B.G. Molochno. — Rostov-on-Don: Feniks, 2005. — 376 p. (in Russian)
7. Skoblina N.A. Scientific and methodological substantiation of evaluation on physical development of children in the system of medical prevention: Thesis DSc. — Moscow, 2008. — P. 3.
8. Tsyrenzhapova N.A., Pogorelova I.G. Analis of indices of physical development in children of preschool age in Irkutsk-city // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2013. — Vol. 116 (1). — P. 101-102. (in Russian)

Информация об авторах: Гомбоцэрэн Амгалан — научный сотрудник Национального центра общественного здоровья Монголии при Министерстве здоровья Монголии; Погорелова Ирина Геннадьевна — доцент кафедры коммунальной гигиены и гигиены и детей подростков, к.м.н., ИГМУ, 664003, г. Иркутск, Красного Восстания, 1, e-mail: pogorelova_irine@mail.ru.

Information About the Authors: GombotserenAmgalan — researcher at the National Center for Public Health, Ministry of Health of Mongolia; Pogorelova Irina G. — Associate Professor, MD, PhD, Department of Municipal Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents ISMU, 664003, Russia, Irkutsk, KrasnogoVosstania str., 1, e-mail: pogorelova_irine@mail.ru,

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ВЫСОЧИНА Г.И., КУКУШКИНА Т.А., КОСТИКОВА В.А. — 2015
УДК: 582.665.11: 615.322

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ОСНОВНЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В *RHEUM COMPACTUM* L. ПРИ ИНТРОДУКЦИИ В НОВОСИБИРСКУЮ ОБЛАСТЬ

Галина Ивановна Высочина, Татьяна Абдулхаиловна Кукушкина, Вера Андреевна Костикова
(Центральный сибирский ботанический сад СО РАН, директор — чл.-корр. РАН., д.б.н. В.П. Седельников,
лаборатория фитохимии, зав. — проф., д.б.н., Г.И. Высочина)

Резюме. Исследование динамики накопления биологически активных веществ в органах надземной части растений *Rheum compactum* L., показало, что бутоны и цветки могут быть источником флавонолов (7,42% и 7,00%, соответственно), катехинов (0,61% и 1,05%), танинов (25,48% и 22,13%) и сапонинов (24,89% — в бутонах). Листья в период отрастания и начала бутонизации накапливают много каротиноидов (212,67%). Больше всего пектиновых веществ содержится в черешках листьев (3,43% пектинов и 3,40% протопектинов).

Ключевые слова: *Rheum compactum*, флавонолы, катехины, танины, сапонины, каротиноиды, пектины и протопектины.

DYNAMICS OF THE CONTENT OF THE MAIN GROUPS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN *RHEUM COMPACTUM* L. AT THE INTRODUCTION INTO THE NOVOSIBIRSK REGION

G.I. Vysochina, T.A. Kukushkina, V.A. Kostikova
(Central Siberian Botanical Garden, SB RAS)

Summary. The dynamic of accumulation of the biologically active substances in the organs the above-ground parts of the plants *Rheum compactum* L. was studied. Revealed, that the buds and flowers can be a source of flavonols (7.42% and 7.00%, respectively), catechins (0.61% and 1.05%), tannins (25.48% and 22.13%) and saponins (24/89% — in the buds). Leaves during growth and early budding accumulate a lot of carotenoids (212.67%). Most pectin contained in the leaf petioles (3.43% — pectin and 3.40% — protopectin).

Key words: *Rheum compactum*, flavonols, catechins, tanins, saponins, carotenoids, pectins and protopectins.

Виды рода ревень — *Rheum* L. широко представлены в мировой флоре. Они содержат соединения многих классов (полифенолы, антрахиноны, стилбены, сапонины и др.), вследствие чего обладают широким спектром биологической активности [14]. В последние десятилетия ученые разных стран активно изучают химический состав и биологическую активность видов ревеня, уделяя особое внимание возможности создания на их основе лечебно-профилактических препаратов.

Одним из типичных представителей рода является сибирско-монгольско-китайский вид *Rheum compactum* L. (Syn. *R. orientale* Losinsk., *R. altaicum* Losinsk.) — ревень густоцветковый. Это многолетнее растение 30 — 120 см высотой с толстым полым стеблем и сильно утолщенным корнем. Розеточные листья до 60 см в поперечнике, длинночерешковые, почти округлые, при основании глубоко сердцевидные, плоские или слегка волнистые. Соцветие метельчатое, густое. Околоцветник беловатый. Произрастает на скалах, каменистых россыпях и каменистых степях в горном, лесном поясе и высокогорьях [12].

Применяется как общеукрепляющее средство при малокровии, туберкулезе. В тибетской медицине используется в составе многих рецептов при инфекционных заболеваниях. В Сибири и Средней Азии порошок из подземных органов применяют наружно при ожогах, отвар как слабительное или вяжущее (в зависимости от дозы). Листья, черешки и цветоносы используют в пищу. Высушенные черешки добавляют в компоты. Известно как красильное растение [6, 11].

Сведений о вторичных метаболитах ревеня густоцветкового очень мало. В надземной части растений найдены гликозиды кемпферола, кверцетина и мирцитина, в подземных органах — оксиметилантрахиноны хризофанол, эмодин, фисцион, алоэ-эмодин и реин [3].

При использовании растений в качестве источника биологически активных веществ необходимо исследование динамики их накопления в различных органах и определение фаз вегетации с максимальным содержанием. Вопросы сезонного и возрастного варьирования ве-

ществ в растениях различных видов изучались многими авторами, однако полученные материалы, по мнению В. Г. Минаевой [7], «разнохарактерны, разноречивы, а порой и противоположны, касаются разнообразных объектов и этапов их развития, а поэтому несопоставимы». В большинстве работ отмечается возрастание количества флавоноидов с начала вегетации до максимального в фазах бутонизации или цветения. Некоторые исследователи наблюдали спад содержания суммы флавоноидов и главных компонентов флавоноидного комплекса в фазу цветения, что может быть следствием расщепления их в процессах опыления и оплодотворения [1, 2, 7]. Выявление сроков сбора сырья, содержащего биологически активные вещества, очень важно при разработке и внедрении новых лекарственных препаратов [10].

Цель настоящей работы — изучить особенности накопления основных групп биологически активных веществ в органах надземной части растений *R. compactum* в зависимости от фазы вегетации.

Материалы и методы

Объект исследования: ревень густоцветковый — *Rheum compactum*. Изучали репродуктивные органы и листья (пластинку листа и черешок) растений второго года жизни, произрастающих в условиях культуры на экспериментальном участке ЦСБС СО РАН (г. Новосибирск). Сбор сырья проводили в 2013 г. в несколько сроков в соответствии с фазами развития растений: начало вегетации, бутонизация, массовое цветение, плодоношение. Средняя проба составлена из органов 25 растений. Использовали материал, высушенный в тени в проветриваемых помещениях. Все биохимические показатели рассчитывали на массу абсолютно сухого сырья. За результат принимали среднее из данных трех параллельных определений по каждому показателю.

Для определения содержания флавонолов, катехинов, танинов (гидролизуемых дубильных веществ), ка-

максимальное содержание и пектинов и протопектинов во всех органах. Больше всего пектиновых веществ в черешках (3,43% пектинов и 3,40% протопектинов), в листьях меньше (2,90% и 2,79%), причем обе формы содержатся практически в одинаковых количествах. В цветках протопектинов в 2,3 раза больше, чем пектинов. Вследствие высокого содержания пектиновых веществ черешки листа бутонизирующих и цветущих растений ревеня густоцветкового представляет собой ценный пищевой продукт. Об этом же свидетельствует обнаружение в черешках листа больших количеств сапонинов (22,99%), ценных биологически активных веществ достаточного широкого спектра действия. Самое высокое содержание сапонинов в бутонах (24,89%), в цветках происходит резкое снижение. Сапониносодержащие растения эффективны при склерозе сосудов, атеросклерозе в сочетании с гипертонической болезнью, злокачественных новообразованиях, используются как мочегонные, общеукрепляющие, тонизирующие, противоопухолевые и седативные средства, благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему [10].

Таким образом, надземная часть растений *Rheum contractum*, выращенных на экспериментальном участ-

ке ЦСБС СО РАН (г. Новосибирск), содержит комплекс биологически активных веществ — флавонолов, катехинов, танинов, каротиноидов, пектиновых веществ, сапонинов. Исследование динамики накопления БАВ в органах растений показало, что бутоны и цветки могут быть источником флавонолов, катехинов, танинов, пектиновых веществ, сапонинов, листья — каротиноидов (в период отрастания и начала бутонизации). Перспективность использования ревеня густоцветкового для получения лечебных средств подтверждается также значительной биомассой растений.

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: 15.11.2014.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валуцкая А.Г. Динамика флавонолов у *Heracleum dissectum* Ledeb. в период цветения // Растительные ресурсы. — 1984. — Т. 20. Вып. 1. — С. 119-123.
2. Высочина Г.И. Динамика содержания и компонентного состава флавоноидов *Polygonum aviculare* L. // Растительные ресурсы. — 1999. — Т. 35. Вып. 3. — С. 67-74.
3. Высочина Г.И. Фенольные соединения в систематике и филогении семейства гречишных. — Новосибирск: Наука, 2004. — 240 с.
4. Высочина Г.И., Кукушкина Т.А., Васфилова Е.С. Биологически активные вещества растений рода *Filipendula* Mill. на Среднем Урале // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клин. медицина. — 2013. — Т. 11. Вып. 3. — С. 55-56.
5. Запроматов М.Н. Фенольные соединения: Распространение, метаболизм и функции в растениях. — М.: Наука, 1993. — 272 с.
6. Иванова К.В. Род *Rheum* L. — Ревень // Культурная флора СССР: Листовые овощные растения. — Л.: Агропромиздат, 1988. — Т. XII. — С. 30-70.
7. Минаева В.Г. Флавоноиды в онтогенезе растений и их

- практическое использование. — Новосибирск, 1978. — 256 с.
8. Никитюк В.Г. Каротиноиды и их значение в живой природе и для человека // Провизор. — 1999. — №6. — С. 39-41.
 9. Овдов Ю.С. Современные представления о пектиновых веществах // Биоорганическая химия. — 2009. — Т. 35. № 3. — С. 293-310.
 10. Растительные лекарственные средства / Под ред. Н.П. Максютной. — Киев: «Здоров'я», 1985. — 280 с.
 11. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Magnoliaceae — Limoniaceae. — Л.: Наука, 1984. — 460 с.
 12. Флора Сибири. Salicaceae — Amaranthaceae. — Новосибирск: Наука. 1992. — Т.5. — 311 с.
 13. Хворост О.П., Беликов В.В., Сербин А.Г., Комиссаренко Н.Ф. Сравнительная количественная оценка содержания дубильных веществ у *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. // Растительные ресурсы. — 1986. Т. 22. — Вып. 2. — С. 258-262.
 14. Agarwal S.K., Singh S.S., Lakshmi V., Verma S., Kumar S. Chemistry and Pharmacology of Rhubarb (*Rheum* species) — A Review. // Journal of Scientific & Industrial Research. — 2001. — Vol. 60. — № 1. — P. 1-9.

REFERENCES

1. Valutskaya A.G. Dynamics of flavonoids in *Heracleum dissectum* Ledeb. during the flowering period // Rastitel'nye resursy. — 1984. — Vol. 20. — №. 1. — P. 119-123. (in Russian)
2. Vysochina G.I. Dynamics of content and component composition of flavonoids in *Polygonum aviculare* L. // Rastitel'nye resursy. — 1999. — Vol. 35 (3). — P. 67-74. (in Russian)
3. Vysochina G.I. Phenolic compounds in systematics and phylogeny of the family Polygonaceae Juss. — Novosibirsk: Nauka, 2004. — 240 p. (in Russian)
4. Vysochina G.I., Kukushkina T.A. Vasilova E.S. Biologically active substances of plants of the genus *Filipendula* Mill. in the middle Urals // Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina. — 2013. — Vol. 11 (3). — P. 55-56. (in Russian)
5. Zaprometov M.N. Phenolic compounds: Distribution, metabolism and functions in plants. — Moscow: Nauka, 1993. — 272 p. (in Russian)
6. Ivanova K.V. *Rheum* L. // Flora of Cultivated plants: leaves vegetable plants. — Leningrad: Agropromizdat, 1988. — Vol. XII. — P. 30-70. (in Russian)
7. Minaeva V.G. Flavonoids in ontogenesis of the plants and

- their practical use. — Novosibirsk, 1978. — 256 p. (in Russian)
8. Nikitiuk V.G. Carotenoids and their importance in wildlife and humans // Provizor. — 1999. — № 6. — P. 39-41. (in Russian)
 9. Ovodov Yu.S. Current ideas about pectin substances // Bioorganicheskaja khimija. — 2009. — Vol. 35 (3). — P. 293-310. (in Russian)
 10. Herbal medicines / Ed. N.P. Maksyutina. — Kiev: Zdorov'ja, 1985. — 280 p. (in Russian)
 11. Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Family Magnoliaceae — Limoniaceae. — Leningrad: Nauka, 1984. — 460 p. (in Russian)
 12. Flora Sibiriae. Salicaceae — Amaranthaceae. — Novosibirsk: Nauka, 1992. — Vol. 5. — P. 108-109. (in Russian)
 13. Khvorost O.P. Belikov V.V., Serbin A.G., Komissarenko N.F. Comparativ quantitative estimation of content of tannic substances in *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn // Rastitel'nye resursy. — 1986. — Vol. 22 (2). — P. 258-262. (in Russian)
 14. Agarwal S.K., Singh S.S., Lakshmi V., Verma S., Kumar S. Chemistry and Pharmacology of Rhubarb (*Rheum* species) — A Review. // Journal of Scientific & Industrial Research. — 2001. — Vol. 60. — № 1. — P. 1-9.

Информация об авторах: Высочина Галина Ивановна — зав. лаб. фитохимии, д.б.н., профессор; 630090 (Россия), г. Новосибирск, ул. Золотогорная, 101, e-mail: vysochina_galina@mail.ru; Кукушкина Татьяна Абдулхаиловна — с.н.с. лаб. фитохимии, e-mail: kukushkina-phyto@yandex.ru; Костикова Вера Андреевна — м.н.с. лаб. фитохимии, к.б.н. e-mail: serebryakova-va@yandex.ru.

Information About the Authors: Vysochina Galina I. — Mgr. of the Laboratory of Phytochemistry, PhD., Professor;

RF-630090, Novosibirsk, Zolotodolinskaya st., 101, e-mail: vysochina_galina@mail.ru; Kukushkin Tatiana A. — Senior Researcher of the Laboratory of Phytochemistry, e-mail: kukushkina-phyto@yandex.ru; Kostikova Vera A., Junior Researcher of the Laboratory of Phytochemistry, PhD, e-mail: serebryakovava@mail.ru

© МЯДЕЛЕЦ М.А., СИРОМЛЯ Т.И., ОХЛОПКОВА О.В., КАЧКИН К.В. — 2015
УДК 577.118:582.933

СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ ПОДОРОЖНИКА БОЛЬШОГО (*PLANTAGO MAJOR L.*) В УСЛОВИЯХ АНТРОПОГЕННО НАРУШЕННЫХ МЕСТООБИТАНИЙ

Марина Александровна Мяделец¹, Татьяна Ивановна Сиromля¹,
Олеся Викторовна Охлопкова², Константин Вячеславович Качкин²

(¹Институт почвоведения и агрохимии СО РАН, директор — д.б.н. К.С. Байков, лаборатория биогеохимии, зав. — д.б.н. А.И. Сысо; ²Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин, кафедра гигиены и экологии, зав. — д.б.н., проф. Н.Г. Никифорова)

Резюме. Проведено исследование элементного химического состава листьев, водных и водно-спиртовых извлечений *P. major*, произрастающего в антропогенно нарушенных местообитаниях. Достоверных отличий между валовым содержанием химических элементов (ХЭ) в исследуемых и аптечных образцах не обнаружено, сырье соответствует требованиям СанПиН 2.3.2.1078-01. Степень извлечения ХЭ 10% HCl максимальна для K, Na, Ni (86-98 % от валового содержания), минимальна для Cu (33-68) и Pb (21-76). В водные извлечения в значительной степени переходят K (57±3% от валового содержания), Na (41±3), Mg (38±4), Sr (33±2), а также Cd (69±9) и Ni (42±5), низкой степенью извлечения характеризуются Cu (5±1), Pb (6±0,2), Fe (0,4±0,01). В водно-спиртовые экстракты переходило значительно больше Pb (54±13 % от валового содержания), примерно те же количества Cu, Na и Ni, прочие ХЭ извлекались слабее. Содержание полисахаридов соответствует требованиям Государственной фармакопеи (не менее 12%), количество дубильных веществ составляет 5,5-6,9%, флавонолов — 0,22-1,05%, хлорофилла — 4,0-13,5%.

Ключевые слова: *Plantago major L.*, листья, водные и водно-спиртовые извлечения, элементный состав, биологически активные вещества, хлорофилл.

CONTENT OF CHEMICAL ELEMENTS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN PLANTAIN LEAVES (*PLANTAGO MAJOR L.*) UNDER ANTHROPOGENICALLY DISTURBED HABITATS

M.A. Myadelets¹, T.I. Siromlya¹, O.V. Ohlopkova², K.V. Kachkin²

(¹Institute of Soil Science and Agrochemistry, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk;
²Novosibirsk State Medical University, Russia)

Summary. A study of the elemental chemical composition of leaves, water and hydro-alcoholic extracts of *P. major*, growing in anthropogenically disturbed habitats. Significant differences between the total content of chemical elements (ChE) in the studied samples and pharmacy are found, the raw material complies Sanitary 2.3.2.1078-01. The recovery rate of 10% HCl ChE maximum for K, Na, Ni (86-98% of total content), the minimum for Cu (33-68) and Pb (21-76). In the aqueous extract largely transferred K (57±3% of the total contents), Na (41±3), Mg (38±4), Sr (33±2), a well as Cd (69 ± 9) and Ni (42 ± 5), characterized by a low degree of extraction of Cu (5±1), Pb (6.0±0.2), Fe (0.4±0.01). In aqueous-alcoholic extracts passed significantly more Pb (54±13% of the total content), about the same amount of Cu, Na, and Ni, other ChE extracted weaker. Polysaccharide content complies with the State Pharmacopoeia (not less than 12%), the amount of tannins is 5.5-6.9%, flavonols — 0.22-1.05%, chlorophyll — 4.0-13.5%.

Key words: *Plantago major L.*, water and water-alcohol extraction, elemental composition, biologically active substances, chlorophyll.

В настоящее время интерес к использованию растительного сырья в медицине неуклонно растет, что обусловлено сочетанием хорошего терапевтического эффекта фитопрепаратов с их относительной безвредностью [9]. В свою очередь уменьшаются территории, не испытывающие антропогенной нагрузки, и в связи с этим возникает необходимость исследования возможности применения лекарственных растений, произрастающих на антропогенно нарушенных местообитаниях. Наиболее популярными формами использования лекарственных растений являются настои и отвары. Как установлено, экотоксиканты способны накапливаться в растениях в концентрациях, значительно превышающих допустимые уровни потребления, однако, в отвар или настой переходит лишь некоторая доля металла, содержащегося в лекарственном растительном сырье [6].

Plantago major L. — подорожник большой — является ценным лекарственным растением, применяющимся в качестве отхаркивающего средства при заболеваниях дыхательных путей, а также в составе комплексной терапии. Листья *P. major* включены в Государственную фармакопею (ГФ) [4] как лекарственное сырье. Данный вид лекарственного растения является одним из наиболее известных и характерных представителей урбанofлоры.

Цель работы: определение элементного химического состава листьев, водных и водно-спиртовых извлечений *P. major*, произрастающего в антропогенно нарушенных местообитаниях, а также соответствия показателям ГФ [4] и СанПиН 2.3.2.1078-01 [3] по допустимости к использованию в медицинских целях.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили образцы растительного сырья (листья) *P. major*, собранные в фазу цветения растений в вегетационные периоды 2011-2012 гг. на территории крупного промышленного центра — г. Новосибирска (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика места сбора исследуемых образцов

№ точки	Место сбора	Л от трассы, м
I	п. Плотниково (НСО)	5-10
II	Ост. «Куприна», ул. Никитина	4-10
III	Ост. «Сибирская ярмарка», Красный проспект	2-10
IV	Ост. «Горбольница», ул. Залесского	8-10
V	Ост. «Карьер Борок», ул. Большевицкая	5-10

MEDICINAL AND RARE ORCHIDS OF THE SOUTH WESTERN KOPETDAG

A. Akmuradov, S. A. Pleskanovskaya, B. K. Shayimov
(The state medical university of Turkmenistan, Ashkhabad, Turkmenistan)

Summary. In spite of the fact that all Orchidaceous love the wet inhabitancy, some of them are conserved in the nature of Turkmenistan. Endeical and rare Orchidaceous of Turkmenistan grow, basically, around South Western Kopetdagh. Plants are under sized more often, their chemical compound is rich. The purpose of the presenting works is representation to experts in Orchidaceous' the data about endemically and rare Orchidaceous species of Turkmenistan, their features (botany) and use in national medicine.

Keywords: family of floral plants *Orchidaceae* Juss., *Orchidaceous*, endemically kinds, phytology, use in national medicine, Turkmenistan.

Высокие лечебные свойства лекарственных растений ставят под угрозу сам факт их существования на нашей планете. Активность большого числа любителей «траволечения» может привести к исчезновению целых видов высокоэффективных лекарственных растений. Многие из них уже занесены в Красную книгу как исчезающие виды. На грани исчезновения сегодня находятся уже не отдельные виды, а роды и даже семейства растений. Крупнейшее семейство цветковых растений *Orchidaceae* Juss. (орхидные) целиком включено во II Приложение Конвенции по международной торговле видами дикой фауны и флоры, находящимися под угрозой исчезновения.

Семейство орхидных насчитывает 750 родов и от 20000 до 25000 видов по данным одних авторов [39] и 800 родов 35000 видов — по данным других [10]. Виды этого семейства распространены по всей суше (за исключением полярных областей и пустынь) [21, 25, 30, 31, 32, 35,].

В настоящее время ввиду своей сверхчувствительности к изменениям условий обитания, мелиоративным мерам, загрязнению воды и воздуха, внесению удобрений, а также из-за непомерного сбора и последующей продажи фармацевтическим компаниям на пути к исчезновению находится около 17 тысяч представителей семейства орхидных. Вследствие этого в Красную книгу Великобритании включено 17 видов орхидей, в Югославии — 7, в Греции — 4, в Лихтенштейне — 14, в Люксембурге — 8, в Болгарии — 4, в Исландии — 1, в странах СНГ — 35 [3, 8] в Туркменистане — 7 видов [2, 14].

Несмотря на то, что все орхидные любят влажную среду обитания, некоторые из них сохранены в природе Туркменистана. Целью настоящей работы является представление специалистам в области орхидных данных об эндемичных и редких видах орхидных Туркменистана, их особенностях и использовании в нетрадиционной медицине.

Орхидные (*Orchidaceae* Juss) — род *Ophrys* (офрис) довольно хорошо изучены и в том числе в Азиатском регионе планеты [1, 27, 28, 33, 38, 39, 40]. Как правило, это травянистые многолетники от 40 до 80 см в высоту. Почти все орхидные содержат флавоноиды (в их числе антоцианы), а также азотсодержащие соединения, фенольные гликозиды и высшие алифатические углеводороды. В их составе так же обнаружены сесквитерпеноиды, алкалоиды, стероиды [29, 36]. Эти химические соединения и определяют высокую лекарственную ценность орхидных особенно для косметологии [7, 11, 12, 37, 38].

Среди более чем 1500 видов лекарственных растений Юго-Западных районов Копетдага, Бадхыза и Койтендага (Туркменистан) определены 14 представителей орхидных, объединенных в 8 родов. Орхидные Туркменистана представлены 4 видами ятрышника — ятрышник ложнорыхлоцветковый (*Orchis pseudolaxiflora* Czerniak), ятрышник обезьяний (*O. simian* Lam.), ятрышник Федченко (*O. Fedtschenkoi* Czerniak), ятрышник болотный (*O. Palustris* Jacq.); двумя видами дремлика — дремлик чемерицелистный (*Epipastis veratrifolia* Boiss. Et Hohen.), Дремлик туркменский (*E. Turcomanica*

K. Pop. Et Neschat.); двумя видами офриса — офрис каспийский (*Ophrys transhyrcana* Czerniak.), офрис копетдагский (*O. Kopetdagensis* K. Pop. Et Neschat.), двумя видами дактилоризы — дактилориза желтоватая (*Dactylorhiza flavescens* (C. Koch) Holub), дактилориза теневая (*D. umbrosa* (Kar. Et Kir.) Nevski); а так же по одному виду — анакампис пирамидального (*Anacamptis pyramidalis* (L.) Rich.), тайника овального (*Listera ovata* (L.) R. Br.), эулофии туркестанской (*Eulophia turkestanica* (Litv.) изевксина шлемовидной (*Zeuxine strateumatica* (L.) Schlechter.) [1, 2, 4, 5].

Все виды орхидных, произрастающие в Туркменистане, представляют собой небольшие многолетние травянистые растения с несколькими листьями с параллельным или дуговидным жилкованием, охватывающими одиночный цветонос с ползучими, укороченными корневищами (5 видов) или корневыми клубнями (9 видов). Ниже мы подробно остановимся на каждом из эндемичных и редких орхидных Туркменистана.

Эулофия туркестанская (*Eulophia turkestanica* (Litv.) Schlechter) — известна как многолетнее сапрофитное растение высотой 25-50 см, желтовато-фиолетовое, голое. Корневище угловатое, с мясистыми волокнами. Стебель прямостоячий, с редуцированными, узкими, линейными, жесткими листьями, напоминающими листья злаков. Верхние листья в форме прицветников, сидячие, нижние — стеблеобъемлющие, длиной 2-3 см, на верхушке треугольные, заостренные. Соцветие кистевидное, рыхлое, длиной 22 см. Прицветники линейные или линейно-ланцетные, заостренные. Цветки поникающие, ярко-желтые. Цветоножка около 1 см длины. Плод — эллиптическая коробочка, длиной 2,5 см и шириной 1,2 см. Семена многочисленные, мелкие. Опыление энтомофильное. Цветет в апреле-мае, плодоносит в мае-июне [26]. Обитает в тугаях и поймах заболоченных берегов рек, среди зарослей лоха узколистного (*Elaeagnus angustifolia* L.), солодки шиповатой (*Clycyrrhiza aspera* Pall.) и эриантуса равенского (*Erianthus ravennae* (L.) Beauv.). На территории Туркменистана эулофия зарегистрирована на берегах Амударьи, близ городов Фараб и Атамурат (Керки, Туркменистан) [20]. Вид встречается редко. Насчитано всего 5 особей. Внесен в Красную книгу Туркменистана и Список CITES [14]. Очевидна необходимость изучения биоэкологических особенностей, а также поиск новых мест обитания данного вида орхидных, его сохранение и восстановление численности.

Дактилориза желтоватая (*Dactylorhiza flavescens*) — многолетнее травянистое растение высотой 10-35 см. Цветки светло-желтые или фиолетово-пурпурные, реже беловатые. Цветет в апреле-мае, плодоносит в мае-июне. Предпочитая верхние и средние пояса гор (1400-1600 м над ур.м.), вид приурочен к северным горным склонам, сырым местам, зарослям древесной растительности и горным лужайкам [20, 26]. Этот вид встречается крайне редко и в основном в районах Сюнт, Караклы, Хатынага Юго-Западного Копетдага. На ключевом участке Сюнта в 2013 году в ущелье Хатынага на 2 учетных площадках в 1 м² были найдены соответственно 8 и 10 особей в фазе цветения и плодоношения высотой 15-30 см. В настоящее время зарегистрировано 600 особей. Вид внесен в Красную книгу Туркменистана [14].

и 2-3 см ширины, на верхушке клиновидные или закрученные. Соцветие — удлиненная кисть до 25 см длины и 3 см в диаметре, цветков 4-8. Плоды неизвестны. Цветет в мае-июне, плодоносит в июле-августе [20,26].

Вид произрастает в Юго-Западном Копетдаге (Айidere, Пордере), предпочитая нижний и средний пояса гор (1100-1300 м над ур.м.), приурочен к задернованным берегам речек, полутени ореха грецкого и ясеня сирийского. Встречается редко, эндемик [20, 23]. Исчезает при разрушении или загрязнении мест естественного обитания и при исчезновении насекомых-опылителей, погибающих от инсектицидов.

Дремлик чемерицелистный (*Epipastis veratrifolia* Boiss. et Hohen) — многолетнее травянистое растение с многочисленными зелеными листьями высотой от 50 до 100 см. Стебель прямой, сверху мелкоопушенный, внизу с 3-4 короткими влагалищами, ползучим корневищем, несущим придаточные корни, и 6-10 овально или узколанцетными, заостренными, голыми листьями, 20 см длины и 4 см ширины. Соцветие — прямая, односторонняя, редковатая кисть, длиной (10) 15-40 (45) см, сверху мелкоопушенная, с 4-20 цветками. Цветки неправильные, поникающие, зеленовато-пурпурные. Плод — многосемянная коробочка, раскрывающаяся шестью щелями. Семена мелкие. Цветет в мае-июне, плодоносит в июле-августе. Размножается семенами и вегетативно (корневищами) [16, 20,26].

Вид произрастает в Юго-Западном (Кыргыз, Айidere, Учтеклер) и Центральном (Сарымсакли) Копетдаге, предпочитая средний пояс гор (1300-1450 м над ур.м.), приурочен к ущельям, тенистым, влажным местам среди древесных растений. Встречается изредка, единично или небольшими группировками [20]. 26 апреля 2014 года в ущелье Кыргыз на учетных площадках площадью в 1 м² насчитано 8 цветущих особей. Всего в ущелье было насчитано 23 особи. Внесен в Красную книгу Туркменистана [14]. Необходимо изучение особенностей биоэкологии и симбиоза с грибами. Интродуцирован в Ботанический сад Института биологии и лекарственные растения Академии наук Туркменистана [4].

Дремлик туркменский (*E. turcomanica* K. Pop. et Neschat) — многолетнее травянистое растение высотой 25-30 см, с ползучим корневищем, несущим придаточные шнуровидные корни. Стебель продольно бороздчатый, голый, лишь в верхней части с очень редкими короткими волосками. Листья малочисленные (4-5), немного превышающие по длине междуузлия, сидячие, голые; нижние овальные, или овально-ланцетные, средние ланцетные, заостренные, 2-5 см длины и 1-2 см ширины. Верхушечное кистевидное соцветие короткое, однобокое, 5-8 см длины. Цветки неправильные и малочисленные (менее 10), обоеполые. Плод — овальная, зеленая, голая коробочка, 1,0-1,2 см длины и 0,5-0,6 см ширины, на коротких (0,4-0,5 см длины) ножках. Семена многочисленные, очень мелкие, продолговатые, серые. Цветет в мае-июне, плодоносит в июле. Возобновляется побегами от корневищ [26]. Вид произрастает в Юго-Западном Копетдаге (Айidere), предпочитая средний пояс гор (1200-1300 м над ур.м.), приурочен к ущельям, сырým местам, берегам горных речек. Эндемик, встречается очень редко, единично [20, 22]. В популяции насчитывается до 10 особей. Вид внесен в Красную книгу Туркменистана [14]. Необходимо поиск новых мест обитаний, изучение биоэкологических особенностей [4].

Тайник овальный (*Listera ovata* (L.) R. Br.) — многолетнее травянистое растение высотой 25-60 см. Корневище ползучее, короткое, толстоватое, густо усажено тонкими корнями. Стебель ниже листьев голый и более толстый с буроватыми влагалищами, выше — коротко-железисто-опушенный, с 1-3 маленькими редуцированными листьями. Листья к основанию суженные, сидячие, со стеблеобъемлющим основанием, на верхушке тупые или с коротким заострением. Соцветие

кистевидное. Цветки зеленоватые или желтовато-зеленоватые, иногда с грязновато-пурпурной окраской внутренних листьев околоцветника. Плод — одногнездная коробочка. Семена очень мелкие. Цветет в апреле-мае, плодоносит в июне-июле. Размножается семенами и корневищами [26]. Вид произрастает в Юго-Западном Копетдаге (Йолдере, Айidere, Пордере), предпочитая средний пояс гор (1300-1450 м над ур.м.), приурочен к склонам гор, ущельям, сырým местам, берегам речек. Встречается редко [20]. В последние годы зарегистрировано всего 5 особей. Вид внесен в Красную книгу Туркменистана. Лимитирующими факторами являются пересыхание горных источников, интенсивный выпас. Необходимо усиление запovedного режима, запрет выпаса, а также изучение биоэкологических особенностей и возможности семенного размножения с целью возобновления вида в естественных биотопах [4, 13].

Зевксина шлемовидная (*Zeuxina estrateumatica* (L.) Schlechter) — многолетнее травянистое растение с тонким корневищем высотой 6-16 см. Стебли невысокие, с многочисленными, узкими, линейными листьями. Кисть 2,5-5,0 см длины и 0,9-1,8 см ширины. Прицветники пленчатые, заостренные, однонервные, 0,8-1,5 см длины, превышают цветки. Последние — белые, листочки околоцветника 0,3-0,5 см длины; губа на конце с небольшим почковидным расширением, цветет в марте, плодоносит в апреле [26]. Вид произрастает на песчано-иловатых наносах правого берега реки Амударья, предпочитая влажные и заболоченные места. 10 апреля 1989 года найдено новое местонахождение [24]. Гербарные образцы хранятся в гербариях Ботанического сада и Института ботаники РАН. Рекомендуем внести в Красную книгу Туркменистана. Необходимо изучение биоэкологических особенностей и поиск новых мест обитания.

Все виды орхидей Туркменистана начинают вегетировать и цвести после наступления сезона дождей при определенном температурном режиме, в зависимости от вида растения, места обитания и высоты над уровнем моря. С наступлением жары растения уходят в относительный покой (продолжительностью 5-6 месяцев) и с наступлением сезона осенних дождей входят в новый годичный цикл развития [17].

Химический состав эндемичных и редких орхидных Туркменистана достаточно богат и сопоставим с таковыми орхидными других регионов планеты [28, 29, 30, 31]. Так, флавоноиды, углеводы, фенольные гликозиды и производные фенольных кислот установленной структуры выявлены в тайнике овальном, дремликчемерицелистном, анакамптисе пирамидальном, ятрышнике Федченко, ятрышнике ложнорыхлоцветковом [4, 30]. Кумарины — найдены в дремликчемерицелистном, ятрышнике Федченко изтрышнике ложнорыхлоцветковом [29, 30]. Азотсодержащие соединения выявлены в дремликчемерицелистном, дактилоризе желтоватой. Алкалоиды найдены в дремликчемерицелистном, дактилоризе желтоватой; гликозиды — в дремликчемерицелистном. Все ятрышники содержат большое количество слизистых веществ (около 50%); крахмала (до 30%); найдены пектиновые вещества, минеральные соли, стероиды, эфирное масло [9, 40].

По всей видимости, именно химический состав эндемичных и редких орхидных Туркменистана издревле определяет их высокую популярность в туркменской народной медицине. Так при онкологических заболеваниях народными целителями используются отвары и настои дактилоризы желтоватой, ятрышника болотного, офриса закаспийского, офриса копетдагского [20]. При заболеваниях кожи и подкожножировой клетчатки применяют отвары Тайника и Дремлика чемерицелистного [1, 2]. Поражает высокая эффективность эндемичных и редких орхидных Туркменистана (особенно Ятрышника обезьяньего) при лечении заболеваний нервной системы, в том числе эпилепсии и болезни Альцгеймера [4]. Отвары травы и корневища дремли-

38. Parcker J., Gaikwad J., Hrrington D., at al. Medicinal Plants of New Wales, Australia in Genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement (Medical plants) / Ed. R.J. Singh. — CRC Press, 2012. — V.6. N2. Chapt. 11. — P.259-296.

39. Robert L. Dressler. Phylogeny and Classification of the

Orchid Family. — Dioscorides Press, 1993. — 123 p.

40. Willems J.H., Bik L. Population biology of Orchidaceae in the Netherlands, 1972-1990 / Ed. T.C.E. Wells, J.H. Willems, Population ecology of terrestrial orchids. — The Hague, SPB Academic Publishing, 1991. — P. 33-45.

REFERENCES

1. Akmuradov A.A. Wild-growing medicinal grasses of Badhis // Znaniye. — Ashkhabad, 2013. — №1. — P. 85-88. (in Russian)
2. Akmuradov A.A. Medicinal plants of Koytendag // Problems of desert development — Ashkhabad, 2013. — №3-4. — P. 39-45. (in Russian)
3. Belousova L.S., Denisova L.V. Rare plants of the world. — Moscow: Lesnaya promishlennost, 1983. — 344 p. (in Russian).
4. Berdimuhamedov G.M. Medical plants of Turkmenistan. — Vol. I. — Ashkhabad: Turkmen state publishing servise, 2010. — 344 p. (in Russian).
5. Gammerman A.F., Kadaev G.N., Yatsenko-Khmelevsky A.A. Medical plants. (Plants-healers). (Rasteniya-tseliteli). Spravochnoe posobiye. — Moscow: Visshaya skhola, 1983. — 400 p. (in Russian).
6. Gerasimovich L.V. Orchids (Orchidaceae) of the Altai Mountain. — Novosibirsk: Geologiya, 2012. — 119 p. (in Russian).
7. Damirov I.A., Prilipko L.I., Shukyurov D.Z., Kerimov Yu.B. Medical plants of Azerbaijan. — Baku: Maarif, 1983. — 319 p. (in Russian).
8. Denisova L.V., Belousova L.S. Rare and disappearing plants of the USSR. — M: Lesnaya promishlennost, 1974. — 152 p. (in Russian).
9. Wild-growing useful plants of Russia. / Ed. A.L. Budintsev, E.E. Lesiovskaya. — St. Peterburg: Izdatelstvo SPHFA, 2001. — 663 p. (in Russian).
10. A life of plants: in 6 volumes. Floral plants / Ed. A.L. Tachtajan. — V. 6. — Moscow: Prosvescheniye, 1982. — 543 p. (in Russian).
11. Ishmuratova M.M., Nabiullina M.I., Suyundukov I.V., Ishbirdin A.R. Orchids of the Bashkir reserve and adjacent territories. — Ufa: Gilem, 2010. — 175 pp. (in Russian).
12. Kamelin R.V. The Florogenetical analysis of natural Central Asia mountain' flora. — Leningrad: Nauka, Leningradskoe otdelenie, 1973. — 356 p. (in Russian).
13. Kirillova I.A. Orchids reserve of the Pechoro-Ilych Reserve: (Northern Urals Mountains). — Siktivkar: Institut biologii, 2010. — 143 p. (in Russian).
14. The red data book of Turkmenistan. Vol.1: Plants and Fungi. Ed. 3, Revised and updated. — Ashkhabad: Ilim, 2011. — 288 p. (in Russian).
15. Kjosev P.A. Medical plants: the fullest directory. — Moscow: EKSMO, 2011. — 944 p. (in Russian).
16. Lebeda A.F. Medical plants. The fullest encyclopedia. — M: AST-PRESS-KNIGA, 2009. — 496 p. (in Russian).
17. Levin G.M. Orchids in Turkmenistan and Israel // Problems of desert development. — Ashkhabad, 2005. — №2. — P. 39-40. (in Russian).
18. Maznev N.I. The gold book of the plants. 15 edit. Edd. — Moscow: RIPOL klassik», Dom XXI vek, 2009. — 621 p. (in Russian).
19. Mamayev S.A., Knjazev M.S., Kulikov P.V., Fillipov E.G. Orchids of Ural Mountains : systematization, biology, protection. — Ekaterinburg: UrORAN, 2004. — 122 p. (in Russian).
20. Nikitin V.V., Geldikhanov A.M. The determinant of Turkmenistan' plants. — Leningrad: Nauka, 1988. — 680 p. (in Russian).
21. Perebora E.A. Orchids of the North-west Caucasus. — Moscow: Nauka, 2002. — 252 p. (in Russian).
22. Petrov R.V., Lopukhin Yu.M., Cheredeev A.N., et al. Person'

- immune status estimation (Methodological recommendations). — Moscow: Meditsina, 1994. — 44 p. (in Russian).
23. Popov K.P., Neshtayeva G.Yu. Rare and new kinds of orchids (Orchidaceae) from Turkmenia // Izvestiya AN TSSR. Ser. Biologiya. — Ashkhabad: Ilim, 1982. — V. 4. — P. 15-19. (in Russian).
24. Sukhankuliyev H. Finding of the *Zeuxinestra teumatica* (Orchidaceae) in Turkmenistan. // Botanichesky Jurlal. — 1990. — Vol. 75. №5. — P. 68-75. (in Russian).
25. Turisthev S.N. Modern plants' medicine (Manual). — Moscow: GOETAR-Media, 2007. — 446 p. (in Russian).
26. Flora of the USSR. The fourth volume. / Ed. B.L. Komarov — Leningrad: Izd. AN SSSR, 1935. — Vol. IV. — 760 p. (in Russian).
27. Khodjimatom M. Wild-growing plants of Tajikistan. Tadjikistan. Sovetskaya entsiklopediya. — Dushanbe, 1989. — 368 p. (in Russian).
28. Banziger H., Sun H., Luo Y. Pollination of a slippery lady slipper orchid in south-west China: *Cypripedium guttatum* (Orchidaceae). // Botanical Journal of the Linnean Society. — 2005. — Vol. 148. — P. 251-264.
29. Bergstrom G. Chemical ecology of terpenoid and other fragrances of angiosperm flowers.// In Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids. — Oxford: Oxford University Press, 1991. — 439 p.
30. Bown D. Encyclopaedia of Herbs and Their Uses. Dorling Kindersley. — London: Publishers Ltd, 1995. — 448 p.
31. Brown P.M. Wild Orchids of the Northeastern United States. — Cornell University. NYPress, Ithaca, 2007. — 236 p.
32. CITES Trade Database. United Nations Environment Programme (UNEP) — World Conservation Monitoring Centre (WCMC). — Cambridge, UK, 2007. <http://sea.unep-wcmc.org/citestrade>
33. Correl D. Native Orchids of North America. — Univ. Microfilms Intl., 1978. — 399 p.
34. Cribb P., Sandison M.S. A preliminary assessment of the conservation status of the *Cypripedium* species in the wild. // Botanical Journal of the Linnean Society. — 1998. — Vol. 126. P. 183-190.
35. Genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement (Medical plants) // Ed. R.J. Singh — CRC Press, 2012. — V. 6. — 1066 p.
36. Krohn K., Looock U., Paavilainen K., et al. Synthesis and electrochemistry of annoquinone-A, cypripedin methyl ether, denbinobin and related 1,4-phenanthrenequinones. // Arkivoc (i). — 2001. — P. 88-130.
37. MacDougal D.T. Poisonous influence of various species of *Cypripedium*. // Minnesota Botanical Studies Bulletin. — 1895. — Vol. 9. — P. 450-451.
38. Parcker J., Gaikwad J., Hrrington D. et all. Medicinal Plants of New Wales, Australia // In Genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement (Medical plants) / /Ed. R.J. Singh. — CRC Press, 2012. — V. 6. —N2. chapt. 11. — P. 259-296.
39. Robert L. Dressler. Phylogeny and Classification of the Orchid Family. — Dioscorides Press, 1993. — 123 p.
40. Willems J. H., Bik L. Population biology of Orchidaceae in the Netherlands, 1972-1990 / Éd. by T.C.E. Wells, J.H. Willems, Population ecology of terrestrial orchids. — The Hague, SPB Academic Publishing, 1991. — P. 33-45.

Информация об авторах: Плескановская Светлана Александровна — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского центра; Акмурад Алламурад — ассистент кафедры биологии; Шайымов Бабагулы Керимович — к.б.н., ассистент кафедры биологии.

Information About the Authors: Pleskanovskaya Svetlana — Ph.D., MD, DSc, Professor, Director of the Research Centre; Akmuradov A. — Assistant of the Department of Biology; Shayymov B.K. — Assistant of the Department of Biology.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОСРЕДСТВА «ПАНКРЕОФИТ»

Жаргал Балдуевич Дашинамжилов, Евгений Васильевич Петров

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов, отдел биологически активных веществ, зав. — д.м.н. А.Г. Мондодоев)

Резюме. Использование фитоэкстракта «Панкреофит» в экспериментально-терапевтической дозе 200 мг/кг массы тела 150 крыс линии Wistar, при остром асептическом воспалении оказывает антиальтеративное и антиэкссудативное действие, а также способствует ускорению регенерации, в результате чего отмечается заживление поврежденной ткани на более ранних сроках патологического процесса. Кроме этого на фоне введения фитоэкстракта «Панкреофит» отмечается уменьшение проницаемости сосудов, а также снижение дегрануляции тучных клеток, сопровождающееся блокированием высвобождения из них гистамина. Указанные эффекты свидетельствуют о наличии у испытуемого фитоэкстракта выраженной противовоспалительной и ранозаживляющей активности.

Ключевые слова: Панкреофит, фитоэкстракт, растительный экстракт сухой, противовоспалительное действие, экспериментальное исследование.

ANTI-INFLAMMATORY OF HEPATOPROTECTIVE REMEDY «PANCREOPHYT»

Zh.B. Dashinamzhirov, E.V. Petrov

(Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia)

Summary. It has been shown that «Pancreophyt», a plant extract, administered to 150 Wistar rats at an experimental — therapeutic dose of 200 mg/kg body weight has antialterative and exudative effects as well as promotes regeneration in acute aseptic inflammation resulted in the healing of injured tissue at early stages of the pathological process. In addition, a decrease in vessel permeability and fat cells degranulation accompanied by histamine release blocking. The above effects point to pronounced anti-inflammatory and wound healing activities of the extract in question.

Key words: Pancreophyt, anti-inflammatory effect.

Фармакологическая регуляция процессов воспаления является одной из важнейших проблем медицины. К сожалению, настоящее время недостаточно часто применяются противовоспалительные средства из лекарственных растений, отличающиеся лучшей переносимостью, меньшей токсичностью, в отличие от традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5, 12]. Поэтому поиск новых растительных средств, обладающих противовоспалительным действием, является актуальной задачей [3].

Цель настоящей работы — определение противовоспалительной активности панкреозащитного фитоэкстракта, условно названного «Панкреофит», полученного в лаборатории химико-фармацевтических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ) [4, 7]. В состав растительной композиции входят лекарственные растения — *Bidens tripartite* L. (трава), *Gnaphalium uliginosum* L. (трава), *Calendula officinalis* L. (цветки), *Inula helenium* L. (корневище), *Pentaphylloides fruticosa* L. (побеги), *Hypericum perforatum* L. (трава), *Vaccinium myrtillus* L. (побеги) и другие виды растений.

Материалы и методы

Исследования проведены в летне-осенний период на 150 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-190 г, которых содержали в условиях естественного светового режима и на стандартной диете при свободном доступе к воде и пище. Из эксперимента животных выводили в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

При определении противовоспалительной активности данного средства использовали классические модели асептического воспаления, позволяющие оценить влияние «Панкреофит» на основные стадии этого процесса, а также выявить некоторые аспекты механизма его противовоспалительного действия.

О характере влияния испытуемого средства на альтерацию тканей и интенсивность процессов регенерации судили по динамике заживления кожно-мышечного де-

фекта у крыс, индуцированного подкожным введением 0,5 мл 9% уксусной кислоты с одновременным введением раствора декстрана в дозе 300 мг/кг массы животного [11]. Первое введение водного раствора экстракта сухой (ЭС) «Панкреофит» в дозе 200 мг/кг, осуществляли внутривентрикулярно за 1 ч до введения флогогенных агентов, а затем ежедневно 1 раз в сутки на протяжении всего эксперимента (29 дней). Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме.

В качестве препарата сравнения другой группе крыс вводили официальный фитосбор «Арфазетин», который вводили животным в форме отвара, приготовленного по требованию ГФ (XI) в объеме 10 мл/кг массы.

Площадь некротизированной ткани оценивали планметрическим методом на 9- и 29-е сутки эксперимента.

Оценку влияния «Панкреофит» на экссудативную фазу воспалительной реакции проводили на моделях острого асептического воспаления у животных с использованием флогогенных агентов с различными механизмами противовоспалительного действия (формалин, декстран (CH₃COOH), гистамин). Асептическое воспаление у крыс в соответствующих группах вызывали путем однократного субплантарного введения в заднюю конечность белых крыс 0,1 мл 3% раствора формалина [9], 6% водного раствора декстрана в объеме 0,1 мл [6] и 0,1% раствора гистамина гидрохлорида в объеме 0,1 мл [1]. ЭС «Панкреофит» и «Арфазетин» в соответствующих группах животных вводили внутривентрикулярно за 1 час до инъекции, а затем через 5 и 18 ч. Оценку антиэкссудативного действия вычисляли, рассчитывая процент угнетения отека по отношению к контролю. Влияние «Панкреофит» на образование фиброзно-грануляционной ткани осуществляли по методу Ф. Тринус и соавт. [10]: стерильные ватные шарики массой 15 мг имплантировали белым крысам под кожу в области спины в асептических условиях. Испытуемое средство и препарат сравнения вводили крысам внутривентрикулярно с 1-го дня опыта в указанном объеме и дозах 1 раз в сутки в течение 7 дней. После этого образовавшиеся гранулемы взвешивали на аналитических весах в сыром виде (сразу после извлечения) и после

Таблица 1

Влияние «Панкреофит» на альтерацию и регенерацию при остром асептическом воспалении у белых крыс

Группы животных	Площадь альтерации, см ²	
	9 сутки	29 сутки
Контрольная (CH ₃ COOH+дист. вода) (n=10)	43,0±1,30	11,0±0,50
CH ₃ COOH+«Арфазетин» (n=10)	39,0±1,20 p ₁ < 0,05	9,0±0,50 p ₁ < 0,05
CH ₃ COOH + «Панкреофит» (n=10)	35,0±2,00 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05	6,0±0,20 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01

Примечание: здесь и далее p₁ — показатель статистической значимости по сравнению с контролем; p₂ — показатель статистической значимости между опытными группами, получавших «Арфазетин» и «Панкреофит».

высушивания (при 70°C в течение 24 ч до постоянной массы).

Острый перитонит воспроизводили по методу [1], путем внутрибрюшинного введения лабораторным животным 1 мл 0,2% раствора нитрата серебра. «Панкреофит» и «Арфазетин» вводили животным опытных групп за 30 мин и через 1 ч после инъекции нитрата серебра. Критерием выраженности острого воспалительного процесса являлись объем экссудата в брюшной полости и процент дегранулированных тучных клеток в брыжейке.

Таблица 2

Влияние «Панкреофит» на образование грануляционно-фиброзной ткани в очаге воспаления у белых крыс

Группы животных	Средняя масса сухих гранул (мг)	Разность по сравнению с контролем (мг)
Контрольная группа (дист. вода) (n=10)	30,0±2,0	-
«Арфазетин»(n=10)	26,0±1,0* p ₁ > 0,05	3,0
«Панкреофит» (n=10)	36,0±1,50 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001	5,5

Оценку влияния испытуемого средства на сосудистую проницаемость проводили на модели 24-часового иммобилизационного стресса с использованием метода «меченых» сосудов [2]. Животным опытной группы внутрибрюшинно вводили фитозэкстракт «Панкреофит» в дозе 200 мг/кг массы тела однократно за 1 ч до исследования. По аналогичной схеме в объеме 10 мл/кг массы животного использовали препарат сравнения «Арфазетин» в форме отвара. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды.

Нарушение сосудистой проницаемости оценивали по числу «меченых» сосудов в каждом из 10 просмотренных окон брыжейки, а также по интенсивности метки.

В работе использованы стандартный набор реактивов для биохимической лаборатории ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами с использованием пакета программ Biostat v. 6.0 (S. Glanz, 1999). Для оценки уровня значимости полученных результатов использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при вероятности 95% (p ≤ 0,05) [10].

Результаты и обсуждение

ЭС «Панкреофит» в указанном объеме оказывает противовоспалительное действие, о чем свидетельствуют уменьшение степени альтерации тканей и повышение интенсивности регенераторных процессов в очаге воспаления. Введение белым крысам ЭС «Панкреофит»

оказывает антиальтеративное действие, снижая степень деструкции ткани при воздействии флогогенного агента. Так, на 9-е и 29-е сутки эксперимента площадь повреждения тканей снижается на 19% и 46% соответственно по сравнению с контролем (табл. 1).

«Панкреофит» оказывает существенное антиэкссудативное действие, о чем свидетельствуют уменьшение выраженности отека конечности животных при асептическом воспалении, индуцированном формалином — на 47%, декстраном — 24% и гистамином — на 31% по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл. 2). При этом антиэкссудативная активность «Панкреофит» превосходит таковую у препарата сравнения — «Арфазетин».

При определении влияния исследуемого средства на пролиферативную стадию воспаления установлено, что средняя масса соединительнотканной капсулы в очаге воспаления возрастает на 15,3% по сравнению с показателями у животных с контрольной группы (табл. 3), т.е. обладает пролиферативным действием.

При исследовании влияния «Панкреофит» на проницаемость сосудов установлено наличие у испытуемого средства сосудокрепляющего действия. Так, у животных, получивших «Панкреофит», количество брыжеечных окон без метки увеличивалось почти в 1,5 раза по сравнению с контролем, а также наблюдали существенное уменьшение количества окон с более 10 «мечеными» сосудами и некоторое увеличение количества брыжеечных окон от 1 до 10 «меченых» сосудов (табл. 4). При исследовании проницаемости сосудов по интенсивности метки количество животных с самыми интенсивными метками, соответствующими III и IV степенями проницаемости, у группы крыс, получавшей «Панкреофит», уменьшалось соответственно на 19% и 100% по сравнению с контролем. При этом препарат сравнения — «Арфазетин» несколько уступал по эффективности «Панкреофит».

Таким образом, внутрижелудочное введение «Панкреофит» в дозе 200 мг/кг крысам, при остром асептическом воспалении оказывает антиальтеративное и антиэкссудативное действие, а также способству-

Таблица 3

Влияние «Панкреофит» на экссудативную фазу воспаления у белых крыс

Группы животных	Разность между объемами воспаленной и невоспаленной лапок, мл	% угнетения отека
Формалиновый отек		
Контрольная (формалин+дист. вода) (n=10)	1,3±0,05	-
формалин+ «Арфазетин» (n=10)	1,0±0,02 p ₁ < 0,001	22,1
формалин+«Панкреофит» (n=10)	0,9±0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	30,8
Декстрановый отек		
Контрольная (декстран+ дист. вода) (n=10)	1,25±0,05	-
Декстран + «Арфазетин» (n=10)	1,12±0,1 p ₁ < 0,05	10,4
Декстран + «Панкреофит» (n=10)	0,95±0,10 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	24
Гистаминовый отек		
Контрольная (гистамин+дист. вода) (n=10)	0,55±0,01	-
Гистамин + «Арфазетин» (n=10)	0,49±0,01 p ₁ < 0,01	11
Гистамин + «Панкреофит» (n=10)	0,38±0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	31

Влияние «Панкреофит» на проницаемость сосудов

Группы животных	Количество брыжеечных окон в % ко всем просмотренным			Число крыс с различными степенями метки, % от всего числа крыс в опыте				
	Без метки	1-10 меченых сосудов	Более 10 меченых сосудов	0	I	II	III	IV
Контрольная (иммобилизация+ дист. вода) (n=10)	30	16	60	0	100	100	100	42
иммобилизация+ «Панкреофит» (n=10)	51	21	31	0	100	100	83	0
иммобилизация+ «Арфазетин» (n=10)	50	18	33	0	100	100	89	0

ет ускорению регенерации, в результате чего наблюдается заживление ткани на более ранних сроках патологического процесса. Кроме того, на фоне введения «Панкреофит» отмечается уменьшение проницаемости сосудов. Указанные эффекты также подтверждают данные о наличии у испытуемого средства выраженной противовоспалительной активности.

Очевидно, что реализация указанного действия «Панкреофит» обеспечивается высоким содержанием в нем биологически активных веществ, таких как флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества, органические кислоты, тритерпеноиды, антоцианы, полисахариды и др. водорастворимые вещества. Известно, что указанные биологически активные

вещества оказывают антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противовоспалительное действие. Этим можно объяснить указанное выраженное противовоспалительное действие «Панкреофит».

Таким образом, внутривенное введение крысам линии Wistar, ЭС «Панкреофит» в дозе 200 мг/кг массы, при остром асептическом воспалении сопровождается антиальтеративным и антиэкссудативным действием, а также ускорением регенерации. На фоне введения животным «Панкреофит» наблюдается уменьшение проницаемости сосудов.

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: 21.11.2014.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров П.Н., Сперанская Т.В., Бобков Ю.Г. и др. Влияние рутина и эскуламина на некоторые модели асептического воспаления // Фармакология и токсикология. — 1986. — №1. — С. 84-86.
2. Горизонтова М.П., Алексеев О.В., Чернух А.М. Роль тучных клеток в нарушениях сосудистой проницаемости у крыс при иммобилизационном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1975. — №2. — С. 22-25.
3. Дашинямжилов Ж.Б., Лубсандоржиева П.Б., Гармаева Е.Д., Ажунова Т.А. Противовоспалительное действие сбора «Эритрофит» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №1. — С. 156-158.
4. Доржиев А.А., Разуваева Я.Г., Николаев С.М. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «Панкреофит» при остром панкреатите у белых крыс // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 75. №8. — С. 65-68.
5. Казакова Р.В., Рожанский А.А., Аснер Т.В. Гастро- и гепатотоксичность на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов // Современные проблемы ревматологии. — 2012. — Вып. 4. — С. 134-136.
6. Лецинский А.Ф. Роль изменений биоэнергетики в механизме действия нестероидных противовоспалительных пре-

- паратов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1976. — №4. — С. 436-438.
7. Николаев С.М., Николаева И.Г., Разуваева Я.Г., Доржиев А.М. Антиоксидантная активность нового панкреозащитного средства «Панкреофит» и изучение его флавоноидного состава // Химико-фармацевтический журнал. — 2011. — Т. 45. №5. — С. 22-24.
 8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2006. — 253 с.
 9. Стрельников Ю.С. Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиридиноновых производных // Фармакология и токсикология. — 1960. — №6. — С. 526-531.
 10. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. — Киев, 1975. — 239 с.
 11. Убеева И. П., Лоншакова И. С., Самбуева З. Г. и др. Влияние калефлона на течение экспериментального гепатита // Фармакология и токсикология. — 1987. — Т. 50. № 1. — С. 66-71.
 12. Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. НПВП-ассоциированная патология органов пищеварения // Современные проблемы ревматологии. — 2007. — Вып. 3. — С. 23-27.

REFERENCES

1. Alexandrov P.N., Speranskaya T.V., Bobkov Yu.G., et al. The influence of routine and exculamine on some models of aseptic inflammation // Farmakologiya i Toksikologiya. — 1986. — N 1. — P. 84-86. (in Russian)
2. Gorizontova M.P., Alexeev O.V., Chernukh A.M. The role of mast cells in the vessel permeability injuries in rats under immobilization stress // Bulletin' Experimentalnoy Biologii i Mediciny. — 1975. — N. 2. — P. 22-25. (in Russian)
3. Dashinamzhirov Zh.B., Lubsandorzhieva P.B., Garmayeva E.D., Azhunova T.A. Quantitative determination of flavonoids in vegetable remedy «Erirophyte» // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2011. — N1. — P. 156-158. (in Russian)
4. Dorzhiev A.A., Razuvaeva Ya.G., Nikolaev S.M. Pharmacotherapeutic efficiency of complex phytotherapy «Pancreophyt» in acute chloraethyl-induced pancreatitis in white rats. // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2007. — Vol.75. N 8. — P. 65-68. (in Russian)
5. Kazakova R.V., Rozhansky A.A., Asner T.V. Gastroenteritis and hepatotoxicity in patients receiving NSAIDs // Sovremennye

- problem revmatologii. — 2012. — Is. 4. — P. 134-136. (in Russian)
6. Leschinsky A.F. The role of bioenergetics changes in the mechanism of the effect of non-steroid anti-inflammatory preparations // Bulletin' Experimentalnoy Biologii i Mediciny. — 1976. — N. 4. — P. 436-438. (in Russian)
 7. Nikolaev S.M., Nikolaeva I.G., Razuvaeva Ya.G., Dorzhiev A.M. Antioxidant activity of a new pancreo-protective remedy «Pancreophyt» and the study of its flavonoid composition // Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal. — 2011. — Vol. 45. N 5. — P. 22-24. (in Russian)
 8. Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical studies. — Moscow, 2006. — 253 p. (in Russian)
 9. Strelnikov Yu.S. Comparative characteristics of anti-inflammatory effect of some pyrimidin — derivatives // Farmakologiya i Toksikologiya — 1960. — N 6. — P. 526-531. (in Russian)
 10. Trinus F.P., Mokhort N.A., Klebanov B.M. Non-steroid anti-inflammatory remedies. — Kiev, 1975. — 239 p. (in Russian)
 11. Ubeeva I.P., Lonshakova K.S., Sambueva Z.G., et al. Effect of caleflone on the course of experimental hepatitis // Farmakologiya

Информация об авторах: Дашинамжилов Жаргал Балдуевич — к.м.н., с.н.с. лаборатории безопасности биологически активных веществ. 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, тел. (3012) 433713, факс 433034, e-mail: dzarg@mail.ru; Петров Евгений Васильевич — к.фарм.н., с.н.с. лаборатории медико-биологических исследований.

Information About of the Authors: Dashinamzhilov Zhargal Balduevich — PhD, MD, senior researcher, laboratory of safety of biological active substances. 670047, Russia, Ulan-Ude, Sakhynova str., 6. ph. (3012) 433713, fax.. 433713, e-mail: dzharg@mail.ru; Petrov Evgeny Vasilevich — PhD, senior researcher, laboratory of medical and biological researches.

© ГУНДЭГМАА Ц., ХАЛИУН Н., НАРАНТУНГАЛАГ Д., ЕРУУЛТ Ч., ЧИМЭДЦЭРЭН С., ЧОЙЖАМЦ Г. — 2015
УДК: 582.665.11: 615.322

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА САПОЖНИКОВИИ РАСТОПЫРЕННОЙ ((*SAPOSHNIKOVIA DIVARICATA* (TURCZ) *SCHISSCHK*)) НА ВЫЗВАННОЕ КОЛЛАГЕНОМ ВОСПАЛЕНИЕ СУСТАВОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гундэгмаа Цэрэнсоном¹, Халиун Нямбаяр², Нарантунгалаг Доржсүрэн²,
Еруулт Чултэмсүрэн², Чимэдиэрэн Соодой², Чойжамц Готов³

(¹Монгольский Государственный Научный Медицинский Университет, ректор — д.м.н., проф. Г.Батбаатар;
²Биомедицинский институт, директор — к.м.н., Ц.Тувшинжаргал; ³«Оточ Манрамба» Традиционный
Медицинский Университет, ректор — д.м.н., профессор Г.Чойжамц, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Представлены результаты исследования влияния растительного препарата Сапожниковии растопыренной (*Saposhnikovia Divaricata*) на индуцированное коллагеном воспаление суставов в эксперименте на мышях. В результате лечения группы мышей с применением препарата Сапожниковии растопыренной и группы мышей, леченных натрия салицилатом, масса тела мышей значительно увеличилась, а гистологические признаки воспаления были менее выраженными. У мышей контрольной группы, не получавших лечения, масса тела уменьшилась статистически значимо, а гистологические признаки воспаления суставов были значительно выражены.

Ключевые слова: коллаген-индуцированный артрит, Сапожниковия растопыренная, *Saposhnikovia Divaricata*, сухой экстракт, противовоспалительная активность.

IMPACT OF VEGETATIVE PREPARATION OF *SAPOSHNIKOVIA DIVARICATA* ((TURCZ) (SCHISSCHK)) IN COLLAGEN INDUCED ARTHRITIS MODEL

Ts. Gundegmaa¹, N. Khaliun², D. Narantungalag², Ch. Yeruult², S. Chimedtseren², G. Chojjamt³
(¹Mongolian National University of Medical Sciences, ²School of Bio-Medicine,
³«Otoch Manramba» Traditional Medical University, Ulan Bator, Mongolia)

Summary. The effect of the herbal preparation *Saposhnikovia Divaricata* on collagen-induced joint inflammation in mice is discussed. As a result, the treatment group of mice with the use of the drug *Sapozhnikov divaricata* and groups of mice were treated with sodium salicylate, the body weight of mice increased significantly, and histological signs of inflammation were less pronounced. In the mice of the control group who did not receive treatment, body weight decreased significantly, and histological signs of inflammation of the joints were expressed significantly.

Key words: *Saposhnikovia divaricata*, dry extract, collagen-induced arthritis, anti-inflammatory activity.

Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata* (Turcz) Schischk))(SDS) — многолетнее травянистое кустистое растение с высотой 30-80 см. Стебель растения от основания сильноветвистый, корень вертикальный, длинный, главного зонтика растения не выделять. В корнях обнаружены тритерпеноиды (цимифугин, 0-гликозилцимифугин), стероиды (β -ситостерин, β -Д-гликозид- β -ситостерин), кумарины (аномалин, ксантотоксин, скополетин, псорален, бергаптен, императорин, феллоптерин, дельтоин) и хромоны.

На сегодняшний день одной из самых распространенных болезней, поражающих суставы, является остеоартрит. По статистике, от него страдает каждый сотый житель на Земле. Сапожниковия растопыренная (SDS) входит в Монгольскую Красную Книгу и широко используется в Монгольской народной медицине как разножизняющее, жаропонижающее средство [1,2,7]. В китайской народной медицине порошок, приготовленный из этого растения, входит в состав лекарственных смесей для лечения лепры; и местно (для аппликации) используется при опухолях.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния растительного препарата Сапожниковии растопыренной (SDS) на воспаление суставов, вызванное коллагеном, в эксперименте на мышях.

Проведенными исследованиями, впервые в Монголии, экспериментально доказано, что водное из-

влечение из подземной части Сапожниковии растопыренной (SDS) обладает выраженной противовоспалительной активностью, при экспериментальном суставном воспалении, вызванном коллагеном.

Результаты экспериментальных исследований служат основанием для разработки лекарственных препаратов из подземной части Сапожниковии растопыренной (SDS) в качестве профилактического и терапевтического средства при заболеваниях, в основе которых лежит воспаление суставов.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 60 беспородных мышях-самках с исходной массой 30-36 г. Животные первой категории получены из коллекционного фонда. Все животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей [1, 3, 4, 5, 6].

Объектами исследования являлись лиофилизированный порошок растения *Saposhnikovia Divaricata* (Turcz) Schischk, полученный из корней, экстрагентом служил фосфатный буфер (pH=7,5). Подземная часть изучаемого растения была собрана в окрестностях аймага Дорнод в августе 2012 г. Собранное сырье сушили в тени, в проветриваемом помещении, влажность высушенного сырья определяли по методике, представ-

Масса тела трех исследованных групп мышей с коллаген-индуцированным артритом, измеренная в 1-й и 60-й день эксперимента

Переменная зависимость	Группа	SD	Интервал 90% достоверности		Значение (р>0.05)
			Минимальное	Максимальное	
1-й и 60-й день	Контроль	0.74	4.84	6.39	0.0008
	CP	1.33	-6.98	-5.08	0.0001
	НС	2.03	-5.17	-2.25	0.00002

Примечание: CP — Сапожниковия растопыренная, НС — натрия салицилат.

ленной в Монгольской Государственной фармакокопии 1-ого издания (2012).

Воспалительный процесс в суставах индуцировали введением раствора коллагена [7, 8, 9].

Водные вытяжки из подземной части Сапожниковии растопыренной (SDS) вводили внутривенно через зонд лечебным курсом мышам основной группы (CP).

В качестве первой контрольной группы (НС), использовались мыши, которым вводили натрия салицилат.

Вторую контрольную группу (контроль) составили мыши, которым не вводили ни растительный препарат Сапожниковии растопыренной, ни натрия салицилат.

Результаты и обсуждение

Масса тела мышей, основной (CP) группы, где был использован растительный препарат Сапожниковии растопыренной (SDS) с 1-го дня от начала лекарственного лечения по 60-й день увеличилась, в среднем, на 5,47 г.

Масса тела мышей контрольной группы (НС), у которых с первого дня опытов был использован раствор натрия салицилата, увеличилась, в среднем, на 3,92 г. Различия массы тела у мышей основной и контрольной групп статистически достоверны. Масса тела мышей второй контрольной группы (контроль) за это время уменьшилась (табл. 1).

При проверке статистической достоверности выявленных изменений массы тела в трех сравниваемых экспериментальных группах мышей, установлено, что различия массы тела у мышей трех иссле-

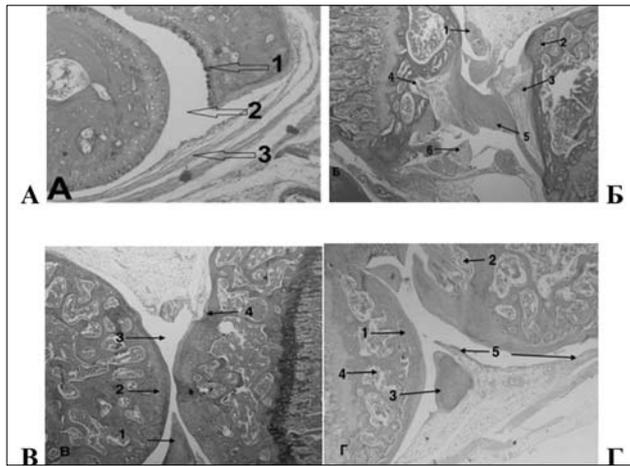


Рис. 1. Гистологическая картина суставов подопытных животных (окраска гематоксилин-эозином, увеличение 10x10).

А. Микроструктура суставов здоровой мыши. 1. Суставной хрящ. 2. Суставная щель. 3. Синовиальная поверхность.

Б. Контрольная группа (контроль). 1. Гиперплазия клеток синови. 2. Поверхность хряща, разведенная паннусом. 3,6. Инфильтрация воспалительных клеток. 4. Разрушение структуры поверхности сустава. 5. Разрастание новой соединительной ткани на поверхности сустава.

В. Группа с применением Сапожниковии растопыренной (CP). 1. Гиперплазия клеток синови. 2. Суставной хрящ. 3. Суставная щель. 4. Разъединение поверхности хряща паннусом.

Г. Группа с применением натрия салицилата (НС). 1. Суставной хрящ. 2. Нарушение структуры поверхности сустава. 3. Гиперплазия клеток синови. 4. Костный мозг.

Таблица 1 думемых групп статистически значимы.

При гистологическом исследовании суставов у мышей контрольной группы (контроль), у которых была индуцирована модель воспаления, отмечалось разрастание соединительной ткани на поверхности суставов, структура костей и хрящей была нарушена вследствие разрывов, воспалительный процесс был активный. В некоторых суставах отмечалось сужение суставной щели, уменьшение количества суставной жидкости.

В гистологической картине суставов в основной (CP) группе мышей, в отношении которых был применён препарат Сапожниковии растопыренной, выявлено, что интенсивность воспаления низкая, нарушений структуры костей и хрящей нет, что свидетельствует о положительном эффекте лечения растительным препаратом Сапожниковии растопыренной.

Гистологическая картина воспалительных изменений суставов у мышей с коллаген-индуцированным артритом в основной и контрольных группах представлена на рис. 1.

Таким образом, масса тела мышей основной (CP) группы с применением препарата Сапожниковии растопыренной в среднем увеличилась на 5,47 г, масса тела у мышей контрольной группы (НС) с применением натрия салицилата увеличилась на 3,92 г. У мышей контрольной группы (контроль) было выявлено статистически значимое снижение массы тела. У этой группы мышей не только масса тела была меньше, но и обнаруживались внешние проявления, свидетельствующие о болезни, (шерсть потеряла блеск, стала взъерошенной, появилась сонливость), что соответствует результатам исследований Б. Хонгорзула и С. Чимэдцэрна (2013).

По исследованиям Шин-Яао Чена и Чао-Лиан Ву (2011), при гистологическом анализе суставов подопытных животных на 16-й день было выявлено нарушение клеток хрящей и костей, инфильтрация клетками воспаления [9], что сходно с результатами нашего исследования.

Следовательно, масса тела мышей основной (CP) группы с применением препарата Сапожниковии растопыренной (SDS), в среднем, увеличилась на 5,47 г, масса тела у мышей контрольной группы (НС) при применении натрия салицилата увеличилась на 3,92 г. У мышей контрольной группы (контроль) масса тела снизилась.

В результате лечения мышей основной группы (CP) с индуцированным коллагеном артритом растительным препаратом Сапожниковии растопыренной (SDS) масса тела мышей значительно увеличилось, и общее состояние их тела нормализовалось, что даёт возможность заключить, что данный лекарственный препарат оказывает положительное влияние.

В группе мышей с индуцированным коллагеном артритом, леченных растительным препаратом Сапожниковии растопыренной при гистологическом исследовании выявлялась низкая интенсивность воспаления и меньшая степень повреждения тканей сустава, малое сужение суставной щели, по сравнению с таковыми у мышей контрольных групп, что свидетельствует о противовоспалительном действии растительного препарата Сапожниковии растопыренной (SDS), сравнимом с действием известного противовоспалительного препарата натрия салицилата.

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 получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brand D.D., Latham K.A., Roslonic E.F. Collagen-induced arthritis // Nature Protocols. — 2007. — Vol.2. N.5. — P.1269-1275.
2. Edwards J.C.W, Pettipher E.R. (Eds) Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis. — San Diego: Academic Press, CA, 1995. — P. 431-446.
3. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // Nature. 2003. — N 423 (6937). — P.356-361.
4. Монгольский Государственный Постановление 165. 5-го Августа 2004 года. Список принятия — 350 Сапожниковия растопыренная ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) Schischk)). Государственная информация 39. — 2004. — 724.
5. Национальная статистическая служба Монголии. Годовой отчет 2009-2011 года.
6. Rindfleisch J.A. Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis // American Family Physician. — 2005. — Vol.72. N.6. — P.1037-1047.
7. Schwab J.H. Bacterial cell wall arthritis: models of chronic recurrent polyarthritis and reactivation of monoarticular arthritis // Mechanisms and models in rheumatoid arthritis / B.Henderson, R.Pettifer, J.Edwards (ed.). — London: Academic Press. Ltd., 1993. — P. 431-446.
8. Sandra J., Bin L., Geng Z., et al. Deacetylase inhibition increases regulatory T cell function and decrease incidence and severity of collagen-induced arthritis // Exp Mol Pathol. — 2009. — Vol.87(2). — P.99-104.
9. Shih-Yao C., Chao-Liang W., Chi-Chen L., et al. Amelioration of CIA through CD+T cell apoptosis and synovial IL-17 reduction by indoleamine 2, 3-dioxygenase gene therapy // Human Gene Therapy. — 2011. — N 22. — P.145-154.

REFERENCES

1. Brand D.D., Latham K.A., Roslonic E.F. Collagen-induced arthritis // Nature Protocols. — 2007. — Vol.2. N.5. — P.1269-1275.
2. Edwards J.C.W, Pettipher E.R. (Eds) Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis. — San Diego: Academic Press, CA, 1995. — P. 431-446.
3. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // Nature. — 2003. — Vol. 423 (6937). — P.356-361.
4. Mongol'skiin Gosudarstvennyi Postanovlenie 165. 5-go Avgusta 2004 goda. Spisok prinyatiya — 350 Sapozhnikoviya rastopyrennaya ((*Saposhnikovia Divaricata Turcz*) Schischk)). Gosudarstvennaya informatsiya 39. — 2004. — 724. (in Mongolian)
5. Nacional'naya statisticheskaya sluzhba Mongolii. Godovoi otchet 2009-2011 goda. (in Mongolian)
6. Rindfleisch J.A. Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis // American Family Physician. — 2005. — Vol.72. — N.6. — P.1037-1047.
7. Schwab J.H. Bacterial cell wall arthritis: models of chronic recurrent polyarthritis and reactivation of monoarticular arthritis // Mechanisms and models in rheumatoid arthritis / B.Henderson, R.Pettifer, J.Edwards (ed.). — London: Academic Press. Ltd., 1993. — P. 431-446.
8. Sandra J., Bin L., Geng Z., et al. Deacetylase inhibition increases regulatory T cell function and decrease incidence and severity of collagen-induced arthritis // Exp Mol Pathol. — 2009. — Vol.87(2). — P.99-104.
9. Shih-Yao C., Chao-Liang W., Chi-Chen L., et al. Amelioration of CIA through CD+T cell apoptosis and synovial IL-17 reduction by indoleamine 2, 3-dioxygenase gene therapy // Human Gene Therapy. — 2011. — N 22. — P.145-154.

Информация об авторах: Гундэгмаа Цэрэнсом, докторант кафедры Фармакологии, Улан-Батор, ул. Чойдог — 4, Монгольский Государственный Научный Медицинский Университет, Биомедицинский институт. E-mail: gundeg_ts@yahoo.com Тел. 976-99132174; Халиун Нямбаяр, к.м.н., кафедра фармакологии, Улан-Батор, ул. Чойдог — 4, Монгольский Государственный Научный Медицинский Университет, Биомедицинский институт. E-mail: khaliun@mnums.edu.mn Тел. 976-99007362; Чойжамц Готов, профессор, к.м.н., ректор — “Оточ Манрамба” Традиционный Медицинский Университет

Information About of the Authors: Gundegmaa Tserensonom? doctoral student in pharmacology, Ulaanbaatar, street Choydog — 4, Mongolian State Scientific Medical University, Biomedical Institute. E-mail: gundeg_ts@yahoo.com, Tel. 976-99132174; Hariun Nyambayar, MD, PhD, Department of Pharmacology, Ulaanbaatar, street Choydog — 4, Mongolian National Research Medical University, Biomedical Institute. E-mail: khaliun@mnums.edu.mn, Tel. 976-99007362; Choyzhamts Ready, Professor, Ph.D., Rector — “Otoch Manramba” Traditional Medical University.

© ИТЫГИЛОВ М.Ю., ТОРОПОВА А.А., РАЗУВАЕВА Я.Г. — 2015
УДК 615.322

БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В МЕХАНИЗМЕ НЕЙРО- И ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ПОЛИНООФИТ»

Анюта Алексеевна Торопова¹, Михаил Юрьевич Итыгилов², Янина Геннадьевна Разуваева^{1,2}
(¹Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов; ²Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, ректор — чл.-корр. РАО С.В. Калмыков)

Резюме. Изучено влияние растительного средства «Полиноофит» на показатели энергетического метаболизма в ткани печени и головного мозга белых крыс в посленаркозном периоде (фторотан). Эксперименты проведены на 30 белых крысах линии *Wistar*. Определены концентрации молочной и пировиноградной кислот, содержание АТФ. Установлено, что «Полиноофит» предотвращает нарушения энергетического метаболизма, индуцированного ингаляционным наркозом, повышая содержание АТФ в ткани печени и головного мозга соответственно в 2,0 и 1,7 раза, снижая концентрацию лактата на 54% и 60%, пирувата — на 20% и 38%, а также нормализуя соотношение лактат/пируват.

Ключевые слова: растительное средство «Полиноофит», ингаляционный наркоз, энергетический метаболизм, лактат, пируват, АТФ.

BIOENERGETIC EFFECTS IN THE MECHANISM OF ACTION OF NEURO-AND HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF PHYTOREMEDY «POLYNOOPHYT»

A.A. Toropova¹, M.Yu. Itygilov², Ya.G. Razuvayeva^{1,2}
(¹Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, ²Buryat State University, Ulan-Ude)

Summary. The paper deals with the influence of multicomponent vegetative remedy «Polynoophyt» on biochemical parameters of tissue energy metabolism of liver and brain in white rats in postanesthesia period (Halothanum). In total 30 rats (*line Wistar*) were taken in the experiments. The concentrations of lactate and pyruvate, the content of ATP have been determined. It has been established that «Polynoophyt» prevents energy metabolism disorders induced by inhalation anesthesia, increasing the ATP content 2.0 and 1.7 times, reducing the lactate content (by 54% and 60%) and pyruvate content (by 20% and 38 %) and normalizing the ratio of lactate and pyruvate in liver and brain respectively.

Key words: plant remedy «Polynoophyt», inhalation anesthesia, lactate, pyruvate, ATP, brain cell, liver cell, energy metabolism.

В настоящее время отмечается рост количества расширенных радикальных хирургических вмешательств; более чем в три раза увеличилось количество операций с использованием высоких технологий [2]. Большая часть операций (до 90%) проводится в условиях общей анестезии [1]. Несмотря на значимые успехи в развитии анестезиологии и клинической фармакологии средств для наркоза, не удается избежать отрицательного воздействия анестетиков и операционного стресса [1, 11]. Известно, что широко применяемые анестетики оказывают гепатотоксический и кардиодепрессивный эффекты [9, 14, 15], вызывают постнаркозное угнетение центральной нервной системы [11], повышают мозговой кровоток и понижают интенсивность метаболических процессов [1, 12, 13]. В связи с этим, актуальным является поиск средств, предотвращающих или снижающих отрицательный эффект анестетиков на метаболические процессы и активирующих процессы детоксикации в организме. Перспективным в коррекции побочных эффектов является применение анестетиков лекарственных средств растительного происхождения, обладающих выраженным фармакотерапевтическим влиянием, широким спектром биологической активности и низкой токсичностью. Особый интерес представляет растительное средство «Полиноофит» (условное название) в состав которого входят: *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Paeonia anomala* L., *Gnaphalium uliginosum* L., *Polygonum aviculare* L., *Rosa* L., *Pentaphalloides fruticosus* L. O.Schwarz u *Sanguisorba officinalis* L. Ранее было установлено, что данное средство обладает нейро- и гепатопротективным влиянием, снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, способствуя тем самым поддержанию и последующему восстановлению энергетического метаболизма [3, 7, 8]. Способ получения указанного средства защищен патентом № 2331432 С1 от 20.08.2007 [7].

Цель работы: оценить биоэнергетические эффекты в механизме нейро- и гепатопротективного влияния «Полиноофита» в постнаркозном периоде.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 30 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180–200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животных, отвечающих критериям включения в эксперимент, распределяли на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.77 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Животным опытной группы в течение 7 дней до проведения экспериментов вводили деалкоголизированный экстракт «Полиноофит» в объеме 7 мл/кг. Животные контрольной и интактной групп получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. На 7 день эксперимента животных опытной и контрольной групп помещали в камеру, через которую пропускали газовую смесь с фторотаном. Концентрация фторотана в смеси на этапе вводного наркоза составляла 2,5 об%, на этапе поддержания анестезии 1,5 об%. Экспозиция составила 120 минут. В ткани печени и головного мозга животных определяли содержание АТФ, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот [6].

Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметриче-

ского критерия Манна-Уитни. Различия считали существенными при $p \leq 0,05$ [5].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований (табл. 1, 2), показали, что фторотановый наркоз вызывает угнетение энергетического метаболизма в печени и головном мозге лабораторных животных. Так, содержание АТФ в указанных органах снижалось в среднем на 60%, а концентрация МК увеличивалась 4,1 и 3,0 раза, ПВК — в 1,9 и 1,8 раза соответственно по отношению к данным животных интактной группы. Известно, что соотношение МК/ПВК указывает на баланс между анаэробным и аэробным дыханием и в норме не должно превышать 10:1. Сдвиг указанного равновесия в сторону МК свидетельствует о переходе клеток ткани на анаэробный гликолиз. У животных контрольной группы на фоне фторотанового наркоза данное соотношение для ткани печени составляло 23:1 и ткани головного мозга — 15:1, что свидетельствует о значительных метаболических нарушениях в данных структурах.

Таблица 1

Влияние «Полиноофита» на содержание метаболитов энергетического обмена в ткани печени белых крыс на фоне ингаляционного наркоза

Показатели	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O), n=8	Контрольная (фторотан + H ₂ O), n=11	Опытная (фторотан + «Полиноофит»), n=11
АТФ, мкмоль/г ткани	2,63±0,17	1,06±0,10	2,07±0,13
МК, мкмоль/г ткани	1,86±0,07	7,71±0,21	3,56±0,12*
ПВК, мкмоль/г ткани	0,18±0,01	0,34±0,02	0,27±0,02*
МК/ПВК	10:1	23:1	13:1

Примечание: * — здесь и далее различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при $p \leq 0,05$; МК — молочная кислота; ПВК — пировиноградная кислота; АТФ — аденозинтрифосфат; n — количество животных в группе.

Известно, что избыточное содержание МК в цитоплазме ведет к снижению pH среды, оказывает ингибирующее действие на фосфофруктокиназу и глицеральдегид-3-фосфатдегидрагеназу, что тормозит гликолиз, разобщает дыхание и фосфорилирование, ингибирует креатинкиназу. Вместе с тем значения ПВК изменяются не столь значительно, как МК, что связано, вероятно, с тем, что ПВК — нестабильное соединение, которое участвует во многих метаболических процессах живой клетки. ПВК может трансформироваться в глюкозу в процессе глюконеогенеза, в жирные кислоты или в энергию через ацетил-КоА, в аминокислоту аланин, или в этанол [4].

Установлено, что предварительное введение животным «Полиноофита» снижает негативное воздействие ингаляционного наркоза на энергетический баланс в печени и головном мозге животных (табл. 1, 2). Так, у крыс, получавших испытуемый экстракт в дозе 7 мл/кг, содержание АТФ в ткани печени и головного мозга повышалось в 2,0 и 1,7 раза, концентрация МК снижалась на 54% и 60%, ПВК на 20% и 38% соответственно по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. На фоне применения «Полиноофита» отмечалась оптимизация окисления пирувата, что предотвращало развитие лактатацидоза. Так, в опытной группе соотношение МК/ПВК для ткани печени и

Таблица 2

Влияние «Полиноофита» на содержание метаболитов энергетического обмена в ткани головного мозга белых крыс на фоне ингаляционного наркоза

Показатели	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O), n=8	Контрольная (фторотан + H ₂ O), n=11	Опытная (фторотан + «Полиноофит»), n=11
АТФ, мкмоль/г ткани	2,98±0,17	1,25±0,09	2,12±0,11*
МК, мкмоль/г ткани	1,45±0,14	4,35±0,21	1,76±0,09*
ПВК, мкмоль/г ткани	0,16±0,01	0,29±0,03	0,18±0,02*
МК/ПВК	9:1	15:1	10:1

головного мозга составляло соответственно 13:1 и 10:1, что практически соответствовало значениям в интактной группе. Данный эффект «Полинофита» обусловлен, по-видимому, частичным восстановлением окислительного фосфорилирования в результате снижения продукции активных форм кислорода митохондриями исследуемых органов.

Таким образом, полученные результаты показали, что растительное средство «Полинофит» корригирует и поддерживает энергетический обмен организма при ингаляционном наркозе, за счет «разгрузки» дыхательной цепи и НАД-зависимых дегидрогеназ от избытка электронов. Восстановление системы ресинтеза АТФ на фоне введения «Полинофита», обусловлено его способ-

ностью повышать активность антиоксидантной системы организма за счет широкого комплекса биологически активных веществ, содержащихся в его составе [3, 8].

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: 28.11.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология: национальное руководство / Под ред. А.А. Бунятына, В.М. Мизикова. — 2011. — 1128 с.
2. Бокерия Л.А., Аракелян А.С. История хирургии аорты в России // *Анналы хирургии*. — 2014. — № 2. — С. 47-57.
3. Итыгилов М.Ю., Торопова А.А., Разуваева Я.Г., Чукаев С.А. Антиоксидантное действие растительного средства «Полинофит» // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2012. — Т. 86, №4 (86), ч.1. — С. 193-195.
4. Каширо В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А. и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии // *Medline*. — Т.11. — 2010. — С. 611-634.
5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2008. — Т. 76, № 1. — С. 5-8.
6. Методы биохимических исследований / под ред. М.И. Прохорова. — Л., 1982. — 271 с.
7. Николаев С.М., Дымшеева Л.Д., Николаева И.Г., Николаева И.Г. Лекарственное средство, обладающее ноотропной активностью // Патент на изобретение № 2331432 С1 от 20.08.2007.
8. Николаева И.Г., Дымшеева Л.Д., Николаев С.М. и др. Антиоксидантная активность нового ноотропного средства «Полинофит» и изучение его флавоноидного состава //

- Ximico-farmaceuticheskij zhurnal. — Т. 40, №10. — 2007. — С. 41-45.
9. Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты // *Фарматека*. — 2006. — № 12 (127). — С. 67-75.
10. Торшин В.А. Уровень лактата крови как показатель СТАТ-анализа // *Лаборатория*. — 2001. — № 4. — С. 17-19.
11. Шнайдер Н.А. Когнитивные нарушения у пациентов молодого возраста после операций в условиях общей анестезии (распространенность, диагностика, лечение и профилактика) // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2006. — Т.41, № 4. — С. 107-108.
12. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции // *Неврологический журнал*. — 2007. — № 2. — С. 41-47.
13. Шпанер Р.Я., Баялиева А.Ж., Пашеев А.В., Ахмадеев Р.Р. и др. Ингаляционные анестетики и защита мозга при нейрохирургических вмешательствах // *Казанский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 89, № 6. — С. 827-829.
14. Neuberger J.M. Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines // *Drug Saf.* — 1990. — Vol. 5(1). — P. 28-38.
15. Soubhia A.F., Lauz S., Montero E.F. et al. Effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane on an experimental model of hepatic injury // *Rev.Bras. Anesthesiol.* — 2011. — Vol. 61, N 5. — P. 591-603.

REFERENCES

1. Anesthesiology: national leadership / Ed A.A. Bunyatyan, V.M. Mizikova. — Moscow, 2011. — 1128 p. (in Russian)
2. Bockeria L.A., Arakelyan V.S. Hystory of aotic surgery in Russia // *Annali hirurgii*. — 2014. — N 2. — P. 47-57. (in Russian)
3. Itygilov M.Y., Toropova A.A., Razuvaeva Y.G., Chukaev S.A. Antioxidant effects of plant remedy «Polinoofit» // *Bulleten VSNC SO RAMN*. — 2012. — Vol. 86. N 4. — P. 193-195. (in Russian)
4. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Basharin V.A., et al. Several mechanisms violations bioenergy and optimization approaches to their pharmacotherapy // *Medline*. — Vol.11. — 2010 — P. 611-634. (in Russian)
5. Majboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Yu.V., Scherbatikh A.V. Modern approaches to preparation of original article for scientific journal of the medical and biologic orientation in a view of the concept «Evidence-Based Medicine» // *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*. — 2008. — Vol. 76. № 1. — P. 5-8. (in Russian)
6. Methods of biochemical researches: lipid and energy metabolism / Ed. M.I. Prokhorova. — Leningrad, 1982. — 271 p. (in Russian)
7. Nikolaev S.M., Dymshyeva L.D., Nikolaeva I.G., et al. Drugs having nootropic activity // an invention patent number 2331432 C1 on 20.08.2007. (in Russian)
8. Nikolaeva I.G., Dymshyeva L.D., Nikolaev S.M. et al. Antioxidant activity of a new nootropic agents «Polinoofit» and the

- study of its flavonoid composition // *Khimico-farmaceuticheskij zhurnal*. — 2007. — Vol. 40, N 10. — P. 41-45. (in Russian)
9. Polunina T.E., Maev I.V. Drug-induced hepatitis // *Farmateka*. — 2006. — № 12. — P. 67-75. (in Russian)
10. Torshin V.A. The level of blood lactate as indicator of STAT-analysis // *Laboratoria*. — 2001. — N 4. — P. 17-19. (in Russian)
11. Shnayder N.A. Cognitive dysfunction in young patients after operation under general anesthesia (prevalence, diagnostics, therapy and prevention) // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. — 2006. — № 4. — P. 107-108. (in Russian)
12. Shnayder N.A., Salmina A.B. Biochemical and molecular mechanisms of pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction // *Neurologicheskij zurnal*. — 2007. — № 2. — P. 41-47. (in Russian)
13. Shpaner R.J., Bayalieveva A.Zh., Pasheev A.V. et al. Inhaled anesthetics and protection of the brain during neurosurgical interventions // *Kazanskiy medicinskij zhurnal*. — 2008 — Vol. 89, N 6. — P. 827-829. (in Russian)
14. Neuberger J.M. Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines // *Drug Saf.* — 1990. — Vol. 5(1). — P. 28-38.
15. Soubhia A.F., Lauz S., Montero E.F. et al. Effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane on an experimental model of hepatic injury // *Rev.Bras. Anesthesiol.* — 2011. — Vol. 61, N 5. — P. 591-603.

Информация об авторах: Торопова Анята Алексеевна — к.б.н., научный сотрудник; Итыгилов Михаил Юрьевич — старший преподаватель; Разуваева Янина Геннадьевна — д.б.н., старший научный сотрудник, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: tatur75@mail.ru.

Information About the Authors: Toropova Anyuta Alexeevna — PhD, scientific researcher; Itygilov Mikhail Yurievich — Senior Lecturer; Razuvaeva Yanina Gennadyevna — PhD, DSc, scientific researcher, 670047, Russia, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433713, fax (3012) 433034, e-mail: tatur75@mail.ru.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© АХМЕДОВ В.А., КУЗОВКИН А.Н., ЗАБЛОЦКАЯ Е.А., СЕЗИНА И.А., ЧУПИНА А.А. — 2015
УДК 617.72-007.248-055.2

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТКИ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Вадим Адильевич Ахмедов¹, Александр Николаевич Кузовкин², Алена Александровна Заблоцкая²,
Инесса Анатольевна Сезина², Ангелина Анатольевна Чупина³

¹Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков;

²Клиническая медико-санитарная часть № 9 города Омска, гл. врач — к.э.н. Ю.В. Шаповалов;

³Городская больница № 2 города Омска, гл. врач — Н.Ю. Юргель)

Резюме. В статье приводится клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациентки средних лет. В течение длительного времени пациентка находилась на лечении у ревматологов с проведением терапии иммуносупрессивными, сосудистыми, нестероидными противовоспалительными препаратами. Был заподозрен ревматоидный артрит, однако в течение 5 лет не наблюдались рентгенологических признаков заболевания, а присоединились дополнительные нехарактерные симптомы, что дало основание к поставке диагноза перекрест синдрома. Несмотря на активное лечение, болезнь носила быстропрогрессирующий характер, отмечалось несоответствие между яркой клинической картиной, высокими титрами антинуклеарных антител и незначительными изменениями в общеклинических анализах. Формирование у пациентки полиорганной недостаточности на фоне основного заболевания явилось причиной летального исхода, несмотря на активную терапию.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, средний возраст.

THE RARE CLINICAL CASE OF THE MIXED DISEASE OF CONNECTIVE TISSUE AT MIDDLE AGE PATIENT

V.A. Akhmedov¹, A.N. Kuzovkin², E.A. Zablockaya², I.A. Sezina², A.A. Chupina³

¹Omsk State Medical Academy; ²Clinical Medical Sanitary Department N 9 of the city of Omsk;

³City Hospital N2, Omsk, Russia)

Summary. The clinical case of the mixed disease of connecting tissue at the she patient of the middle age is given in this article. For a long period of time the patient was on treatment at rheumatologists with therapy by immunosuppressive agents, vascular therapy and nonsteroid anti-inflammatory preparations. Rheumatoid arthritis was suspected first, however within 5 years of observation it wasn't observed radiological symptoms of a disease, but instead additional uncharacteristic symptoms appeared that gave the basis to delivery of the diagnosis a mixed disease of connective tissue. Despite active treatment, the illness had the fast-progressing character with discrepancy between a severe clinical picture, high serum levels of anti-nuclear antibodies and minor changes in blood, biochemical analyses was noted. Formation at the patient of polyorgan insufficiency was the reason of a lethal outcome, despite active therapy.

Key words: the mixed disease of connecting tissue, middle age.

Синдром перекреста (*overlap syndrome*) или смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) представляют собой комбинированные нозологии, для которых характерно наличие клинических проявлений системной красной волчанки, системной склеродермии и полимиозита, имеющих в основе патогенетических механизмов аутоиммунное воспаление [2, 3]. Впервые перекрестный синдром был описан в 1972 году Г. Шарп, сочетающий в себе проявления различных ревматических заболеваний и получивший название смешанное заболевание соединительной ткани в последующем [4]. Патогенез заболевания до конца не выяснен. Предполагается аутоиммунный механизм развития заболевания у предрасположенных лиц с экспрессией специфических HLA антигенов HLA-DR4, HLA-DQB1, частота определения которых у пациентов с СЗСТ составляет около 52% [5,6]. Данных российской статистики по данному заболеванию на сегодняшний день нет. Имеются лишь отдельные описания клинических случаев у лиц старше 50 лет [1], а описания особенностей течения заболевания у лиц более молодого возраста встречается крайне редко, что и послужило обоснованием для описания редкого клинического случая.

Больная М., 44 лет, поступила в клинику с жалобами на плотный отек, боли и онемение в кистях и стопах, образование множественных подкожных уплотнений, стягивание кожи вокруг рта, затруднение открывания рта, боли в суставах кистей, их деформацию с выраженным ограничением функции кистей, боли в коленных, локтевых суставах, нарушение проглатывания как твердой, так и жидкой пищи, поперхивание при

глотании, сухость кожи, выраженную боль в пояснично-крестцовой области, усиливающуюся при малейшем движении.

С 1999 года после перенесенной ОРВИ появились боль и скованность в суставах кистей. Был диагностирован ревматоидный артрит, в связи с чем проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и внутрисуставным введением кортикостероидов с улучшением. С этого периода постоянно наблюдается ревматологом, ежегодно проходит курс терапии в стационаре. Обострения возникали в межсезонный период. Была назначена 3 группа инвалидности по 2005 год. В 2005 году вынесен диагноз СЗСТ, учитывая отсутствие в течение 5 лет рентген признаков ревматоидного артрита, выраженные проявления синдрома Рейно, отечность пальцев кистей и формирующуюся склеродактилию и амимичность лица, а в анализах повышение титров RNP. Были назначены сосудистые препараты курсами, азатиоприн 100 мг/день, НПВС, преднизолон 20 мг/день. Несмотря на проводимую терапию, болезнь носила непрерывно рецидивирующее течение, за последние годы усилились проявления синдрома Рейно, плотный отек, боль, онемение, парестезии кистей и стоп. Появилось заострение черт лица, стягивание кожи вокруг рта, боли в суставах и деформация кистей и стоп. С 2013 года постоянно принимала 10 мг преднизолона и 10 мг метотрексата. Выраженное ухудшение с середины октября 2014 года, когда возникла выраженная боль в пояснично-крестцовой области, в течение суток приняла большое количество НПВП (кеторолак, ибупрофен), отмечала неоднократные потери сознания в течение суток.

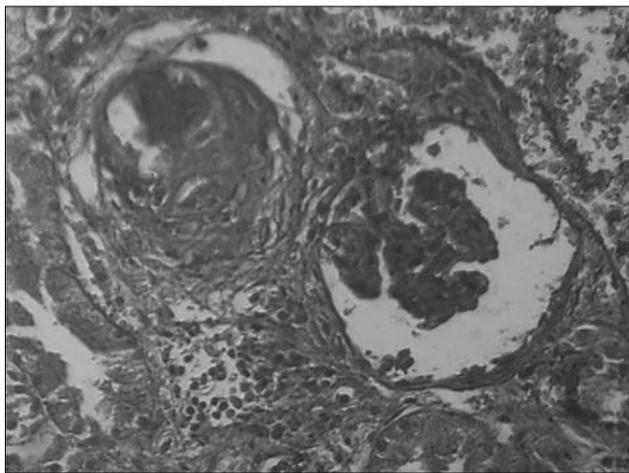


Рис. 1. Гистология почки с развитием резкого очагового утолщения базальных мембран капилляров клубочков с формированием клубочков по типу «гусиной лапки».

Из сопутствующих заболеваний выявлены — артериальная гипертензия, аллергический дерматит, синусовая тахикардия.

Поступила в стационар в среднетяжелом состоянии. Отмечены бледные кожные покровы, умеренный акроцианоз; симметричные плотные отеки предплечий с распространением на плечи, туловище и бедра; одутловатость лица; на внутренней стороне предплечья и плеча с обеих сторон кожные изменения по типу «сетчатого ливеда»; положение пассивное, движения в суставах ограничены. В легких прослушивалось жесткое дыхание. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные ритмичные. Частота сердечных сокращений 90 в минуту, артериальное давление — 156/78 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет. Болезненность при пальпации позвоночника с наибольшей выраженностью в пояснично-крестцовом отделе.

При клиническом анализе крови выявлено снижение количества лейкоцитов до $3,4 \times 10^9/\text{л}$, в остальном без особенностей.

Общий анализ мочи: без особенностей.

Биохимический анализ крови — отмечалось повышение общего билирубина до 145 мкмоль/л, прямого 51, 1 мкмоль/л, мочевины 13,5 ммоль/л, креатинин сыворотки 145 мкмоль/л.

Ревматоидный фактор, С — реактивный белок — отрицательны.

Развернутый спектр АНА — высокие титры антител к RNP (++++) к SS-a (++++) к АМА-M2 (++), антитела к нуклеосоме (сомнительно).

ЭКГ: синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка, резко выраженные диффузные изменения в миокарде.

ЭхоКГ: признаки концентрической гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка, незначительное количество выпота в перикарде.

При МРТ исследовании пояснично-крестцового отдела позвоночника картина дистрофических изменений, дорсальной экстррузии L5-S1, деформирующий спондилез на уровне L4-5.

При МРТ грудного отдела позвоночника — картина дистрофических изменений грудного отдела позвоночника, дорсальные протрузии Th 7-9, Th 11-L1 дисков, деформирующий спондилез T 10-12 сегментов, гидросирингомиелия на уровне T7-9 позвонков. Нерезко выраженная сколиотическая деформация шейно-грудного отдела позвоночника.

При рентгенографии кистей — признаки остеосклероза ногтевых пластинок, остеолиз ногтевой пластинки 2 пальцев обеих кистей.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало наличие очагового образования (земангиома) в правой доли печени, кальцинат в селезенке.

На основании анализа анамнестических и клинических данных был поставлен диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани — повышение титра RNP, быстропрогрессирующее течение, активность 2. Склеродермическое поражение кожи: плотный отек (индурация кожи), склеродактилия, «кисетный» рот, гиперпигментация кожи, телеангиоэктазии, трофические нарушения. Синдром Рейно. Дигитальные капилляриты. Поражение суставов: неэрозивный полиартрит II, ФК 2. Остеолиз ногтевых фаланг кистей. Поражение ЖКТ — Эзофагит с дисфагией. Поражение ЦНС: Энцефалопатия 3 степени смешанного генеза. Синдром Шегрена.

Больной проводилось лечение преднизолоном в дозе 10 мг/сут, метотрексатом 5 мг/сут, β -блокаторами, антагонистами кальция, ИПП, НПВП, ЛФК, массаж, физиотерапия. На фоне проводимого лечения уменьшились боли в скелетных мышцах. После погрешности в диете появилась тошнота, рвота, на утро заторможенность, больная упала в туалете с ушибом правой руки, головы, без потери сознания. На фоне терапии нарастала неврологическая симптоматика и симптомы полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимую терапию, больная скончалась.

Аутопсия показала: полость сердечной «сумки» облитерирована спайками на всем протяжении.

На миндалинах мозжечка следы вклинения в затылочно-шейную дуральную воронку.

При проведении гистологического исследования аутопсийного материала было выявлено разрастание фиброзной ткани на перикарде. Почки — отмечается пролиферация клеток клубочков, расширение мезангиума, склероз и утолщение мембран сосудистых петель. В некоторых сосудистых стенках признаки гомогенного эозинофильного фибриноидного некроза, резкое очаговое утолщение базальных мембран капилляров клубочков с формированием клубочков по типу «гусиной лапки» (рис.1). Кожа. Эпидермис имеет неравномерную толщину с участками атрофии, с признаками гиперкератоза, вакуольной дистрофией базальных кератиноцитов, а также экзоцитоз единичных лимфоцитов в эпидермис. В дерме — сглаженность дермальных сосочков, уплотнение коллагеновых волокон с признаками гомогенизации и гиалинизации, интерстициальный отек и умеренные периваскулярные инфильтраты, преимущественно лимфоцитарного характера, уменьшение общего количества капилляров и атрофия придатков кожи (рис. 2).

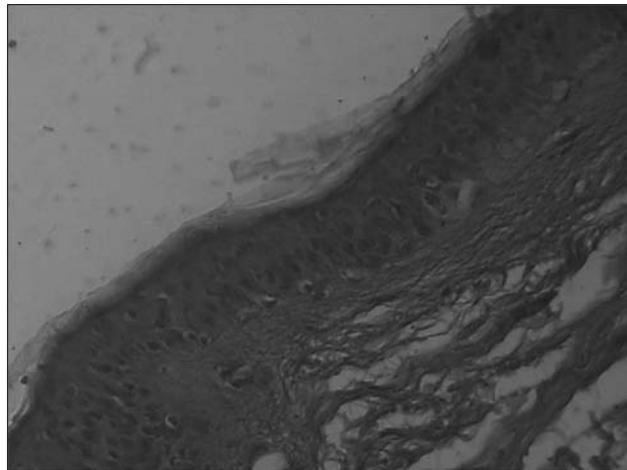


Рис. 2. Гистология кожи — признаки сглаженности дермальных сосочков, уплотнение коллагеновых волокон с признаками гомогенизации и гиалинизации, интерстициальный отек и умеренные периваскулярные инфильтраты, преимущественно лимфоцитарного характера, уменьшение общего количества капилляров и атрофия придатков кожи.

Патологоанатомический диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани с повышением титра RNP, SS-a, АМА-M2 белков, быстро прогрессирующее течение, активность 2».

Осложнения основного: отек головного мозга; дислокация ствольных структур с ущемлением ствола в большом затылочном отверстии. Почечная недостаточность. Печеночная недостаточность.

Таким образом, в представленной клинической демонстрации имеет место случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациентки среднего возраста. Особенностью представленного клинического наблюдения явилось ранее начало заболевания, быстро прогрессирующее, резистентное к проводимой терапии течение, диссонанс между яркой выраженностью клинических симптомов, высоким титром антинуклеарных антител в крови и довольно незначительных изменений в общеклинических анализах. Развитие полиорганной

недостаточности вследствие длительного течения заболевания соединительной ткани смешанного характера, осложнившегося отеком вещества головного мозга с дислокацией структур и ущемлением в области большой дуальной воронки определило летальный исход у данной пациентки.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдарева Н.С., Тупицына Г.В., Антипова О.В., Меньшикова Л.В. Вариант течения смешанного заболевания соединительной ткани // Современные проблемы ревматологии. — 2005. — Вып. 2. — С. 123-126.
2. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Заратьянц О.В., Левин Е.М. Поражение сердца при перекрестном синдроме и смешанном заболевании соединительной ткани // Клиницист. — 2008. — № 4. — С. 41 — 43.
3. Aringer M., Steiner G., Smolen J.S. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. // Rheum Dis Clin North Am. — 2005. — Vol 31, № 3. — P. 411-420.

4. Hausteин U.F. MCTD-mixed connective tissue disease (in German) // J. Dtsch Dermatol Ges. — 2005. — Vol. 3, № 2. — P. 97-104.
5. Maddison P.J. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes // Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol — 2000. — Vol. 14, № 1. — P. 111-124.
6. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M., et al. Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA) // Am. J. Med. — 1972. — № 52. — P. 148-159.
7. Venables P.J. Mixed connective tissue disease // Lupus. — 2006. — Vol, 15, № 3. — P. 132-137.

REFERENCES

1. Boldareva N.S., Tupitsyna G.V., Antipova O.V., Menshikova L.V. Variant of the mixed connective tissue disease // Sovremennye problemy rheumatologii. — 2005. — Is. 2. — P. 123-126. (in Russian)
2. Shostak N.A., Karpova N.Yu., Zaratyants O.V., Levin E.M. Cardiac lesion in crossover syndrome and mixed disease of connective tissue // Klinizist. — 2008. — № 4. — P. 41-43. (in Russian)
3. Aringer M., Steiner G., Smolen J.S. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. // Rheum Dis Clin North Am. — 2005. — Vol 31, № 3. — P. 411-420.

4. Hausteин U.F. MCTD-mixed connective tissue disease (in German) // J. Dtsch Dermatol Ges. — 2005. — Vol. 3, № 2. — P. 97-104.
5. Maddison P.J. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes // Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol — 2000. — Vol. 14, № 1. — P. 111-124.
6. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M., et al. Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA) // Am. J. Med. — 1972. — № 52. — P. 148-159.
7. Venables P.J. Mixed connective tissue disease // Lupus. — 2006. — Vol, 15, № 3. — P. 132-137.

Информация об авторах: Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор кафедры, 644043, Омск, ул. Ленина, 12, ОГМА, e-mail v_akhmedov@mail.ru; Кузовкин Александр Николаевич — заведующий патолого-анатомическим отделением, тел. (3812) 561439; Заблочкая Елена Александровна — врач-патологоанатом, 644099, Омск, улица 5-я Кордная, 73, тел. (3812) 561439; Сезина Инесса Анатольевна — врач-патологоанатом; Чупина Ангелина Анатольевна — врач-ревматолог ревматологического отделения ГБ № 2 города Омска, 644021, Омск, улица 3 Транспортная, 1.

Information About the Authors: Akhmedov Vadim Adilevich — MD, Ph.D., Professor, 644043, Omsk, Lenina st., 12, Omsk State Medical Academy, tel. (3812) 534290, e-mail v_akhmedov@mail.ru; Kuzovkin Alexander Nikolaevich — the head of the pathological anatomy Department; Zablockaya Elena Alexandrovna — physician of the pathological anatomy Department; Sezina Inessa Anatolievna — physician of the pathological anatomy Department; Chupina Angelina Anatolievna — physician of the rheumatology Department.

© ЯКУБОВИЧ А.И., ЦЫРЕНОВА С.А., ОСИПОВА Е.А. — 2015
УДК: 615.373:578.245].03:616.511-022:578.825.11]-084

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ, ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ТИПА

Андрей Игоревич Якубович, Светлана Андреевна Цыренова, Екатерина Александровна Осипова (Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, зав. — д.м.н., проф. А.И. Якубович, клиники, гл. врач — д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Многоформная экссудативная эритема — острое, нередко рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек. Этиологические факторы, провоцирующие развитие заболевания, разнообразны. В зависимости от этиологического фактора выделяют две формы: инфекционно-аллергическую и токсико-аллергическую.

Представлено клиническое наблюдение развития многоформной экссудативной эритемы, токсико-аллергического типа.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, токсико-аллергический тип.

CLINICAL CASE OF EXUDATIVE ERYTHEMA MULTIFORME, TOXIC-ALLERGIC TYPE

A.I. Yakubovich, S.A. Tsyrenova, E.A. Osipova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Exudative erythema multiforme — an acute, often relapsing disease of the skin and mucous membranes. Etiological factors which cause the disease varied. Depending on the etiologic agent was isolated two forms: an infectious-allergic and toxic-allergic. Presented by clinical observation of exudative erythema multiforme, toxic-allergic type.

Key words: exudative erythema multiforme, toxic-allergic type.

Многоформная экссудативная эритема — острый полиморфный дерматоз, преимущественно инфекционно-аллергической природы, проявляющийся высыпаниями синюшно-красного цвета на коже конечностей, на слизистых оболочках, иногда в области гениталий [1]. Встречается у пациентов всех возрастов, но несколько чаще у подростков и молодых людей в возрасте от 18 до 21 года. Среди больных преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 3:2) [4]. Выделяют инфекционно-аллергическую (идиопатическую) и токсико-аллергическую (симптоматическую) формы. В развитии идиопатической формы основными провоцирующими факторами являются герпетическая, микоплазменная, стафилококковая, стрептококковая и другие инфекции. При токсико-аллергической форме выявляется гиперчувствительность к различным медикаментам (сульфаниламиды, пенициллины, жаропонижающие препараты и др.), пищевым продуктам.

В зависимости от этиологического фактора выделяют клинические особенности многоформной экссудативной эритемы: токсико-аллергическая форма характеризуется яркой гиперемией, тенденцией к слиянью очагов, частым поражением слизистых оболочек, в том числе гениталий, выраженным эпидермолитическим компонентом (пузыри), изоморфной реакцией. Инфекционно-аллергическая форма чаще проявляется небольшими элементами «застойного» оттенка, не имеющими тенденции к слиянью, преимущественной локализацией на конечностях и реже на слизистых оболочках [2].

Приводим наше клиническое наблюдение многоформной экссудативной эритемы, токсико-аллергической природы, развитие которой ассоциировано с приемом большого количества алкоголя.

Больной М., 37 лет, находился в дерматологическом отделении клиник ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России с 05.09 по 23.09.2014 г. При поступлении жалобы на появление эрозий в полости рта и на красной кайме губ с нагноением, болезненностью и жжением; затруднение речи и глотания; появление пятен и пузырей на конечностях; отек, мокнутие, зуд на мошонке и половом члене, с гнойными выделениями из полового члена (из складок крайней плоти).

Со слов пациента впервые высыпания появились в апреле 2014 г. на слизистой оболочке щек и половых органах после длительного приема алкоголя (пиво, водка). Высыпания сопровождалось чувством зуда и жжения. Обратился к аллергологу. По назначению врача принимал антигистаминные препараты, преднизолон в таблетках 5 мг в день, промывание раствором перманганата калия полости рта и наружных половых органов в течение недели. После проведенного лечения высыпания регрессировали.

После длительного приема алкоголя 1 сентября 2014 г. проходил курс интенсивной терапии в областном психоневрологическом диспансере. Получал лечение: глюкоза 5%-200 мл №1, тиосульфат натрия 30%-10,0 №1, раствор Рингера — 400 мл №1, магния сульфат 25% — 10 мл №1.

На следующий день у пациента повысилась температура до 38°C, АД=150/90 мм рт.ст., появились вы-

сыпания, зуд, жжение на половых органах, в полости рта, выделения из полового члена, покраснение ладоней. Вызывал бригаду скорой помощи, был назначен парацетамол 1 таб. Самостоятельно принимал энтеросгель, зодак 1 таб., преднизолон 5 мг 1 таб.

Позже появились высыпания на губах, усилились выделения из складок крайней плоти с дальнейшим ухудшением заболевания. Принимал парацетамол 1 таб., зодак 1 таб., преднизолон 5 мг 1 таб.

4 сентября 2014 г. обратился на консультативный прием в дерматологическое отделение факультетских клиник ИГМУ и был направлен на стационарное лечение в дерматологическое отделение ГБОУ ВПО ИГМУ с диагнозом: токсико-аллергический дерматит.

При поступлении в клинику патологический кожный процесс носил распространенный, полиморфный характер, с поражением слизистой полости рта, конечностей и половых органов.

При осмотре красная кайма губ была гиперемизована, отечна, покрыта вязким, гнойным налетом с гнойными корками. Пациент с трудом открывал рот. На всей поверхности слизистой щек и губ имелись поверхностные сливные эрозии с обильным гнойным, вязким налетом. Спинка языка была обложена желто-белым налетом. На нижней поверхности языка подобные эрозии также с вязким, гнойным налетом. На твердом небе линейно вдоль корней зубов имелись эрозии размерами до 0,5 см.

В области левого локтевого сгиба, на ладонях, а также в складках между 1-2 пальцами с переходом на тыльную поверхность кистей имелись резко отграниченные пятна малиново-синюшного оттенка, окруженные фиолетовой каймой, округлой и овальной формы, в центре которых находились пузырьки с серозным экссудатом, с дряблой и напряженной покрывкой, с размерами от 1 до 3 см, с четкими границами, склонные к слиянью в области тенара на правой ладони.

На внутренней поверхности стоп имелись также отграниченные пятна, синюшно-малиновой окраски. На внутренней поверхности правой стопы 2 пятна размерами 7 х 5 см, с пузырьками в центре, с дряблой покрывкой, размерами 2 х 2 и 1 х 1 см. На внутренней поверхности левой стопы имелись 2 пятна такого же характера, без четких границ, с пузырьком в центре, размерами 0,5 х 0,5 см, с дряблой покрывкой.

Половой член был отечен, увеличен в размерах, синюшной окраски, с пузырьком на крайней плоти, с дряблой покрывкой, размерами 1 х 1 см. Головка полового члена не открывалась, из складок выделялся обильный гнойный экссудат. Губки уретры были умеренно отечны, из уретры выделений не отмечалось. На мошонке и в области переходной складки имелась обширная воспалительная эритема темно-красной окраски с отечностью, обильным мокнутием и инфильтрацией, с эрозиями на поверхности до 2 см.

В клинике были проведены лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня глюкозы в крови, билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ, холестерина, креатинина, мочевины, триглицеридов, щелочной фосфатазы, общего белка, ПТИ,

иммуноферментный анализ на сифилис, HBsAg, HCV, серологический анализ на IgA, M, G к антигенам лямблии, посев на флору и чувствительность к антибиотикам с эрозий на слизистой полости рта и половых органах.

Обнаружены изменения в анализе крови: лейкоцитоз до $10,04 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоз до 24%, повышение СОЭ до 26 мм/час, в анализе мочи: лейкоциты до 15-16 в поле зрения, эритроциты до 3 в поле зрения. С эрозией на слизистой полости рта и половых органах были выделены: *Staphylococcus epidermalis* и *Pseudomonas putida* с чувствительностью к цефтриаксону.

Клинический диагноз: Многоформная экссудативная эритема, токсико-аллергического типа, осложненная вторичной инфекцией и фимозом.

Проведено лечение: раствор хлорида натрия 0,9%-250,0 с преднизолоном 150 мг №2, 120 мг №3, 90 мг №1, 60 мг №2 в/в через день, глюконат кальция 10%-5 мг в/м через день №12, цефтриаксон 1,0 в/м 1 раз в день №10, хлоропирамин 1,0 в/м 1 раз в день №10, лоратадин 10 мг 1 раз в день, актовегин 2,0 в/м №7. Наружное лечение: полоскание полости рта 0,5% раствором калия перманганата чередовали с раствором фурацилина по 3 раза в день, краска фукорцин на эрозии 2 раза в день, 2% борно-таниновые примочки на мошонку 2 раза в день, 1% раствор калия перманганата в виде ванночек для полового члена 2 раза в день, раствор куриозина на эрозии вечером.

В результате проведенного лечения, обширные эрозии на слизистой полости рта и на половых органах

полностью очистились от гнойного налета и заэпителизировались, с остаточной эрозией 1 x 0,5 см на крайней плоти. Отечность полового члена и проявления фимоза регрессировали.

Данный случай представляет интерес в связи с развитием многоформной экссудативной эритемы с характерными клиническими особенностями токсико-аллергической природы: вовлечение в патологический кожный процесс ладонной поверхности кистей; высыпания имели вид мишеней с развитием в центре элементов пузырей, причем, «мишеневидность» была вызвана не разрешением высыпаний с центра, а первичным формированием пузырей с плотноватой покрывкой и прозрачным содержимым; преимущественной локализацией высыпаний на слизистой полости рта и гениталий, что вероятно могло быть обусловлено путем поступления и элиминации токсического вещества.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамкевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни: Учебное руководство. — М.: Медицинская литература, 2006. — 672 с.
2. Иванов О.Л., Халдина М.В. Многоформная экссудативная эритема, клинические, иммунологические и терапевтические особенности. // Лечащий врач. — 2003. — №9. — С. 4-9.
3. Каламкaryana А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. — Ереван, 1989. — 567 с.

4. Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных многоформной экссудативной эритемой. — М., 2013. — URL: <http://www.cnikvi.ru>

5. Katsambas A.D., Lotti T.M. European handbook of Dermatological Treatments. — Springer, 2003. — P. 515-517.
6. Martinez A.E., Atherton D.J. High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme. // *Pediatr Dermatol.* 2000. — Vol. 17. — P. 87-90.

REFERENCES

1. Adaskevich V.P., Kozin V.M. Skin and venereal diseases. Manual. — Moscow: Meditsinskaya literatura, 2006. — 672 p. (in Russian)
2. Ivanov O.L., Haldina M.V. Multiformal exsudativny eritema, clinical, immunological, and therapeutic features. // *Lechaschij vrach.* — 2003. — №9. — P. 4-9. (in Russian)
3. Kalamkaryana A.A., Mordovzev V.N., Trofimov L.Ya. *Klinicheskaya dermatology. Rare and atypical dermatosis.* — Yerevan, 1989. — 567 p. (in Russian)

4. Federal clinical guidelines of the Russian Society and dermatologists cosmetologists on the management of patients with exudative erythema multiforme. — Moscow, 2013. — URL: <http://www.cnikvi.ru>

5. Katsambas A.D., Lotti T.M. *European handbook of Dermatological Treatments.* — Springer, 2003. — P. 515-517.
6. Martinez A.E., Atherton D.J. High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme. // *Pediatr Dermatol.* 2000. — Vol. 17. — P. 87-90.

Информация об авторах: Якубович Андрей Игоревич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: divanand@mail.ru; Цыренова Светлана Андреевна — врач-дерматовенеролог клиники; Осипова Екатерина Александровна — ординатор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС.

Information About the Authors: Yakubovich Andrew I. — MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology with the course of medical cosmetology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: divanand@mail.ru; Tsyrenova Svetlana Andreevna — the highest category doctor Clinic Medical University; Osipova Ekaterina — resident of the Department of Dermatology and Venereology.

© ГУРЬЕВА П.В., СЕВРЮКОВА О.В., ЕГОРОВА Л.С., МИХАЙЛОВА А.Х., КРОТОВА Т.М., БЫКОВ Ю.Н. — 2015
УДК 616.12-06:616.853-073

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПТИФОРМНОГО СИНДРОМА ПРИ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Полина Владимировна Гурьева^{1,2}, Ольга Викторовна Севрюкова¹, Людмила Сергеевна Егорова¹, Аюна Хабиновича Михайлова¹, Тамара Мироновна Кротова¹, Юрий Николаевич Быков²
(¹Иркутский областной гериатрический центр, гл. врач — к.м.н. В.Г. Пустозеров, стационар, зав. — Л.С. Егорова; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. Представленный клинический случай демонстрирует случай эпилептиформных проявлений у больного с вариантной стенокардией Принцметала. Результатом дифференциальной диагностики явилось исключение эпилептического заболевания у пациента.

Ключевые слова: эпилептиформный синдром, стенокардия Принцметала, хроническая цереброваскулярная патология.

CLINICAL CASE OF DIFFERENTIATED DIAGNOSIS OF EPILEPTIFORM SYNDROME IN CARDIAL PATHOLOGY

¹P.V. Gurjeva, ¹O.V. Sevrjukova, ¹L.S. Egorova, ¹A.H. Mihailova, ¹T.M. Krotova, ²Y.N. Bykov
(¹Irkutsk Regional Geriatric Center; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The presented clinical case shows the epileptiform features in patient with Prinzmetal's angina. As a result of differentiated diagnosis the absence of epilepsy was established.

Key words: epileptiform syndrome, Prinzmetal's angina, chronic cerebrovascular pathology.

В практике врача-невролога встречаются пациенты, у которых, помимо неврологической, имеется соматическая патология. Многие симптомы могут имитировать, дополнять, осложнять течение другого заболевания. Возникают трудности правильной постановки диагноза и лечения больного. Подобные ситуации требуют срочной консультации соответствующего специалиста с целью исключения острого заболевания или необходимости совместного ведения пациента докторами нескольких специальностей.

Известно, сосудистый патологический процесс развивается системно, и к пожилому возрасту принимает вид одновременно текущих нескольких нозологических форм заболевания.

Актуальность проблемы сосудистых заболеваний обусловлена их высокой распространенностью, тенденцией к увеличению доли людей пожилого и старческого возраста в популяции. По прогнозам ООН, в 2025 г. численность людей старше 60 лет превысит 600 млн., что составит более 15% всего населения планеты. В европейской части России и ее крупных городах уже сейчас количество пожилых людей приближается к 20% [1].

Кардиоцеребральный (апоплектиформный) синдром описан в 1949 г. Н.К. Боголеповым. В дальнейшем его изучали невропатологи Д.И. Проппин, П.Б. Литвак, З.Н. Драчева и др. Кардиоцеребральный синдром — это нарушение функциональной активности центральной нервной системы, в основе которых лежит изменение общей церебральной гемодинамики. Чаще всего развитие кардиоцеребрального синдрома отмечается при инфаркте миокарда. По данным Е.В. Шмидта, мозговые симптомы, выраженные в большей или, меньшей степени, возникают в 10-30% всех случаев инфаркта миокарда. Развитие церебральных симптомов в таких случаях связывают с резким падением артериального давления, уменьшением ударного и минутного объема сердечного выброса, уменьшением массы циркулирующей крови. Эти нарушения сердечной деятельности приводят к срыву компенсации, развитию явлений гипоксии и ишемии, особенно в зонах васкуляризации измененных атеросклеротическим процессом сосудов. Выраженность и стойкость возникших неврологических нарушений зависит от тяжести и распространенности расстройств метаболизма мозговой ткани [1, 3]. Нарушения деятельности мозга могут возникнуть не только при инфаркте миокарда, но и при других видах сердечной патологии. Так, например, декомпенсация сердечной деятельности может сопровождаться общемозговыми или очаговыми церебральными симптомами. Клинически это проявляется головной болью, рвотой, брадикардией, явлениями застоя на глазном дне и другими симптомами, вызванными повышением внутричерепного давления, возникшим в связи с венозным застоем, вторичным отеком мозга, нарушением гемо- и ликвороциркуляции. Нарушения проводимости сердечной мышцы, известные как синдром Морганьи-Адама-Стокса, также могут сопровождаться церебральными симптомами в виде обморочных состояний, эпилептических припад-

ков и других преходящих симптомов. Вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала) — для нее типичны приступы ангинозной боли, возникающей в покое, сопровождающейся преходящими изменениями электрокардиографии (ЭКГ). Характерным является тяжесть и продолжительность приступа 10-15 и более минут, появление их в одно и тоже время суток, нередко их сопровождают желудочковые нарушения сердечного ритма. Важнейшим диагностическим признаком стенокардии Принцметала является подъем сегмента ST на ЭКГ во время приступа боли, что отражает распространенную трансмуральную ишемию миокарда. Изменения ЭКГ исчезают после прекращения болевого синдрома. В межприступном периоде больные могут выполнять значительные нагрузки. В основе этого типа стенокардии лежит спазм как измененных, так и в значительной степени пораженных атеросклерозом коронарных артерий.

Среди клинических проявлений могут наблюдаться неврозоподобные расстройства типа истероформных реакций, страхов и навязчивых состояний, депрессии и тоскливости. Реже развиваются очаговые симптомы в виде парезов, афазий, нарушений зрения, очаговых эпилептических припадков. Все эти проявления обычно носят преходящий характер. У больных с кардиоцеребральным синдромом апоплектиформно возникает головокружение (предшествующее потере сознания), параличи конечностей (нередко всех четырех), нарушение мочеиспускания, поражение черепных нервов, менингеальный синдром, защитные и патологические рефлексы на нижних конечностях, боли в области сердца, позвоночного столба, межлопаточной области, нередко нарушение дыхания, вазомоторные расстройства, цианоз губ и верхушки носа [2].

Клиническое наблюдение. В Областной гериатрической клинике из поселка Чунский для лечения у врача-невролога направлена пациентка Г. с диагнозом — эпилепсия. Во время первичного осмотра больная предпочитает стоять или ходить по палате, так как в положении сидя у больной возникают приступы: появляется боль в грудном отделе позвоночника, затем в области сердца, за грудиной. Боль имеет жгучий характер, сопровождается чувством нехватки воздуха, чувством страха, появляются судороги во всем теле, дрожит голос. Вышеописанная симптоматика купируется сублингвальным приемом нитратов. Помимо приступов больную беспокоит повышение давления до 200/100 мм рт. ст., периодически пошатывается в стороны при ходьбе, возникает головокружение при резкой смене положения тела, иногда нарушается сон, снижена память на текущие события, диффузная ноющая головная боль, усиливающаяся после физической и эмоциональной нагрузки, метеозависимость состояния, боль в грудном отделе позвоночника. Пациентка рассказывает, что всю работу по дому выполняет стоя, до дачи (примерно 5 км), почти ежедневно, добирается пешком, и при этом приступы боли и судорог не возникают. Вынуждена принимать пищу стоя. В случае если пациентка едет в транспорте, сидит в очереди в поликлинике или просто находится в

положении сидя в течение примерно 5-10 мин — возникает приступ. По этому поводу больная неоднократно обращалась в поликлинику по месту жительства, где ей был поставлен диагноз эпилепсия и назначен препарат карбамазепин в дозе 5 мг на ночь. Назначенное лечение пациентка принимать отказалась, после чего была направлена на стационарное лечение.

Во время объективного осмотра больная неохотно присаживается, так как присутствует страх возникновения приступа. В неврологическом статусе: запахи различает; острота зрения снижена, поля зрения и цветоощущение сохранены; объем движений глаз полный, двоения, косоглазия нет, зрачки округлые равные по величине, зрачковые реакции на свет снижены, не конвергируют; тригеминальные точки безболезненные, чувствительность на лице и теле сохранена; мимическую мускулатуру напрягает симметрично, без существенной разницы; снижен слух, нистагма нет, выявляется выраженное несистемное и ортостатическое головокружение; бульбарных нарушений нет; язык отклонен влево; объем в конечностях сохранен полностью; тонус мышц в норме; сила в конечностях достаточная; рефлексы с рук снижены, симметричные; рефлексы с ног отсутствуют с двух сторон; патологических рефлексов нет; выявляются хоботковый и сосательный рефлексы орального автоматизма; координационные пробы выполняются удовлетворительно; адиадохокинеза нет; походка с элементами атактической; в позе Ромберга отклоняется назад; болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника; дефанс мышц спины в области грудного отдела; снижена память на текущие события; пациентка беспокойна, во время разговора легко отвлекается, вскакивает.

Во время разговора и осмотра развивается приступ: появилась боль в грудном отделе с иррадиацией в правую окологривную область, левую подмышечную, подлопаточную область. Через несколько минут появилось жжение в области сердца, которое распространилось до горла, подчелюстной области. Появились хаотичные спазматические подергивания во всем теле, конечностях, произношение слов стало неразборчивым. Больная самостоятельно брызгает спрей изосорбида динитрата под язык, принимает положение лежа, после чего приступ в течение 1-2 минут купируется.

В течение приступа обращает на себя внимание позиционная зависимость возникновения приступов — развивается в покое, в положении сидя, начало всегда совпадает с появлением жгучей боли в спине и в области сердца, судорожные сокращения возникают во всем теле, при этом пациентка может свободно совершать движения конечностями, приступ протекает без утраты сознания, купируется приемом нитратов. Полученная совокупность жалоб, анамнестических и объективных данных позволяет расценить данный вид приступов как неэпилептический. Пациентке поставлен предварительный диагноз: Дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии. Церебральный атеросклероз. Артериальная гипертензия 3 стадия, риск 4. Выраженные вестибуло-координаторные нарушения. Цефалгия. Диссомния. Умеренные когнитивные нарушения.

Вертеброгенная торакалгия; люмбагия, рецидивирующее течение, умеренно выраженный болевой синдром, стадия неполной ремиссии.

Назначено гипотензивное лечение: бисопролол, индапамид, лизиноприл; метаболическая терапия: пиратам, витамины В1 и В6, бетагистин, глицин, витамин Е; обезболивающая противоспазмолитическая терапия: диклофенак; миорелаксант: толперизон; физиолечение: электрофорез с новокаином на грудной отдел позвоночника, массаж.

По данным проведенного обследования:

Липидограмма: общий холестерин — 5,2 ммоль/л, триглицериды — 1,0 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,77 ммоль/л, липопротеиды низкой

плотности — 3,0 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности — 0,4 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 1,9 ммоль/л

Консультация окулиста: начальная возрастная катаракта. Гипертоническая ангиопатия сетчатки с явлениями ангиосклероза.

Реоэнцефалография: кровенаполнение повышено, тонус артерий распределения значительно снижен, тонус мелких артерий и венозный отток в пределах нормы.

На электроэнцефалограмме: общемозговые изменения умеренные: ирритативные; дисфункция верхестволовых структур, очагов патологической и пароксизмальной активности не выявлено.

На ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 92 уд/мин, электрическая ось сердца резко отклонена влево; бифасцикулярная блокада: полная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой передней ветви пучка Гиса. Признаки ухудшения питания передне-перегородочной области — «потеря дискордантности» ST/T.

На рентгенограмме грудного и поясничного отделов: остеохондроз 2-3 период, спондилез, спондилоартроз.

На повторной электрокардиограмме во время приступа: ритм синусовый с ЧСС 63 уд/мин, электрическая ось сердца резко отклонена влево. Бифасцикулярная блокада: полная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой передней ветви пучка Гиса. В отведениях I, II, AVR, V5-V6 наблюдается элевация сегмента ST до +2,5 мм — трудно исключить вариантную стенокардию (вазоспазмическую).

Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение двух суток выявило достоверные признаки коронарной патологии: вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала). Нарушения ритма: редкая предсердная экстрасистолия. Усиление влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию ритма сердца, напряженность адаптационных механизмов регуляции. В первые сутки наблюдения зарегистрировано 16 эпизодов элевации сегмента ST больше +1,0 мм, более одной минуты каждый по продолжительности. Эпизоды возникали вне связи с физической нагрузкой, ночью, в ранние утренние часы в положении лежа и в течение дня в положении сидя в течение 15 минут.

По прошествии первых суток наблюдения холтер-ЭКГ, совместно с терапевтом и специалистом функциональной диагностики было дополнительно назначено: амлодипин 5 мг вечером. Во вторые сутки наблюдения отмечалась положительная динамика в виде урежения эктопической активности и отсутствия эпизодов элевации сегмента ST вне зависимости от положения больной.

Еще раз, оценив совокупность жалоб, анамнестических, объективных данных и результатов обследования, направительный диагноз эпилепсия был исключен. У больной наблюдается хроническое сосудистое заболевание головного мозга, вертеброгенное заболевание. Дополнение к сопутствующему диагнозу: Вариантная вазоспазмическая стенокардия Принцметала. Рекомендовано подробное обследование и дальнейшее лечение у кардиолога.

К моменту завершения курса стационарного лечения, выписки пациентки на дальнейшее амбулаторное лечение, она может сидеть на стуле в течение часа без возникновения вышеописанных приступов, наблюдается уменьшение болевого синдрома в спине, уменьшение мышечно-тонических проявлений, за время госпитализации не наблюдалось эпизодов резкого повышения артериального давления, меньше беспокоит головокружение, увереннее ходит, эмоционально стабильнее.

Данный клинический случай демонстрирует сложности правильной оценки симптомов, результатов обследования у пациентов с клиническими проявлениями, имитирующими несколько заболеваний. Положительная динамика в состоянии больной была достигнута к концу курса стационарного лечения.

Результат во многом был определен правильной тактикой обследования и терапии, возможностью совместного ведения больной несколькими специалистами в условиях Иркутского областного гериатрического центра.

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 2014

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Падения в пожилом и старческом возрасте // Consilium medicum. — 2009. — Т. 5, № 12. — С. 716-720.

2. Карпов Ю.А., Булкина О.С., Лопухова В.В. и др. Диагностика и терапия вазоспастической стенокардии в эпоху инвазивного лечения ИБС: описание клинических случаев //

Российский медицинский журнал. — 2014. — № 23. — С. 17-37.

3. Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A., et al. Education modifies the relation of AD pathology to cognitive function in older persons // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 1909-1915.

REFERENCES

1. Damulin I.V. Falls in old and senile age // Consilium medicum. — 2009. — Vol. 5, № 12. — P. 716-720. (in Russian)

2. Karpov Yu.A., Bulkina O.S., Lopuhova V.V., et al. Diagnostics and therapy of vasoconstrictive angine in era of invasive treatment of ischemic heart disease: clinical cases // Rossijskij

medicinskij zhurnal. — 2014. — № 23. — P. 17-37. (in Russian)

3. Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A., et al. Education modifies the relation of AD pathology to cognitive function in older persons // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 1909-1915.

Информация об авторах: Гурьева Полина Владимировна — врач-невролог областного гериатрического центра, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ИГМУ, 664025, Иркутск, ул. Ленина, 20, ГБУЗ «Областной гериатрический центр», e-mail: guryevaP@mail.ru; Ольга Викторовна Севрюкова — врач функциональной диагностики, областной гериатрический центр; Людмила Сергеевна Егорова — врач-терапевт, заведующая стационаром областного гериатрического центра, к.м.н.; Аюна Хабиновична Михайлова — врач-терапевт, к.м.н., областной гериатрический центр; Тамара Мироновна Кротова — врач-терапевт, областной гериатрический центр; Юрий Николаевич Быков — заведующий кафедрой неврологии ИГМУ, д.м.н., профессор.

Information about the authors: Gureva Polina V. — neurologist, MD, PhD, assistant of Neurology Department of Irkutsk State Medical University; Sevrukova Olga V. — doctor of functional diagnostics; Egorova Lyudmila S. — therapist, Head of Therapy Department, MD, PhD; Mikhailova Ayuna N. — therapist, MD, PhD; Krotova Tamara M. — therapist; Bykov Yuri N. — Head of Neurology Department of Irkutsk State Medical University, PhD, MD, DSc, Professor.

© ОДОНЧИМЭГ П., ИЧИННОРОВ Д., САРАНТУЯ Ж., ТУМУР-ОЧИР Ц., ЧОЙЖАМЦ Г. — 2015
УДК: 615.8+616.23/.25

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Пунцаг Одончимэг¹, Дашиэрэн Ичинноров², Жав Сарантуяа², Ц.Тумур-Очир¹, Готов Чойжамц²
(¹III Центральная Клиническая больница, дир. — к.м.н. Ц.Тумур-Очир, пульмонологическое отделение, зав. — П.Одончимэг; ²Монгольский Национальный Университет Медицинских наук, президент — проф. Г.Батбаатар, кафедра внутренних болезней, зав. — к.м.н. Т.Баясгалан, кафедра клеточной биологии и биохимии, зав. — Ж. Мунхцэцэг, кафедра клинической фармакологии, зав. — к.м.н. П.Батхуяг, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Представлены результаты оценки эффективности и безопасности внутривенного введения преднизолона (n=40), порошкового прессированного будесонида (n=40) и ингаляционного будесонида через небулайзер (n=40) в лечении госпитализированных больных с обострением хронической обструктивной болезни легких средней степени тяжести. Эффективность терапии оценивалась по улучшению параметров ОФВ₁, ФЖЁЛ, ОФВ₁/ФЖЁЛ, шкалы Borg, качества жизни по опроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ-C), теста 6-минутной ходьбы и появлению побочных реакций. Применение различных форм КС приводило к улучшению бронхиальной проводимости лёгких. Ингаляционное введение кортикостероидов не уступало по эффективности внутривенному введению преднизолона.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХОБЛ, обострение, лечение, кортикостероиды, ингаляционное введение, внутривенное введение.

EFFICACY OF SYSTEMIC, INHALED AND NEBULIZED CORTICOSTEROIDS FOR ACUTE EXACERBATION OF COPD

P. Odonchimeg¹, D. Ichinnorov², J. Sarantuya³, Ts. Tumur-Ochir¹, G. Chojjamts⁴
(¹The State Third Central Hospital; ²Mongolian National University of Medical Sciences, Ulan-Bator, Mongolia)

Summary. The results of evaluation of the efficacy and safety of intravenous prednisolone (n=40), repressed powder budesonide (n = 40) and inhaled nebulized budesonide (n=40) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity have been presented. The treatment efficacy was assessed to improve the parameters of FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, Borg scale, quality of life on the questionnaire of St. George Hospital (SGRQ-C), a distance of 6-minute walk and the appearance of adverse reactions. The use of various forms of KS led to an improvement in bronchial lung conductivity. Inhalational administration of corticosteroids is as effective as intravenous prednisolone.

Key words: COPD exacerbation, treatment, corticosteroids, inhaled administration, intravenous administration.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) во всём мире является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности [11, 15]. ХОБЛ — заболевание, характеризующееся персистирующим снижением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом лёгких на действие патогенных частиц или газов. ХОБЛ во всём мире является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ, занимавшая шестое место по числу смертей в 1990 году, к 2030 году выйдет на третье место [2-5].

Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Обострения у больных ХОБЛ приводят к более низкому качеству жизни [15], снижению функции лёгких, приводят к значительным социально-экономическим издержкам [16]. Тяжёлое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [9].

Обострение ХОБЛ — это состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [9,1]. В период обострения усиливается степень воспалительного процесса. Наряду с интенсивной терапией бронхолитиками и антибиотиками, при обострении ХОБЛ показано проведение системной кортикостероидной терапии [11]. При проведении даже короткого курса высокими дозами кортикостероидов (КС) часто отмечается подавление функции надпочечников. Кроме того, больные ХОБЛ часто имеют сопутствующие болезни, в том числе артериальную гипертензию, ИБС, сахарный диабет. В связи с этим, возникает интерес к применению больным с обострением ХОБЛ ингаляционных КС, имеющих меньший побочный эффект [6, 10, 12, 18]. Небулайзерная терапия КС или применение ингаляционного КС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами были эффективны в лечении не тяжёлых случаев обострения ХОБЛ [7, 8, 18].

Целью настоящей работы явилась сравнительная рандомизированная оценка эффективности и побочных эффектов различных способов кортикостероидной терапии при обострении ХОБЛ, в условиях госпитализации.

Материалы и методы

В данное исследование были включены пациенты, поступившие в пульмонологическое отделение III Центральной Клинической больницы г.Улан-Батора по поводу обострения ХОБЛ в 2011-2014 гг. Критериями включения в исследование служили: возраст более 40 лет, курение, по крайней мере 10 пачек-лет, ограничение воздушной проходимости. Ограничение воздушной проходимости определяли при постдилатационной ОФВ₁/ФЖЁЛ < 70% и ОФВ₁ < 80% от должного. Обострение ХОБЛ определяли при нарастании одышки и присутствии, по крайней мере, двух следующих симптомов в течение, по крайней мере 24 ч: увеличение частоты или силы кашля, увеличение количества мокроты или гнойной мокроты и увеличение свистящего дыхания. В исследование не входили пациенты с бронхиальной астмой, пациенты, применявшие системные КС в ближайший месяц или высокие дозы ингаляционного КС, пациенты с ХОБЛ, осложнённой пневмонией, пневмотораксом или сердечной недостаточностью.

Исследование было одобрено Этическим комитетом при Монгольском Национальном Университете Медицинских наук. У всех участников исследования было получено письменное согласие.

В сравнительное рандомизированное исследование было включено 120 больных (86 (71,7%) мужчин и 34 (28,3%) женщин), средний возраст 59,2±7,3 лет. Все

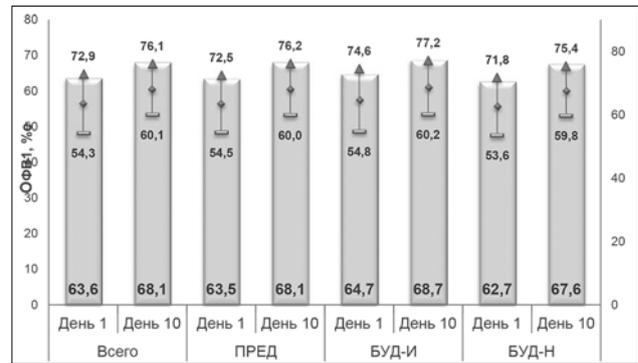


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в процессе лечения (1-10 дни).

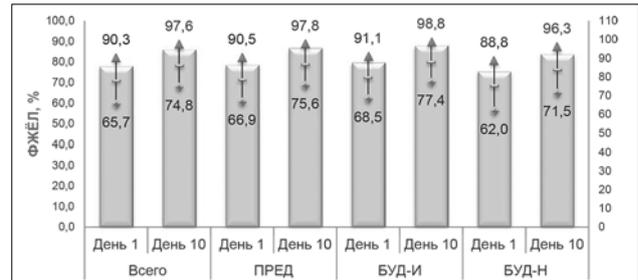


Рис. 2. Динамика ФЖЁЛ в процессе лечения (1-10 дни).

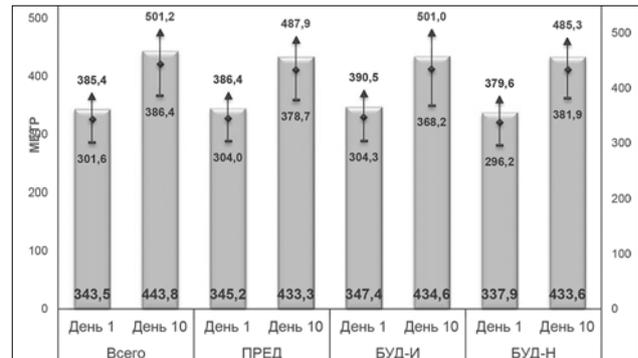


Рис. 3. Динамика теста 6-минутной ходьбы в процессе лечения (1-10 дни).

больные с помощью таблицы случайных чисел были рандомизированы на 3 группы. К моменту начала терапии все группы были сопоставимы по основным клиническим симптомам и демографической характеристике. Эффективность лечения и развитие побочных явлений оценивались с первого по десятый день госпитализации. Больные исключались из исследования при отсутствии эффекта от лечения и появлении показаний для интенсивной терапии по заключениям лечащего врача.

После получения согласия на участие в исследовании, пациенты были случайно распределены на 3 группы в соответствии с одним из способов кортикостероидной терапии: преднизолон (ПРЕД), порошковый прессированный ингаляционный будесонид (БУД-И) и будесонид через небулайзер (БУД-Н). В группе ПРЕД применяли преднизолон (prednisolone 50 mg, Nicomed, Austria) по 0,5 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 10 дней. Пациенты группы БУД-И применяли будесонид из порошкового прессированного ингалятора 800-1200 мг/сут в течение 10 дней. Группа БУД-Н получала будесонид 1,0 мг каждые 12 ч через небулайзер в течение 10 дней.

Пациенты всех трёх групп получали быстродействующие бронхолитики (β_2 -агонист+холинолитик) через небулайзер, антибиотики, кислородотерапию для достижения SpO₂ > 90%.

Состояние больных оценивали в первые 3 дня каждые 12 часов, в последующие 7 дней — каждые 24 часа.

Таблица 1
Показатели качества жизни по опроснику SGRQ-C

Показатели	Всего	ПРЕД	БУД-И	БУД-Н
	(n=120)	(n=40)	(n=40)	(n=40)
Симптомы				
При поступлении	59,4±15,4	58,5±14,3	58,5±14,1	61,1±11,8
День 10	35,3±14,1	31,5±13,0	36,4±13,0	37,9±11,7
Активность				
При поступлении	59,4±18,8	60,6±16,7	59,9±17,2	57,8±17,5
День 10	37,5±16,3	37,7±17,2	39,1±16,8	35,6±15,7
Влияние на повседневную жизнь				
При поступлений	46,2±15,9	44,9±14,5	45,7±14,7	43,0±15,8
День 10	22,5±14,7	21,5±13,0	23,5±13,8	23,5±13,6
Общая оценка				
При поступлений	50,2±11,3	47,7±12,7	46,9±12,0	48,3±11,0
День 10	35,8±12,6	33,4±11,3	36,5±11,7	35,4±11,3
	p=0,001	p=0,001	p=0,001	p=0,001

Спирометрию проводили до и через 15 мин после применения бронхолитика через небулайзер (b_2 -агонист и ипратропия бромид) на аппарате «Viasys micro med», USA. Физическую толерантность оценивали тестом 6-минутной ходьбы, одышку оценивали по шкале Borg [2]. SpO₂ измеряли при дыхании комнатным воздухом или кислородом. Качество жизни оценивали по опроснику госпиталя Святого Георгия для пациентов с ХОБЛ — SGRQ-C, валидизированному в Монголии. Побочные реакции КС оценивали с 1 по 10 день исследования. Общий анализ крови исследовали до и после кортикостероидной терапии. Уровень сахара, натрия, калия и С-реактивного белка измеряли в 1, 3 и 10 дни исследования.

Конечные точки. Клиническое улучшение оценивали согласно следующим показателям: возрастание параметров ОФВ₁, ФЖЁЛ, ОФВ₁/ФЖЁЛ, шкалы Borg, опросника качества жизни SGRQ-C, удлинению расстояния 6-минутной ходьбы, появлению побочных реакций. Побочные явления определяли как любой медицинский случай, отмечанный пациентом в течение 10 дней лечения. Лечение останавливали при появлении побочных эффектов, при отсутствии эффективности лечения, требующего интенсификации лечения, или проведения вентиляционной поддержки.

Статистический анализ. Показатели параметров ОФВ₁, ФЖЁЛ, ОФВ₁/ФЖЁЛ, SpO₂, шкалы Borg, опросника качества жизни SGRQ-C, расстояния 6-минутной ходьбы, сравнивались в трёх группах в 1 и 10 дни. Значения измеряемых величин представляли в виде $M \pm m$ (M — среднее значение, m — математическое ожидание дисперсии). Различия между параметрами считались статистически значимым при $p < 0,001$. Вычисления проводились с использованием программного пакета SPSS-17.

Результаты и обсуждение

Средний ОФВ₁ увеличился одинаково в ПРЕД, БУД-И и БУД-Н группах на 4,6, 4,0 и 4,9 единиц, соответ-

ственно с 1 по 10 день исследования ($p < 0,001$). Средняя ФЖЁЛ возросла в ПРЕД, БУД-И и БУД-Н группах на 7,9, 8,3 и 8,5 единиц ($p = 0,001$) (рис. 1, 2).

Дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 88,1 м в ПРЕД группе, на 87,2 м — в БУД-И и на 95,7 м — в БУД-Н группе, соответственно ($p = 0,001$). Удлинение расстояния 6-минутной ходьбы в 3 группах не было статистически значимым (рис. 3).

Изменение показателей качества жизни SGRQ-C на более 4 единицы считается минимально клинически значимой разницей. Общий показатель качества жизни SGRQ-C значительно улучшился во всех группах: в группе ПРЕД на 14,3, в группе БУД-И — на 10,4 и в группе БУД-Н — на 12,9, соответственно ($p = 0,001$) (таб. 1).

Разница в улучшении качества жизни между группами не была статистически значимой. Однако, увеличение показателей симптомов и общего показателя выше в группе ПРЕД. Дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась на 88,1 м в ПРЕД группе, на 87,2 м — в БУД-И и на 95,7 м — в БУД-Н группе, соответственно ($p = 0,001$).

В БУД-И группе были исключены из исследования 2 пациента ввиду неудачи терапии. В ПРЕД группе были отмечены 18 эпизодов гипергликемии и 22 эпизода артериальной гипертензии. В БУД-И группе отмечено 12 эпизодов охриплости голоса.

В исследовании мы оценили кратковременный эффект и безопасность внутривенного введения преднизолона, ингаляционного введения будесонида и введения будесонида через небулайзер в лечении обострения ХОБЛ. Полученные данные, как и у других исследователей, свидетельствуют о том, что системные КС успешно улучшают воздухопроводимость и физическую активность у пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ, подлежащих госпитализации [13]. В литературе имеется мало данных о результатах применения монотерапии ингаляционным КС в лечении обострения ХОБЛ, поэтому их роль должна быть определена более точно [12, 13]. Наше исследование продемонстрировало эффективность ингаляционных КС в лечении пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ. Эффективность небулайзерной терапии будесонидом и ингаляции порошкового будесонида через прессированный ингалятор в улучшении воздухопроводимости и физической активности были сопоставимы [9, 10, 13]. По сравнению с внутривенным введением преднизолона в группе ПРЕД, при применении ингаляционных КС не отмечались гипергликемия и артериальная гипертензия.

Применение системного преднизолона, порошкового прессированного будесонида и небулайзерной терапии будесонидом улучшало воздухопроводимость у пациентов с обострением ХОБЛ. Ингаляционные КС имеют наименьший системный эффект. Мы заключаем, что небулайзерная терапия будесонидом и высокие дозы ингаляционного будесонида могут быть альтернативой системным КС у пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ.

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: 22.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких. Карманное руководство для практических врачей — 2 изд. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
2. Калягин А.Н. Медицинская экспертиза больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. //

3. Краснова Ю.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: вчера, сегодня, завтра: монография. — Иркутск, 2008. — 204 с.
4. Краснова Ю.Н., Дзизинский А.А., Гримайлова Е.В., Черняк Б.А. Эпидемиология хронической обструктивной болезни лег-

ких // Практическая пульмонология. — 2006. — №1. — С. 54-57.

5. Чучалин А.Г. Стандарты диагностики и лечения ХОБЛ. — М.: Атмосфера, 2005. — 96 с.
6. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exer.* — 1982. — N.14 — P. 377-381.
7. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial // *Brit. Med. J.* — 2000 — V. 320. — P.1297-1303.
8. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2007 — V. 356. — P. 775-789.
9. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z., et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD // *Eur. Respir. J.* — 2003. — N.22 — P. 912-919.
10. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD // *Eur Respir J.* — 2007. — N.29 — P. 1224-1238.
11. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J., et al. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — V. 165. — P. 698-703.

12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs (Updated 2013). — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2013. — 99 p.
13. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* — 2007. — N.29. — P.660-667.
14. Falk J.A., Omar A., Minai Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2008 — N.5 — P.506-512.
15. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's Respiratory Questionnaire // *Am. J. Respir. Med.* — 1991. — N.85. — P.25-31.
16. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998 — V. 151. — P.1418-1422.
17. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P., et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD // *Thorax.* — 2005. — V.60. — P. 925-931.
18. Szarfranski W., Cukier A., Ranurez A., et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in the management of COPD // *Eur. Respir. J.* — 2003. — N.21. — P. 74-81.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease. The pocket guide for practitioners. — 2nd ed. — Moscow: Atmosphere, 2010. — 160 p. (in Russian)
2. Kalyagin A.N. Medical examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Zamestitel Glavnogo Vracha.* — 2012. — №3. — P. 26-36. (in Russian)
3. Krasnova Y.N. Chronic obstructive pulmonary disease: yesterday, today and tomorrow: a monograph. — Irkutsk, 2008. — 204 p. (in Russian)
4. Krasnova Y.N., Dzininsky A.A., Grimaylova E.V., Chernyak B.A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Prakticheskaya pulmonologiya.* — 2006. — №1. — P. 54-57. (in Russian)
5. Chuchalin A.G. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. — Moscow: atmosphere, 2005. — 96 p. (in Russian)
6. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // *Med. Sci. Sports Exer.* — 1982. — N.14 — P. 377-381.
7. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial // *Brit. Med. J.* — 2000 — V. 320. — P.1297-1303.
8. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD // *N. Engl. J. Med.* — 2007 — V. 356. — P. 775-789.
9. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z., et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD // *Eur. Respir. J.* — 2003. — N.22 — P. 912-919.
10. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD

- // *Eur Respir J.* — 2007. — N.29 — P. 1224-1238.
11. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J., et al. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — V. 165. — P. 698-703.
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs (Updated 2013). — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc., 2013. — 99 p.
13. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* — 2007. — N.29. — P.660-667.
14. Falk J.A., Omar A., Minai Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2008 — N.5 — P.506-512.
15. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's Respiratory Questionnaire // *Am. J. Respir. Med.* — 1991. — N.85. — P.25-31.
16. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998 — V. 151. — P.1418-1422.
17. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P., et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD // *Thorax.* — 2005. — V.60. — P. 925-931.
18. Szarfranski W., Cukier A., Ranurez A., et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in the management of COPD // *Eur. Respir. J.* — 2003. — N.21. — P. 74-81.

Информация об авторах: Пунцаг Одончимэг — аспирант, заведующая Пульмонологическим отделением III

Центральной Клинической больницы, Монголия, г.Улан-Батор, ул. Ард Аюуш 1, тел. 976-99855789, e-mail: uujimod@yahoo.com; Дашицэрэн Ичинноров — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Медицинского факультета Монгольского Национального Университета Медицинских Наук, тел. 976-99971561, e-mail: ichinnorov@mnums.edu.mn; Жав Сарантуяа — к.м.н., профессор кафедры клеточной биологии и биохимии Факультета фармации и биомедицины Монгольского Национального Университета Медицинских Наук, тел. 976-99092771, e-mail: sarantuyaa@mnums.edu.mn; Ц.Тумур-Очир — к.м.н., директор III Центральной Клинической больницы, тел. 976-99037227, e-mail: ttumurochir@yahoo.com; Готов Чойжамц — к.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Факультета Фармации и биомедицины Монгольского Национального Университета Медицинских Наук, тел. 99114253, e-mail: choijamts@hsum-ac.mn.

Information About the Authors: Puntsag Odonchimeg — graduate student, Department of Pulmonary Head III of the Central Clinical Hospital, Mongolia, Ulan Bator, st. Ard Ayush 1, tel. 976-99855789, e-mail: uujimod@yahoo.com; Dashtseren Ichinnorov — MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of the Mongolian National University of Medical Sciences, Tel. 976-99971561, e-mail: ichinnorov@mnums.edu.mn; Ma per Sarantuyaa — MD, PhD, Professor, Department of Cell Biology and Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Biomedical Mongolian National University of Medical Sciences, Tel. 976-99092771, e-mail: sarantuyaa@mnums.edu.mn; Ts. Tumor-Ochir — MD, PhD, director of the III Central Clinical Hospital, tel. 976-99037227, e-mail: ttumurochir@yahoo.com; Ready Choyzhamts — MD, PhD, Professor of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Biomedical Mongolian National University of Medical Sciences, Tel. 99114253, e-mail: choijamts@hsum-ac.mn.

ЛЕКЦИИ

© АНГАНОВА Е.В., СТЕПАНЕНКО Л.А., КОЛБАСЕЕВА О.В., САВЧЕНКОВ М.Ф. — 2015.
УДК 614.2:504.5

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Елена Витальевна Анганова^{1,2}, Лилия Александровна Степаненко³,
Ольга Владимировна Колбасеева³, Михаил Федосович Савченков^{2,3}

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. — д.м.н., проф. Е.Д. Савилов; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор — д.м.н., член-корр. РАН, проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, зав. — д.б.н. О.Б. Огарков; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, НИИ биомедицинских технологий, директор — акад. РАН В.И. Злобин, кафедра общей гигиены, зав. — член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.С. Рукавишников)

Резюме. Влияние факторов окружающей среды на состояние здоровья населения, особенно детей сохраняет свою актуальность. В настоящей работе представлен обзор исследований, посвященных проблеме взаимосвязи заболеваемости населения и состояния окружающей среды, дана оценка иммунного статуса детей в условиях экологического неблагополучия, показано, что на территориях с выраженной техногенной нагрузкой имеет место повышение уровней инфекционной и неинфекционной заболеваемости.

Ключевые слова: окружающая среда, техногенное загрязнение, здоровье населения.

ENVIRONMENT POLLUTION AND THE HUMAN HEALTH

E.V. Anganova^{1,2}, L.A. Stepanenko³, O.V. Kolbaseeva³, M.F. Savchenkov^{2,3}

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia; ²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia; ³Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The influence of environmental factors on the health of population, especially children is actual. In this paper a review of research of the relationship of population morbidity and the environment, an assessment of the immune status of children in the conditions of ecological trouble is presented. It is shown that in the areas with expressed technogenic load the higher levels of infectious and noninfectious diseases take place.

Key words: environment, technogenic pollution, health of the population.

По данным Всемирной организации здравоохранения, к ведущим факторам, обуславливающим как индивидуальное, так и общественное здоровье населения, относится состояние окружающей среды. Технический прогресс влечет за собой не только экономические достижения, но и появление новых экологических факторов [9]. Вклад антропогенных факторов в формирование отклонений здоровья по данным одних авторов составляет от 10 до 57%, по другим — от 40-60% и выше [10, 25, 30]. При этом оценка значимости загрязнения среды по биологическим ответам организма человека, показателям здоровья более объективна, чем сопоставление концентраций отдельных загрязнителей с гигиеническими нормами, т.к. интегрально учитывает влияние всех, в том числе не идентифицированных, загрязнителей, их комплексное и комбинированное действие на организм человека.

Многолетние исследования по оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье населения позволили выделить не только приоритетные факторы среды обитания, но и отдельные химические поллютанты и их происхождение. Это позволяет сформулировать вывод о том, что воздействие комплекса загрязнителей атмосферного воздуха вызывает разнообразные неблагоприятные отклонения в состоянии здоровья населения, а также показать, что наиболее выраженные последствия аэрогенного загрязнения формируются у детского населения [3, 29, 40]. Именно дети особенно сильно подвержены воздействию неблагоприятных факторов в силу того, что у них еще недостаточно развиты эволюционно закрепленные формы адаптации [8, 9, 12, 14]. Т.А. Журавлева с соавт. (2006), А.К. Галеев (2011) и ряд других авторов отмечают, что дети — наиболее чувствительная часть общества, острее других реагирующая на внешние факторы, и их здоровье является индикатором оценки экологических проблем. В свя-

зи с этим в литературе широко обсуждается вопрос о влиянии загрязнения окружающей среды на состояние здоровья детей различного возраста [3,13,18,20,28,32]. Учитывая специфику взаимосвязи детского организма с вредными факторами окружающей среды, некоторые авторы, например, С.В. Алексеев (1999), предлагает в рамках экологии человека выделить особую область — «детскую экологию». Увеличение экологозависимых заболеваний среди детей характеризуется патологическими изменениями практически всех органов и систем. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на частоту заболеваний органов дыхания у детей показано в работах Е.В. Михайловой (2005), Т.А. Журавлевой (2006), П.А. Чеботарева (2008) и других авторов. Накоплено достаточно доказательств прямых связей между загрязнением окружающей среды и увеличением частоты случаев аллергии, бронхолегочной патологии, нарушений нервно-психического и физического развития. Н.Г. Ковалевым (2000) выявлены корреляционные связи между показателями состоянием здоровья населения и состоянием среды обитания.

По мнению В.И. Покровского с соавт. (2010), Е.Д. Савилова (2011), до недавнего времени особенности развития инфекционных болезней совершенно недостаточно осмысливались в аспекте происходящих экологических нарушений. Однако исследования последних десятилетий показывают значимость экологических факторов не только в неинфекционной, но и инфекционной патологии [26, 41]. Получены данные, свидетельствующие о том, что техногенное загрязнение окружающей среды является фактором, утяжеляющим течение инфекционной и паразитарной патологии [21]. Доказана роль антропогенной нагрузки в эпидемическом процессе кишечных инфекций. По мнению Ю.П. Гичева (2002), первостепенная барьерная роль органов желудочно-кишечного тракта позволяет предполагать

их частую вовлеченность в развитие экологически обусловленных нарушений здоровья. В работе Калининой Т.Н. (2005) представлены данные, свидетельствующие о более высокой заболеваемости в г. Оренбурге сальмонеллезом детей, проживающих в округе с высоким уровнем антропогенной нагрузки.

Многочисленными исследованиями [15, 34, 35, 38, 40, 42] показано, что у детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия, при длительном воздействии комплекса антропогенных факторов, отмечается не только снижение адаптационных возможностей организма, но и истощении компенсаторных возможностей иммунной системы. Исследованиями Л.А. Степаненко (2006) и С.В. Ильиной (2008), при оценке состояния иммунного статуса здоровых детей, проживающих в городах с высоким уровнем техногенного загрязнения, показано повышенное содержания в периферической крови незрелых палочкоядерных нейтрофилов, а также тенденция к эозинофилии у детей из неблагополучных в экологическом плане городов (Ангарск и загрязненные районы Иркутска), что свидетельствует о сенсбилизации организма. Выраженное угнетение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета на фоне лимфопении выражалось в снижении уровня клеток с рецепторами CD3, CD4, CD8, CD20, CD16. Данные изменения могут послужить фоном для развития заболеваний различной этиологии, а нарушение процессов регуляции апоптоза (снижение уровня клеток с экспрессией антигена CD95) — причиной развития опухолевых процессов.

В работах данных авторов показано, что у детей из экологически неблагополучных районов на фоне снижения содержания общего количества В-лимфоцитов имело место увеличение уровня иммуноглобулинов G и A выше нормы. Данный факт может свидетельствовать об антигенной нагрузке, в ответ на которую у здоровых детей, проживающих на экологически неблагополучных территориях, не отмечалось повышение уровня клеток-хелперов, которые, в свою очередь, регулируют дифференцировку и пролиферацию В-лимфоцитов, обеспечивая синтез иммуноглобулинов.

Таким образом, в условиях высокого уровня техногенного загрязнения окружающей среды имеет место снижение адаптационных возможностей и угнетение иммунной системы детского организма. Все это, в конечном итоге, может приводить к снижению напряженности и продолжительности поствакцинального иммунитета, что способствует интенсификации инфекционной заболеваемости [36].

Те же самые негативные проявления относятся и к эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики. Как свидетельствуют проведенные ранее отдельные исследования [31, 34, 35, 36], антропогенное воздействие приводит к снижению поствакцинального иммунитета. При этом для достижения одинакового уровня заболеваемости управляемыми инфекциями у детей в условиях техногенной нагрузки необходим более высокий уровень охвата прививками по сравнению с контрольной группой. Более того, заболеваемость данными инфекциями на подопытных территориях сохраняет черты, характерные для менее благоприятной эпидемиологической ситуации, а именно — выраженное преобладание в возрастной структуре заболевших детского населения, сохранении цикличности заболеваемости, а также наличие доли детей, имеющих низкие титры антител после вакцинации [16, 31, 37].

Таким образом, в промышленных городах с неблагоприятной экологической обстановкой имеет место неблагополучная эпидемиологическая ситуация по целому ряду управляемых инфекций, что является предвестником ее осложнения и может, в конечном итоге, послужить причиной вспышечной заболеваемости. Нарушения в системе естественной и иммунологиче-

ческой резистентности организма является одним из ранних признаков отрицательного воздействия на организм человека различных факторов окружающей среды [6]. Установлено, что среди детей, проживающих в местностях с высоким содержанием соединений тяжелых металлов, дисбиоз кишечника встречается достоверно чаще по сравнению с жителями мест с фоновым содержанием данных металлов. В работах А.Б. Покатилова (1993) показано, что у людей, живущих в экологически неблагополучной обстановке, происходят нарушения нормального состава кожи. При этом увеличивается значимость транзиторной микрофлоры за счет снижения встречаемости резидентной. В частности, в работах данных авторов показано, что в районах Волгоградской области, характеризующихся неблагополучной экологической обстановкой, происходит расширение видового разнообразия микробного пейзажа кожи за счет заселения новыми видами, изменение доминирования отдельных популяций микроорганизмов, в т.ч. уменьшение микрококков и появление условно-патогенных видов (грамотрицательные бактерии, грибы рода *Candida*). Г.М. Бодиенковой с соавт. (2002), Е.В. Ангановой (2003, 2009) и другими авторами показан рост кандидоносительства на коже у людей, проживающих в экологически неблагополучной обстановке. Исследованиями О.В. Бухарина (1992) выявлено, что по мере усиления техногенного воздействия на окружающую среду возрастает удельный вес стафилококковых (резидентных) бактерионосителей среди населения. Это является следствием увеличения количества патологической микрофлоры на слизистых верхних дыхательных путей, что предрасполагает к развитию инфекционных заболеваний. Соотношение уровня стафилококкового резидентного бактерионосительства у детей в исследуемом районе и аналогичного показателя чистой (фоновой) зоны может служить важным показателем антропогенной нагрузки на организм или критерием оценки степени загрязнения атмосферного воздуха.

Антропогенные факторы, изменяя численность и качественный состав микроорганизмов, способствуя селекции убиквитарных видов, создают новый фон структурных и функциональных уровней адаптации и устойчивости сообщества микроорганизмов.

В то время как в медицинских исследованиях привыкли традиционно оперировать в основном бинарными отношениями: один фактор — одна реакция, один этиологический агент — одна болезнь и однозначными линейными связями, Ю.П. Гичев (2002) в своих работах подчеркивает, что выявление взаимосвязи в системе «экология-здоровье» является трудной проблемой, что определяется, прежде всего, многофакторностью влияния внешних воздействий на организм и многофакторностью ответных реакций в реальных условиях жизнеобитания. В связи с этим, для исследования данной проблемы необходимо использовать все имеющиеся на сегодняшний день методические подходы и способы, которых, как считает Ю.П. Гичев (2002), М.Ф. Савченков с соавт. (2006), Н.В. Ефимова с соавт. (2010) и другие авторы, вполне достаточно, чтобы считать выводы об экологической обусловленности ухудшения здоровья населения обоснованными для принятия решений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С.В. Ребенок: Проблема экологии и здоровья // Сб. докл. науч. сессии. — СПб., 1999. — С. 8-20.
2. Анганова Е.В. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями и биологические свойства их возбудителей на различных территориях Восточно-Сибирского региона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2003. — 19 с.
3. Анганова Е.В., Рычкова Е.Н., Духанина А.В. и др. Оценка состояния неспецифической резистентности организма школьников и семейных пар «мать — дитя», проживающих в Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — Т.68. №4. — С. 55-60.
4. Анганова Е.В., Рычкова Е.Н., Духанина А.В. и др. Антибиотикоустойчивость стафилококков, выделенных с кожи и ротовой полости детей, проживающих в Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — Т. 68. №4. — С. 51-54.
5. Бодяшкова Г.М., Энхцэцэг Ш., Бурмаа Б. Гигиеническая оценка влияния атмосферного воздуха на микробный пейзаж и некоторые показатели иммунитета у детей Монголии // Журнал инфекционной патологии. — 2002. — №1. — С. 3-6.
6. Буторина А.К., Калаев В.Н., Карпова С.С. Цитогенетические эффекты антропогенного загрязнения у детей, проживающих в различных районах г. Воронежа // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. — 2000. — С. 91-93.
7. Бухарин О.В. Персистенция бактерий: Актовая речь. — Оренбург, 1992. — 32 с.
8. Вельтищев Ю.А., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей // Материнство и детство. — 1997. — №12. — С. 30-35.
9. Галеев А.К. Гигиеническая оценка загрязнения окружающей среды и состояния здоровья подростков на территории города с разным уровнем антропогенной нагрузки: Дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2011. — 148 с.
10. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. (Печальный опыт России). — Новосибирск: СО РАМН, 2002. — 230 с.
11. Ефимова Н.В., Елфимова Т.А., Горнов А.Ю. и др. Методические подходы к изучению влияния на здоровье населения краткосрочного ингаляционного воздействия на фоне длительного загрязнения атмосферного воздуха // Информатика и системы управления. — 2010. — Т. 2. №24. — С. 164-167.
12. Журавлева Т.А., Казанцева М.Е. Выявление факторов риска болезней органов дыхания у подростков крупного промышленного города // Гигиена и санитария. — 2006. — №3. — С. 67-69.
13. Зайцева Н.В., Аверьянова Н.И., Корюкина И.П. Экология и здоровье детей Пермского региона. — Пермь, 1997. — 147 с.
14. Иванов А.В., Тафеева Е.А. Состояние здоровья детей в районах с развитой нефтяной промышленностью // Педиатрия. — 2005. — №2. — С. 86-87.
15. Ильина С.В. Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на эффективность вакцинопрофилактики у детского населения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2008. — 32 с.
16. Ильина С.В., Степаненко Л.А., Киклевич В.Т. и др. Вакцинопрофилактика полиомиелита живой полиовакциной в условиях экологического неблагополучия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2005. — Т. 56. № S7. — С. 48-49.
17. Калинина Т.Н. Эпидемиологические особенности сальмонеллез в промышленном городе: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 125 с.
18. Кашапов Н.Г., Лукичева Т.А., Кучма В.Ф. Гигиеническая оценка влияния факторов окружающей среды на здоровье подростков в нефтегазодобывающем регионе // Гигиена и санитария. — 2008. — № 4. — С. 15-18.
19. Ковалев Н.Г. Гигиеническая оценка состояния здоровья населения и среды обитания в Ставропольском крае: Дисс. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2000. — 223 с.
20. Лысенко А.И., Яруллин А.Х., Даутов Ф.Ф. Состояние здоровья детей дошкольного возраста на территориях с разным уровнем антропогенной нагрузки // Гигиена и санитария. — 2002. — №4. — С. 41-43.
21. Ляпин В.А., Ожерельев В.А. Потери здоровья детского населения от инфекционной патологии в крупном промышленном центре // Сибирь — Восток. — 2005. — №2. — С. 5-7.
22. Михайлова Е.В. Состояние здоровья детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. — 2005. — № 2. — С. 49-51.
23. Покатилов А.Б. Колонизация и адгезия микробами кожи больных хирургических стационаров в экологически неблагоприятной обстановке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 1993. — 20 с.
24. Покровский В.И., Брико Н.И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2010. — №11. — С. 6-11.
25. Ревич Б.А. Экологические приоритеты и здоровье: социально уязвимые территории и группы риска // Экология человека. — 2010. — № 7. — С. 3-9.
26. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — Т. 28. №1. — С. 43-46.
27. Савилов Е.Д. Эволюция эпидемического процесса в современных условиях // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — №3. — С. 14-48.
28. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В. и др. Проявление инфекционной патологии в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: учебное пособие. — Иркутск: РИО ГИУВ, 2010. — 52 с.
29. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. Клинико-эпидемиологические исследования. — Новосибирск: Наука, 2010. — 248 с.
30. Савилов Е.Д., Ильина С.В., Брико Н.И. Проявление инфекционной заболеваемости в условиях экологического неблагополучия // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — №5. — С. 34-38.
31. Савилов Е.Д., Степаненко Л.А., Ильина С.В. Серологические и эпидемиологические особенности кори в районах с разным уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — Т. 3. № 1. — С. 155-159.
32. Савченков М.Ф., Астафьев В.А., Попкова С.М. и др. Актуальные направления профилактической работы в Сибири. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т.119. №4. — С. 98-101.
33. Савченков М.Ф., Савилов Е.Д. Проблемы медицины окружающей среды // Гигиена и санитария. — 2006. — № 1. — С. 19-20.
34. Скачков М.В., Смолягин А.И., Боев В.М. и др. Иммунологическая эффективность вакцинации в различных экологических условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 4. — С. 47-48.
35. Степаненко Л.А. Состояние коллективного иммунитета к кори и полиомиелиту у детей, проживающих в районах с разным уровнем техногенного загрязнения окружающей среды: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 18 с.
36. Степаненко Л.А., Ильина С.В., Савилов Е.Д. Особенности состояния специфического иммунитета к управляемым инфекциям у детей (на примере кори и полиомиелита) в условиях воздействия техногенной нагрузки // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 35. — С. 66-68.
37. Степаненко Л.А., Ильина С.В., Савилов Е.Д., Р.Г.Скворцова и др. Серологические и эпидемиологические особенности краснухи у непривитых детей, проживающих в условиях высокого уровня техногенного загрязнения атмосферного воздуха // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — №8. — С. 178-182.
38. Степанова Н.В. Иммуный статус детей в условиях загрязнения крупного города тяжелыми металлами // Гигиена и санитария. — 2003. — №5. — С. 42-44.
39. Чеботарев П.А. Оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в городах с различным загрязнением атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. — 2008. — № 6. — С. 76-78.
40. Черешнев В.А. Экология, иммунитет, здоровье // Известия Уральского государственного университета. — 2000. — № 16. — С. —17-19.
41. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. — М.: Медицина, 2001. — 558 с.
42. Majkowska-Wojciechowska B., Kowalski M.L. Allergens, Air Pollutants and Immune System Function in the Era of Global Warming // Air Pollution — Monitoring, Modelling, Health and Control: Edited by Mukesh Khare / InTech, 2012. — 264 p.

REFERENCES

1. Alekseev S.V. Child: Ecology and health. // Coll. rep. scientific. session. — St. Petersburg, 1999. — P. 8-20. (in Russian).
2. Anganova E.V. Opportunistic enterobacteria: dominant populations, biological properties, medical and ecological significance: Theses PhD. — Irkutsk, 2003. — 19p. (in Russian).
3. Anganova E.V., Rychkova E.N., Dukhanina A.V., et al. Assessment of the state of nonspecific resistance of schoolchildren and families "mother-child" living in the Irkutsk region // Byulleten VSNTs SO RAMN. — 2009. — Vol. 68 (4). — P. 55-60. (in Russian).
4. Anganova E.V., Rychkova E.N., Dukhanina A.V., et al. Antibiotic-resistant staphylococci isolated from the skin and oral cavity of children living in the Irkutsk region // Byulleten VSNTs SO RAMN. — 2009. — Vol.68. №4. — P.51-54. (in Russian).
5. Bodienkova G.M., Enkhtsetseg S., Burman B. Hygienic evaluation of the effect of air on the microbial landscape and some indicators of immunity in children Mongolia // Zhurnal infekcionnoj patologii. — 2002. — №1. — P. 3-6. (in Russian).
6. Butorina A.K., Kalaev V.N., Karpov S.S. Cytogenetic effects of anthropogenic pollution in children living in different areas of the city of Voronezh // Vestnik VSU. Seria khimii, biologii. — 2000. — P. 91-93. (in Russian).
7. Bukharin O.V. Persistence of bacteria. Acts rech. — Orenburg, 1992. — 32 p. (in Russian).
8. Veltishchev Y.A., Fokeeva V.V. Environment and children's health // Materinstvo i detstvo. — 1997. — №12. — P. 30-35. (in Russian).
9. Galeev A.K. Hygienic assessment of environmental pollution and the health of adolescents in the city with different levels of anthropogenic load: Thesis PhD. — Kazan, 2011. — 148 p. (in Russian).
10. Gichev Yu.P. Pollution of the environment and human health. (The sad experience of Russia). — Novosibirsk: SO RAMN, 2002. — 230 p. (in Russian)
11. Efimova N.V., Efimova T.A., Gornov A.Yu., et al. Methodological approaches to the study of the health effects of short-term inhalation exposure of the population to the background of the prolonged air pollution // Informatika i sistemy upravleniya. — 2010. — Vol.24. № 2. — P. 164-167 (in Russian).
12. Zhuravlev T.A., Kazantsev M.E. Identification of risk factors for respiratory diseases in adolescents large industrial city // Gigiena I Sanitaria. — 2006. — №3. — P. 67-69. (in Russian).
13. Zaitseva N.V., Averianova N.I., Koryukina I.P. Environment and children's health Perm region. — Perm, 1997. — 147 p. (in Russian).
14. Ivanov A.B., Tafeeva E.A. The health of children in areas with developed oil industry // Pediatrija. — 2005. — №2. — P. 86-87. (in Russian).
15. Il'ina S.V. The influence of anthropogenic pollution on the effectiveness of vaccination in the child population: Thesis DSc. — Irkutsk, 2008. — 32 p. (in Russian).
16. Ilyina S.V., Stepanenko L.A., Kiklevich V.T., et al. Vaccine Polio live polio vaccine in the conditions of ecological trouble // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). — 2005. — Vol. 56. № S7. — P. 48-49. (in Russian).
17. Kalinina T.N. Epidemiological features of salmonellosis in the industrial city: Thesis PhD. — Moscow, 2005. — 125 p. (in Russian).
18. Khashapov N.G., Lukicheva T.A., Kuchma V.F. Hygienic assessment of the impact of environmental factors on the health of adolescents in the oil and gas region // Gigiena I Sanitaria. — 2008. — № 4. — P. 15-18. (in Russian).
19. Kovalev N.G. Hygienic assessment of public health and the environment in the Stavropol Territory: Avtoref. diss... kand. med. nauk.-Rostovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. — 2000. — 223p. (in Russian).
20. Lysenko A.I., Yarullin A.H., Dautov F.F. The health status of preschool children in areas with different levels of anthropogenic load // Gigiena I Sanitaria. — 2002. — №4. — P. 41-43. (in Russian).
21. Liapin V.A., Ogereliev V.A. The loss of children's health from infectious disease in a large industrial center // Sibir' — Vostok. — 2005. — №2. — P. 5-7. (in Russian).
22. Mikhailova E.V. The health status of children in the context of air pollution // Gigiena I Sanitaria. — 2005. — № 2. — P. 49-51. (in Russian).
23. Pokatilov A.B. Colonization and adhesion of microbes of the skin of patients with surgical hospitals in ecologically unfavorable conditions: Thesis PhD. — Volgograd, 1993. — 20 p. (in Russian).
24. Pokrovskiy V.I., Briko N.I. Infectious diseases in the era of globalization // Vestnik RAMN. — 2010. — № 11. — P. 6-11. (in Russian).
25. Revich B.A. Environmental priorities and health: vulnerable areas and groups at risk // Ekologiya cheloveka. — 2010. — №7. — P. 3-9. (in Russian).
26. Savilov E.D. Theoretical aspects of infectious diseases in the conditions of technogenic pollution // Byulleten SO RAMN. — 2008. — Vol.28. №1. — P. 43-46. (in Russian).
27. Savilov E.D. The evolution of the epidemic process in modern conditions // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. — 2011. — №3. — P. 14-48. (in Russian).
28. Savilov E.D., Anganova E.V., Ilyina S.V., et al. The manifestation of infectious diseases in the conditions of technogenic pollution: a tutorial. — Irkutsk: RIO GIUV, 2010. — 52 p. (in Russian).
29. Savilov E.D., Ilyina S.V. Infectious pathology in terms of man-made pollution. Clinical and epidemiological studies. — Novosibirsk: Nauka, 2010. — 248 p. (in Russian).
30. Savilov E.D., Ilyina S.V., Briko N.I. Manifestation of infectious diseases in the conditions of ecological trouble // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2009. — №5. — P. 34-38. (in Russian).
31. Savilov E.D., Stepanenko L.A., Ilyina S.V. Serological and epidemiological features of measles in areas with different levels of anthropogenic air pollution // Byulleten VSNTs SO RAMN. — 2004. — Vol.3. № 1. — P. 155-159. (in Russian).
32. Savchenkov M.F., Astafev V.A., Popkova S.M., et al. Topical areas of preventive work in Siberia. // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). — 2013. — Vol. 119. №4. — P. 98-101. (in Russian).
33. Savchenko M.F., Savilov E.D. Problems of Environmental Medicine // Gigiena I Sanitaria. — 2006. — №1. — P. 19-20. (in Russian).
34. Skachkov M.V., Smolyagin A.I., Loot V.M., et al. Immunological efficacy of vaccination in different ecological conditions // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2001. — № 4. — P. 47-48. (in Russian).
35. Stepanenko L.A. State of immunity to measles and polio in children living in areas with different levels of anthropogenic pollution: Thesis PhD. — Irkutsk, 2006. — 18 p. (in Russian).
36. Stepanenko L.A., Ilyina S.V., Savilov E.D. Features state specific immunity to vaccine-preventable diseases in children (for example, measles and polio) under conditions of anthropogenic impact // Byulleten VSNTs SO RAMN. — 2007. — № 35. — P. 66-68. (in Russian).
37. Stepanenko L.A., Ilyin S.V., Savilov E.D., et al. Serological and epidemiological features of rubella in unvaccinated children living in conditions of high level of man-made air pollution // Byulleten VSNTs SO RAMN. — 2005. — №8. — P. 178-182. (in Russian).
38. Stepanova N.V. The immune status of children in a big city pollution by heavy metals // Gigiena I Sanitaria. — 2003. — №5. — P. 42-44. (in Russian).
39. Chebotarev P.A. Evaluation of the health status of the child population living in cities with different air pollution // Gigiena I Sanitaria. — 2008. — № 6. — P. 76-78. (in Russian).
40. Chereshnev V.A. Ecology, immunity, health // Izvestija Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. — 2000. — №16. — P. 17-19. (in Russian).
41. Cherkassky B.L. Guide to the general epidemiology. — Moscow: Medicine, 2001. — 558 p. (in Russian).
42. Majkowska-Wojciechowska, B., Kowalski M.L. Allergens Air Pollutants and Immune System Function in the Era of Global Warming // Air Pollution — Monitoring, Modelling, Health and Control: Edited by Mukesh Khare / InTech, 2012. — 264 p. (in Poland).

Информация об авторах: Анганова Елена Витальевна — профессор кафедры, с.н.с., д.б.н., e-mail: eva.irk@mail.ru;

Савченков Михаил Федосович — профессор кафедры общей гигиены, д.м.н., академик РАН;

Колбасеева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник, к.б.н.; Степаненко Лилия Александровна — старший научный сотрудник, к.м.н.

About the Authors: Anganova Elena V. — professor of the Department, Senior Scientist, MD, PhD, DSc, e-mail: eva.irk@mail.ru; Savchenkov Mihail F. — Professor of general hygiene, MD, PhD, DSc, member of RAS; Kolbaseeva Olga — Senior Researcher, k.b.n.; Stepanenko Liliya — Senior Researcher, Ph.D.

ОСТРЫЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ У ДЕТЕЙ: АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Лев Михайлович Яновский¹, Пётр Алексеевич Ковтонюк²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В преамбуле работы авторы кратко знакомят с патологией детского возраста — острым герпетическим стоматитом. Предложен широкий комплекс лечебных мероприятий при остром герпетическом стоматите у детей, начиная с ухода за больным ребенком. Предложен большой арсенал современных лечебных средств, их сменяемость в зависимости от стадии и интенсивности течения заболевания.

Ключевые слова: дети, вирус простого герпеса, острый герпетический стоматит, лечение.

PRIMARY HERPETIC STOMATITIS IN CHILDREN: ALGORITHM OF THERAPEUTIC MEASURES

L. M. Yanovsky¹, P. A. Kovtonuk²

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

Summary. The paper deals with a children disease, namely primary herpetic stomatitis. The wide complex of measures for the treatment of children with primary herpetic stomatitis, including nursing, is discussed. A number of modern remedies is described and their application depending upon stage and severity of the disease is considered.

Key words: children, herpes simple virus, primary herpetic stomatitis, treatment.

По данным ВОЗ, среди вирусных инфекций заболевания, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место после гриппа. Общая зараженность населения ВПГ колеблется от 50 до 100%, что позволяет рассматривать заболевания, вызванные данной инфекцией, как социально значимые. По частоте встречаемости среди всех поражений слизистой оболочки полости рта у детей (СОПР) острый герпетический стоматит (ОГС) занимает первое место [2, 3, 5,6,10,11,13, 15].

Первичное инфицирование наблюдают преимущественно у детей до 5-летнего возраста, что объясняется отсутствием у них соответствующих антител. У 90% детей первичное инфицирование происходит бессимптомно и только в 10% случаев выражена клиника в форме ОГС. Доля этого заболевания составляет 80% от числа поражений слизистой оболочки полости рта у детей данной возрастной группы. У взрослых первичное инфицирование реализуется значительно реже [2,6,11].

После первичного заражения в раннем детстве до 70% населения становятся пожизненными носителями ВПГ. Вирус становится неактивным и сохраняется в чувствительных нервных ганглиях. В условиях иммунного дефицита и других неблагоприятных факторах ВПГ способен активироваться, организм реагирует на это проявлением различных клинических вариантов вторичной герпетической инфекции, то есть патология рассматривается как проявление рецидивирующей герпетической инфекции. Рецидивы герпетической инфекции могут быть обусловлены повторным заражением.

Клинически герпес протекает как разнообразное сложное и нередко тяжелое заболевание с поражением многих органов и тканей, что вызывает необходимость рассматривать его как общее системное заболевание организма. Так, ВПГ может поражать центральную и периферическую нервную системы, печень, кожу, слизистые оболочки глаз, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Вирус простого герпеса вызывает как воспалительные заболевания (менингоэнцефалиты, гепатиты, кератоконъюнктивиты, гингиво-стоматиты и т.д.), так и дегенеративно-дистрофические и опухолевые (болезнь Альцгеймера — старческое слабоумие, саркому Капоши, лимфому Беркитта, рак шейки матки, рак губы и другие патологические состояния). Вирус простого герпеса является причинным фактором внутриутробной патологии плода. Нередко в клинике наблюдается сочетание различных клинических форм герпетической инфекции.

Тактика лечения больных ОГС должна определяться степенью тяжести заболевания и периодом его развития. Комплексная терапия при ОГС включает в себя общее и местное лечение. При среднетяжелом и тяжелом течении болезни общее лечение необходимо проводить вместе с врачом-педиатром часто в условиях стационара. Детям рекомендуется выполнять постельный режим и их необходимо изолировать [1,7,9,14,16].

Задачами лечения ОГС являются:

— приведение организма ребенка в адекватное состояние (идентичное состоянию организма здорового ребенка);

— борьба и интоксикацией организма ребенка;

— избавление ребенка от проявлений заболевания на лице, губах и в полости рта;

— предупреждение осложнений и в первую очередь — стрепто-стафилококковой пиодермии;

— улучшение гигиенического состояния полости рта.

Очень важен уход за больным ребенком.

Дети, инфицированные ВПГ и имеющие клинику ОГС должны получать местную и общую терапию. **Местная терапия** ОГС решает следующие задачи:

— очищение полости рта и зубов от остатков пищи, зубного налета, некротизированных тканей;

— снять или ослабить болезненные симптомы в полости рта;

— предупредить повторные высыпания элементов поражения;

— ликвидировать воспаление СОПР;

— способствовать ускорению эпителизации элементов поражения.

Реализация этих задач можно представить следующим алгоритмом оказания лечебной помощи детям с острым **герпетическим** стоматитом.

Алгоритм местного лечения:

В продромальном периоде применяют: по 3-4 капли в нос и под язык каждые 4 ч.:

— интерферон лейкоцитарный человеческий;

— циклоферон;

— виферон;

— реаферон.

Обезболивающие средства применяются перед приемом пищи и перед обработкой СОПР:

— 5-10% взвесь анестезина на персиковом масле;

— лидохлор-гель (лидокаин + хлоргексидин);

— гель холисал;

— спрей тантум верде;

— стоматофит А.

Растворы ферментов для лизиса некротизированных тканей и очищения слизистой оболочки от налета фибрина:

- трипсин;
- химотрипсин;
- химопсин.

Антисептическая обработка:

- гексорал или 0,05% раствор хлоргексидина;
- раствор мирамистина;
- гель холисал;
- стоматофит А;
- тантум верде.

Противовирусные гели, мази, растворы 5-6 раз в сутки:

- цитовир 3;
- ацикловир;
- алпизарин;
- флореналь, теброфен, бонафтон и др.

В период угасания болезни используют противовоспалительные и кератопластические средства:

- гель холисал;
- стоматофит А;
- СДАП;
- растительные масла;
- масло витаон.

7. Физиолечение:

- КУФ;
- озонотерапия
- лазеролечение

Препараты локальной (местной) терапии с целью большей эффективности должны сочетать в себе несколько эффектов: противовирусное, иммуномоделирующее, симптоматическое и профилактическое действие. Большинство препаратов обладают одним или двумя из приведенных эффектов [4,7,9,10].

В терапии проявлений герпетической инфекции сделан новый шаг — компанией «Диарси» (Россия) разработана новая формула в препарате «Герпенокс». Основу его составляет хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином, альгинатами и ксилитом. Препарат обладает комплексным воздействием на течение патологического процесса при лечении герпетической инфекции [8,12].

Общее лечение проводится при любой степени тяжести заболевания и включает в себя:

— организацию рационального лечебного питания; пища должна быть полноценной, жидкой или полужидкой, не раздражающей воспаленную СОПР; при приеме пищи целесообразно назначать натуральный желудочный сок или его заместители, т.к. при болях во рту рефлекторно снижается секреторная активность желез желудка;

— неспецифическую дезинтоксикационную терапию — введение достаточного количества жидкости для снятия интоксикации, аскорбиновой кислоты и других витаминов;

- прием гипосенсибилизирующих препаратов;
- прием противовирусных препаратов внутрь;
- назначение иммуностимуляторов и иммунокорректоров при согласовании с педиатром целесообразно проводить детям, имеющим риск возникновения РГС, герпетического гепатита.

Реализацию этих задач можно представить следующим алгоритмом оказания лечебной помощи детям с острым **герпетическим** стоматитом.

Алгоритм общего лечения:

Постельный режим, изоляция больного ребенка.

Нераздражающая измельченная белковая пища, обильное питье (морсы, натуральные соки).

Гипосенсибилизирующая терапия (антигистаминные препараты):

— диазолин по 0,02-0,05 г. на ночь, фенкарол — по 0,02-0,05 г. на ночь, тавегил (сироп) — до 1 г. по 2,5 мл на прием;

— препараты кальция (кальция глюконат **детям старше 6 лет по 1 таблетке, 4-6 лет — по 1/2 таблетки, до 4 лет — по 1/4 таблетки**).

Жаропонижающие, болеутоляющие средства:

— парацетамол, эффералган (таблетки, **сироп**), Панадол (**сироп**), калпол (сироп) или тайленол (сироп, таблетки); **анальгин (свечи) — (по 5-10 мг/кг 3-4 раза в день)**.

Противовирусные препараты:

- ацикловир;
- алпизарин;
- циклоферон;
- виферон.

Иммуномодулирующие препараты:

- имудон;
- ликопид;
- полиоксидоний;
- лизобакт.

Фармацевтическая промышленность для детей раннего возраста выпускает иммуномодулирующие, антивирусные и другие препараты для удобства их использования в виде мазей, гелей и суспензий. Так выпускаются, применяемые при лечении ОГС, виферон, раеферон, полиоксидоний и т.д.

Прогноз благоприятный. В то же время при неактивном лечении и несвоевременном назначении противовирусных препаратов, а так же других средств лечения, особенно тех, которые повышают резистентность организма ребенка, заболевание переходит в хроническую форму или часто рецидивирует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова Т.Ф.* Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 168 с.
2. *Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство* / Под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 896 с.
3. *Елизарова В.М., Страхова С.Ю., Дроботько Л.Н.* Основные заболевания слизистой оболочки полости рта у детей. — М., 2008. — 83 с.
4. *Максимовский Ю.М., Чиркова Т.Д., Ульянова М.А.* Препарат «Стоматофит» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология сегодня. — 2013. — № 1. — С. 50.
5. *Неизвестная эпидемия: герпес* / под ред. Л.Н. Хахалина. — Смоленск. — 1997. — 162.
6. *Персин Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В.* Стоматология детского возраста. — М.: Медицина, 2009. — 640 с.
7. *Русак М.К., Каспина А.И., Исаков В.А.* Принципы лечения вирусных заболеваний слизистой оболочки полости рта. — СПб.: СПб МАПО, 2002. — 20 с.
8. *Саран Л.Р., Саран Е.В.* Современные подходы к профилактике и лечению лабиального герпеса рта на основе местной

монотерапии // Профилактика сегодня. — 2014. — № 17. — С. 10-11.

9. *Семёнова Т.Б., Губанова Е.Л.* Современные представления о клинике, особенностях, эпидемиологии и лечении простого герпеса // Лечащий врач. — 1999. — № 2-3. — С. 10-16.

10. *Терапевтическая стоматология детского возраста* / под ред. Л.А. Хоменко, Киев: Книга плюс, 2007. — 816 с.

11. *Турская О.И., Молоков В.Д.* Клиника, диагностика и лечение проявлений герпетической инфекции в полости рта: Учебное пособие / ВПО ИГМУ Минздрава России. — Иркутск: ИГМУ, 2014. — 76 с.

12. *Шишелова А.Ю.* Лабиальный герпес: что необходимо знать стоматологу // Профилактика сегодня. — 2014. — № 17. — С. 4-9.

13. *Brown D.* European study of the epidemiology and seroprevalence of HSV-2. Serological assays for herpes simplex virus infections: new developments. — European Congress on STDs. — 1996. — P. 19.

14. *Christie S.N., MaCaughy C., Marley J.J., et al.* Recrudescence herpes simplex infection mimicking primary herpetic gingivostomatitis // J. Oral. Pathol. Med. — 1998. — С. 8-10.

15. Kleinman D.V., Swango P.A., Pindborg J.J. Epidemiology of oral musocal lesions in United States schoolchildren: 1986-1987 // community Dent

Oral Epidemiol. — 1994. — Vol. 22. — P. 243-253.
16. Levy J.A. Three new human; herpesroees (HHV 6,7,8) // Lancet — 1997. — Vol. 349. N 9051. — P. 558 562.

REFERENCES

1. Vinogradova T.F. The atlas on dental diseases in children. — Moscow: Medical press inform, 2010. — 168 p. (in Russian)
2. Children's therapeutic stomatology: national management / Ed. V.K. Leontyev, L.P. Kiselnikova. — Moscow: GEOTAR-media, 2010. — 896 p. (in Russian)
3. Yelizarova V.M., Strakhova S.Yu., Drobotko L.N. The main diseases of mucous membrane of oral cavity in children. — Moscow, 2008. — 83 p. (in Russian)
4. Maksimovsky Yu.M., Chirkova T.D., Ulyanov M.A. The preparation "Stomatofit" in complex therapy of inflammatory diseases of parodont // Stomatologiya segodnya. — 2013. — No. 1. — P. 50. (in Russian)
5. Unknown epidemic: herpes / Ed. L.N. Khakhalin. — Smolensk, 1997. — 162 p. (in Russian)
6. Persin L.S., Yelizarova V.M., Dyakova S.V. Dentistry of children's age. — Moscow: Meditsina, 2009. — 640 p. (in Russian)
7. Rusak M. K., Kaspina A.I., Isakov V.A. Principles of therapy of viral diseases of mucous membrane of oral cavity. — St. Petersburg: SPb MAPO, 2002. — 20 p. (in Russian)
8. Sarap L.R., Sarap E.V. Modern approaches to prevention and treatment of mouth labial herpes on the basis of local monotherapy // Profilaktika segodnya. — 2014. — No. 17. — P. 10-11. (in Russian)
9. Semyonova T.B., Gubanova E.L. Modern ideas about clinic, peculiarities, epidemiology and treatment of simple herpes // Lechaschij Vrach. — 1999. — No. 2-3. — P. 10-16. (in Russian)
10. Therapeutic dentistry of children's age / ed. L.A. Khomenko, Kiev: Book plus, 2007. — 816 p. (in Russian)
11. Tirskaia O.I., Molokov V.D. Clinics, diagnostics and treatment of herpetic infection manifestations in oral cavity: Manual / Irkutsk State Medical University. — Irkutsk: IGMU, 2014. — 76 p. (in Russian)
12. Shishelova A.Yu. Labial herpes: what the stomatologist needs to know // Profilaktika segodnya. — 2014. — No. 17. — P. 4-9. (in Russian)
13. Brown D. European study of the epidemiology and seroprcvalence of HSV-2. Serological assays for herpes simplex' virus infections: new developments. — European Congress on STDs. — 1996. — P. 19.
14. Christie S.N., MaCaughey C., Marley J.J., et al. Recrudescence herpes simplex infection mimicking primary herpetic gingivostomatitis // J. Oral. Pathol. Med. — 1998. — C. 8-10.
15. Kleinman D.V., Swango P.A., Pindborg J.J. Epidemiology of oral musocal lesions in United States schoolchildren: 1986-1987 // community Dent Oral Epidemiol. — 1994. — Vol. 22. — P. 243-253.
16. Levy J.A. Three new human; herpesroees (HHV 6, 7, 8) // Lancet — 1997. — Vol. 349. N 9051. — P. 558 562.

Информация об авторах: Яновский Лев Михайлович — профессор кафедры стоматологии детского возраста Иркутский государственный медицинский университет, д.м.н., 664007, г. Иркутск, а/я 46; Ковтоныук Петр Алексеевич — доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, к.м.н.

Information about the authors: Yanovsky Lev Mikhaylovich — professor of children dentistry department, Irkutsk state medical university, MD, PhD, DSc, 664007, Irkutsk, P.O. box 46; Kovtonyuk Pyotr Alekseevich — associate professor of children dentistry and orthodontics department, Irkutsk State Medical Academy of Postdegree Education, MD, PhD.

© КРАСНОВА Ю.Н. — 2015
УДК 616.24-036.12-036.865

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

Юлия Николаевна Краснова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. — к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров)

Резюме. Проведен анализ современных представлений о классификационных критериях хронической обструктивной болезни легких в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями, а также сложностей в проведении медико-социальной экспертизы больных ХОБЛ, в соответствии с Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 664н от 29 сентября 2014 г.

Ключевые слова: ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких, инвалидность, медико-социальная экспертиза, дыхательная недостаточность.

MEDICAL-SOCIAL EXPERTISE OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: THE OPINION OF THE CLINICIAN

Y.N. Krasnova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The analysis of modern views on the classification criteria of chronic obstructive pulmonary disease in accordance with Russian and international clinical guidelines, as well as difficulties in conducting medical-social expertise of patients with COPD, in accordance with the Order of the Ministry of Labour and Social protection of the Russian Federation No. 664n from 29 September 2014.

Key words: COPD, disability, medical-social expertise, respiratory failure.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из немногих соматических заболеваний, распространенность и смертность от которого продолжает увеличиваться в мире, и в том числе в России. Соответственно, увеличивается и число пациентов с тяжелыми, инвалидизирующими формами заболевания.

Эпидемиологические исследования, проведенные в Иркутской области в 2004-2005 годах, продемонстрировали, что распространенность ХОБЛ у лиц старше 18 лет составляет 6,6 % среди сельского и 3,1 % среди городского взрослого населения [2]. Распространенность ХОБЛ увеличивается с возрастом: в возрастной группе

Спирометрическая классификация ХОБЛ

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ , % от должного
I	Легкая	< 0,7 (70 %)	ОФВ ₁ ≥ 80%
II	Среднетяжелая	< 0,7 (70 %)	50% ≤ ОФВ ₁ < 80%
III	Тяжелая	< 0,7 (70 %)	30% ≤ ОФВ ₁ < 50%
IV	Крайне тяжелая	< 0,7 (70 %)	ОФВ ₁ < 30% или < 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

от 50 до 69 лет заболеванием страдали 10,1% мужчин в городе и 22,6% – в сельской местности. Практически у каждого второго мужчины в возрасте старше 70 лет, проживающего в сельской местности, была диагностирована ХОБЛ. По данным международного эпидемиологического исследования, посвященного изучению актуальной ситуации с хроническими заболеваниями органов дыхания в России GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями), доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ может составлять 15,3% населения России [8].

Классификация ХОБЛ согласно GOLD (2011-2015 гг.)

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за год	mMRC-шкала одышки	CAT-тест оценки ХОБЛ
A	низкий риск мало симптомов	GOLD 1-2	≤1	0-1	<10
B	низкий риск много симптомов	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥10
C	высокий риск мало симптомов	GOLD 3-4	≥2	0-1	<10
D	высокий риск много симптомов	GOLD 3-4	≥2	≥2	≥10

На сегодняшний день разработаны лекарственные препараты, позволяющие улучшить прогноз жизни пациентов с ХОБЛ, уменьшить степень выраженности клинических симптомов, повысить толерантность к физической нагрузке, снизить частоту обострений ХОБЛ и повысить качество жизни этих пациентов [1,6,7]. К сожалению, стоимость лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ достаточна велика, а пациент нуждается в их использовании ежедневно, на протяжении всей последующей жизни. Помощь государства в лекарственном обеспечении инвалидов вследствие ХОБЛ крайне важна, т.к. это дает возможность приблизиться к тем результатам, которые так наглядно продемонстрированы в многоцентровых клинических исследованиях. Фармакоэкономические исследования также свидетельствуют, что регулярная терапия ХОБЛ в соответствии с международными и федеральными рекомендациями позволяет сократить экономические затраты, связанные с лечением больного ХОБЛ, т.к. сокращая количество и тяжесть обострений заболевания, снижается количество госпитализаций таких пациентов. По данным отчета «Экономическое бремя респираторных заболеваний», в 2013 году объем затрат на пациентов с ХОБЛ в России достиг 27 млрд. рублей, что на 434 млн. рублей превышает аналогичный показатель 2012 года. Показано, что госпитализации имеют существенный вклад в удельный вес затрат, связанных с лечением ХОБЛ. По данным И.С. Крысанова, в структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% затрат приходится на госпитализацию [3].

Таблица 1

Очень важно, чтобы специалисты, занимающиеся диагностикой, лечением, профилактикой, экспертизой и реабилитацией больных ХОБЛ имели общий взгляд на определение заболевания, пользовались едиными современными диагностическими критериями и классификацией.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2014г.) Российского Респираторного Общества (РРО), ХОБЛ — заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [6].

В настоящее время изменилась классификация ХОБЛ. Ранее использовалась спирометрическая классификация, в соответствии с которой оценка тяжести больного ХОБЛ основывалась практически только на постбронходилатационном объеме форсированного выдоха (ОФВ₁) (табл. 1).

Таблица 2

Рекомендованная к использованию современная классификация ХОБЛ базируется на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ. Она учитывает не только степень нарушения бронхиальной проходимости по результатам спирометрического исследования и показателя ОФВ₁, но и количество обострений ХОБЛ за последний год и выраженность клинических симптомов по результатам шкалы mMRC, теста CAT, опросника CCQ (табл.2). Согласно документу GOLD предлагается выделить 4 группы пациентов с аббревиатурой ABCD, в зависимости от выраженности клинических симптомов и риска [1,7].

В редакции GOLD с 2013 года добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации, пациента необходимо относить к группе высокого риска.

Российские эксперты приняли международную классификацию, но предлагают в диагнозе не использовать аббревиатуру ABCD, а подробно представлять характеристику пациентов. В соответствии с федеральными рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2014г.), диагноз ХОБЛ формулируется следующим образом [6]:

«Хроническая обструктивная болезнь лёгких...» и далее следует оценка:

— фенотипа ХОБЛ (если это возможно);

— степени (I — лёгкая, II — среднетяжелая, III — тяжёлая, IV — крайне тяжёлая) тяжести нарушения бронхиальной проходимости;

— выраженности клинических симптомов: выраженные (CAT≥10, mMRC≥2, CCQ≥1), невыраженные (CAT<10, mMRC<2, CCQ<1);

— частоты обострений: редкие (0 — 1), частые (≥2);

— сопутствующих заболеваний.

Такой подход способствует более глубокому анализу течения заболевания у конкретного пациента.

Таким образом, врач пульмонолог или терапевт оформляет клинический диагноз в соответствии с данными федеральными рекомендациями и в случае стойких расстройств функций организма, обусловленных ХОБЛ, с этим диагнозом пациент направляется на медико-социальную экспертизу (МСЭ).

МСЭ проводится в соответствии с приказом

Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29 сентября 2014 г. № 664н, зарегистрированном в Минюсте РФ 20 ноября 2014 г. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [4].

В данном приказе представлена классификация, используемая при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, определяющая основные виды стойких расстройств функций организма человека, обусловленных заболеваниями, степень их выраженности, а также основные категории жизнедеятельности человека и степень выраженности ограничений этих категорий.

Выделяются 4 степени стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, классифицируемые с использованием количественной системы оценки степени выраженности указанных нарушений, устанавливаемой в процентах в диапазоне от 10 до 100:

I степень — стойкие незначительные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, в диапазоне от 10 до 30 процентов;

II степень — стойкие умеренные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, в диапазоне от 40 до 60 процентов;

III степень — стойкие выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, в диапазоне от 70 до 80 процентов;

IV степень — стойкие значительно выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, в диапазоне от 90 до 100 процентов.

К основным категориям жизнедеятельности человека относят:

- а) способности к самообслуживанию;
- б) способности к передвижению;
- в) способности к ориентации;
- г) способности к общению;
- д) способности контролировать свое поведение;
- е) способности к обучению;
- ж) способности к трудовой деятельности.

Критерием для установления первой группы инвалидности является нарушение здоровья человека с IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленные заболеваниями, приводящее к 3 степени выраженности ограничений одной из категорий жизнедеятельности человека (или их сочетанию), определяющих необходимость его социальной защиты.

Критерием для установления второй группы инвалидности является нарушение здоровья человека с III степенью выраженности стойких нарушений функций организма, обусловленные заболеваниями, приводящее к 2 степени выраженности ограничений одной из категорий жизнедеятельности человека (или их сочетанию), определяющих необходимость его социальной защиты.

Критерием для установления третьей группы инвалидности является нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к I степени выраженности ограничений одной из категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты.

В приложении к Приказу представлена **количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами в процентах. Характеризуя болезни органов дыхания, в примечании указано, что количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций дыхательной системы организма, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или**

дефектами, при осуществлении медико-социальной экспертизы основывается преимущественно на степени выраженности дыхательной недостаточности. При этом указано, что учитываются также и другие факторы патологического процесса: форма и тяжесть течения, активность процесса, наличие и частота обострений, наличие и частота пароксизмальных состояний при их наличии, распространенность патологического процесса, включение органов-мишеней, необходимость подавления иммунитета, наличие осложнений.

Все болезни органов дыхания разделены на группы. Бронхиальная астма, саркоидоз, туберкулез легких, наличие трансплантированного легкого выделены отдельно. ХОБЛ, вносящая весомый вклад в структуру инвалидности заболеваний органов дыхания, не выделена отдельно, а вошла в большой перечень заболеваний легких, таких как простой и слизисто-гнойный хронический бронхит; бронхоэктатическая болезнь; болезни легкого, вызванные внешними агентами; другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань; гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей.

Представляя клинико-функциональную характеристику стойких нарушений функций организма человека, обусловленных этой группой заболеваний, в том числе ХОБЛ, указано:

— легкая форма с редкими обострениями (2-3 раза в год), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения без хронической дыхательной недостаточности (10%);

— среднетяжелая форма с периодическими продолжительными обострениями (4-6 раз в год), с бронхиальной обструкцией в периоды обострения с эмфиземой легких, с хронической дыхательной недостаточностью I степени (30%);

— среднетяжелая форма с периодическими обострениями, при которых отмечается усиление симптомов с одышкой (4-6 обострений в год), ОФВ₁ больше 50%, но меньше 80% от должных величин, отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%, хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая, хроническая дыхательная недостаточность II степени (40-60%);

— тяжелая форма с частыми обострениями, при которых отмечается нарастание одышки (обострения более 6 раз в год), ОФВ₁ больше 30%, но меньше 50% от должных величин, отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%) хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая и гиперкапническая, хроническая дыхательная недостаточность II и III степени, хроническая легочно-сердечная недостаточность IIА стадии (70-80%);

— тяжелая форма, непрерывно рецидивирующее течение, с постоянной выраженной одышкой; ОФВ₁ больше 30%, но меньше 50% от должных величин, отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%; гиперкапния, хроническая респираторная гипоксемия, хронический респираторный алкалоз, хроническая дыхательная недостаточность II, III степени; хроническая легочно-сердечная недостаточность IIБ, III стадии (90-100%).

Вышеописанные характеристики входят в диссонанс с современными взглядами клиницистов.

Две первые представленные характеристики, по видимому, не относятся к ХОБЛ, т.к. только в последующих представлен функциональный критерий заболевания — отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%. По всей видимости, эти формы применимы к другим заболеваниям, которые включены в эту группу. Остановимся на 3-х следующих характеристиках, применимых к ХОБЛ.

Выделим то, что не противоречит современному взгляду клиницистов на ХОБЛ и её тяжесть. Среднетяжелая форма с периодическими обострениями, при которых отмечается усиление симптомов с

Таблица 3
Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести

Степень	PaO ₂ , мм рт. ст.	SaO ₂ , %
Норма	>80	>95
I	60-79	90-94
II	40-59	75-89
III	<40	<75

одышкой, ОФВ₁ больше 50%, но меньше 80% от должных величин, отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких менее 70%. Далее представлена частота обострений — 4-6 обострений в год. Чем руководствовались специалисты, разрабатывающие приказ, указывая такое количество обострений? Выше указано, что в настоящее время более 2 обострений или одно обострение, требующее госпитализации за предыдущий год считается высоким риском для больного ХОБЛ. Эта характеристика сформировалась на результатах исследований, продемонстрировавших взаимосвязь частоты обострений с рисками ХОБЛ.

Следующий критерий — хроническая респираторная недостаточность гипоксемическая, хроническая дыхательная недостаточность II степени. Для того, чтобы понять почему клиницисты недоумевают, как у больного с такими показателями бронхиальной проходимости может быть хроническая дыхательная недостаточность II степени, необходимо разобраться с определением дыхательной недостаточности.

Обратимся к Национальному руководству по пульмонологии под редакцией академика А.Г. Чучалина [5]. Дыхательная недостаточность (ДН) — неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. И указывается другое определение ДН, с уточнением как «более практичное» — патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (P_aO₂) меньше 60 мм рт. ст. и/или парциальное напряжение углекислого газа (P_aCO₂) больше 45 мм рт. ст.

Ранее в клинической практике использовалась классификация ДН, предложенная А.Г. Дембо (1957). В соответствии с клинической картиной выделяли три степени тяжести хронической ДН в зависимости от физической нагрузки, при которой у больных отмечается одышка: I степень — одышка появляется только при необычной для больного повышенной нагрузке; II степень — при привычных нагрузках; III степень — в покое. Эта классификация была актуальна до тех пор, пока не появились более объективные критерии ДН и возможность их оценки.

Любой клиницист осознает, что симптом «одышка» может встречаться не только при дыхательной недостаточности, но и при ряде других заболеваний и состояний. Поэтому опираться только на наличие и степень выраженности одышки в зависимости от физической нагрузки является неточным и приводит к гипердиагностике ДН. Во всех международных и российских руководствах, в которых рассматриваются вопросы ДН, указано, что для диагностики ДН необходимо оценивать парциальное давление кислорода или, в крайнем

случае, сатурацию кислорода, что соответствует и определению ДН. Также рекомендована классификация ДН в зависимости от этих показателей (табл. 3).

Если говорить о II степени ДН, PaO₂ находится в диапазоне 40-59 мм рт.ст, а SaO₂=75-89%, т.е. у пациента имеется гипоксемия. Но для того, чтобы сформировалась гипоксемия у больного ХОБЛ, соответствующая этим показателям, у пациента должна быть выраженная бронхиальная обструкция. У пациентов ХОБЛ с ОФВ₁, находящемся в диапазоне 50-80%, клиницист не выявляет гипоксемию, даже при физической нагрузке. Более того, у пациентов с более низкими показателями бронхиальной проходимости не всегда выявляется гипоксемия и, соответственно клиницист не вынесет в диагноз дыхательную недостаточность, но этот пациент ограничен как в профессиональной деятельности, так и жизнедеятельности в целом.

Мы подробно остановились на тех характеристиках ХОБЛ, которые сегодня, в соответствии с российскими рекомендациями, клиницист отразит в диагнозе пациента с ХОБЛ. Но эти критерии не учитываются в принятом приказе. Так, не включена выраженность клинических симптомов, оцениваемая по результатам шкалы mMRC, теста CAT, опросника CCG; не указаны параметры PaO₂ и SaO₂ для характеристики ДН. На сегодняшний день для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов ХОБЛ возможно проведение 6-ти минутного шагового теста, который представлен как в международных, так и в российских рекомендациях. На мой взгляд, включение показателей этого теста в оценку категорий жизнедеятельности больного ХОБЛ позволило бы дополнительно объективизировать ограничение переносимости физической нагрузки, в том числе возникновение гипоксемии на фоне физической нагрузки.

Таким образом, проведение медико-социальной экспертизы больных ХОБЛ в соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации № 664н от 29 сентября 2014 г. ставит в затруднение, как самого врача эксперта, так и клинициста, оформляющего направление на МСЭ такому пациенту. В данном приказе имеются несоответствия с современными федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ. В конечном итоге, это может приводить к снятию группы инвалидности или пересмотру её степени у больного ХОБЛ, нуждающегося в социальной защите, что в свою очередь повлечет к ограничению возможностей в адекватной терапии таких пациентов и, следовательно, к прогрессированию и утяжелению заболевания.

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.

Материал поступил в редакцию: 19.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. — Пер. с англ. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 82 с.
2. Краснова Ю.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области: Дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2006. — 190 с.
3. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. //

Качественная клиническая практика. — 2014. — №2. — С. 51-56.

4. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29.09. 2014 г. № 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

5. Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 960 с.

6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хрони-

ческой обструктивной болезни легких. — М.: РРО, 2013. — 41 с. [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/

WHO workshop report. 2015. [Электронный ресурс]. — URL: www.goldcopd.com

8. NMH/MND/CPM/13.1 Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) 7th General Meeting, 9-10 July 2012, St. Petersburg, Russia [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.who.int/gard/publications>

REFERENCES

1. Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2011). — Transl. from English. — Moscow: Russian Respiratory Society, 2012. — 82 p. (in Russian)

2. Krasnova Y.N. Clinical and epidemiological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in the Irkutsk region: Thesis DSc in Medicine. — Irkutsk, 2006. — 190 p. (in Russian)

3. Krysanov I.S. Analysis of the cost of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. — 2014. — No. 2. — P. 51-56. (in Russian)

4. Order of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation of September 29, 2014 . No. 664n "About the classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens of the Federal state institutions of medical and social expertise" (in Russian)

5. Pulmonology: the national guidance / Ed. A.G. Chuchalin. — Moscow: GEOTAR-Media, 2009. — 960 p. (in Russian)

6. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. — Moscow: RRO, 2013. — 41 p. [Electronic resource]. — URL: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian)

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. 2015. [Electronic resource]. — URL: www.goldcopd.com

8. NMH/MND/CPM/13.1 Global alliance against chronic respiratory diseases (GARD) 7th General Meeting, 9-10 July 2012, St. Petersburg, Russia [Electronic resource]. — URL: <http://www.who.int/gard/publications>

Информация об авторе: Краснова Юлия Николаевна — профессор кафедры геронтологии и гериатрии, д.м.н., 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, e-mail: krasnova73@mail.ru

Information About the Author: Krasnova Yulia — Professor of Gerontology and Geriatric Department, MD, PhD, DSc in Medicine, 664079, Russia, Irkutsk, Uibileinii, 100, e-mail: krasnova73@mail.ru

ПЕДАГОГИКА

© МАЛОВ И.В., ОРЛОВА И.В., КРУПСКАЯ Т.С. — 2015
УДК 378.661:658.83 (571.53)

ПРИМЕНЕНИЕ СИТУАЦИОННОГО ПОДХОДА К АНАЛИЗУ ЭФФЕКТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УНИВЕРСИТЕТА

Игорь Владимирович Малов, Ирина Вячеславовна Орлова, Тамара Семёновна Крупская
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье представлен анализ реализации задач и направлений программы развития университета с точки зрения эффективности. Основой анализа стали механизмы и принципы функционирующей в университете модели системы менеджмента качества. Приведён расчёт эффективности интегральным методом.

Ключевые слова: эффективность, программа развития, модернизация, университет.

USING THE SITUATIONAL METHOD TO ANALYZE EFFECTIVE ACTIVITY OF THE UNIVERSITY

I.V. Malov, I.V. Orlova, T.S. Krupskaya
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article presents an analysis of the effective implementation of tasks and development programs of the University. The model of quality management system became the basis of analysis. Calculation of efficiency is given by the integral method.

Key words: efficiency, program development, modernization, University.

Перемены в системе российского образования трансформировали привычное когда-то понятия «университет» — «коллектив творческого педагогического и научного труда» приобрёл контуры бизнес-структуры с применением всех элементов и категорий масштабного производства: «маркетинг»; «процессы производства продукции»; «верификация услуг»; «конкурентная среда»; «риск-инжиниринг»; «эффективность бизнес-процессов» и пр. Опыт и практика существования в новых условиях показали, что механизмы повышения качества процессов вуза могут быть реализованы только при жизнеспособности следующих принципов системы менеджмента качества:

- приоритетность требований потребителя;
- предупреждение проблем, влияющих на качество основных и вспомогательных процессов деятельности (риск-менеджмент);
- личная ответственность за процессы разработки, функционирование системы менеджмента качества (СМК), а также за определение и реализацию политики в области качества;
- чёткое распределение прав и полномочий среди всех сотрудников университета;
- комплексный учёт всех факторов и условий, прямо и косвенно воздействующих на качество, и системный подход к организации процессов управления по всем уровням от руководства организации до отдельных исполнителей на всех стадиях научно-образовательной деятельности;
- понимание каждым сотрудником университета требований системы и политики в области качества;
- использование экономических методов управления для оптимизации соотношения между затратами на качество и получаемый эффект.

В данной статье речь пойдёт об эффективности деятельности ИГМУ в 2014 г. Анализ эффективности рассмотрим через знакомый цикл PDCA «Plan — Do — Check — Act». Теоретическую основу данного анализа составили механизмы и принцип функционирующей в ИГМУ управленческой модели системы менеджмента качества. Базовой основой для параметрического и факторного анализа стала «Программа развития ИГМУ на 2013-2016 гг.» [6]. В качестве аналитической формы был избран ситуационный подход, т.е. учёт конкретного набора обстоятельств, которые влияют на деятельность организации в конкретный рассматриваемый период. Из-за того, что в центре внимания оказывается ситуация, ситуационный подход подчёркивает значимость «ситуационного поведения».

Структурно предложенный анализ эффективности «Программы развития» выдержан в соответствии с требованиями информационного письма Министерства здра-

воохранения Российской Федерации [1].

1. Модернизация и совершенствование образовательной деятельности

Система образовательной деятельности в ИГМУ состоит из 6 уровней: довузовского; среднего профессионального образования (по 2 специальностям); высшего образования — ВО (по 7 специальностям/направлениям подготовки); интернатуры и ординатуры; аспирантуры; дополнительного профессионального образования. На все вышеперечисленные уровни образования ведётся приём иностранных граждан. С целью модернизации образовательной деятельности в 2014 г.:

Введено в практику проведение «Видеоконсультаций по вопросам Приемной кампании» (*on-line* конференция) для абитуриентов Иркутской области и других регионов страны.

Проведено увеличение количества студентов, зачисленных по договорам о целевом обучении до 50% контрольных цифр приёма в соответствии с приказом Минздрава России для Иркутской области и Республик Тыва, Бурятия.

Основной частью образовательной деятельности ИГМУ является практическая подготовка студентов университета. Для реализации программ практической подготовки были заключены и реально действовали в 2014 г. договоры с медицинскими и фармацевтическими организациями города Иркутска (58 договоров) и Иркутской области (27 договоров). Участие предприятий в образовательном процессе позволило решить проблему трудоустройства будущих выпускников, а также обеспечило связь университета с работодателями. В 2014 г. ИГМУ внедрил новый подход к проведению практики студентов целевого обучения: прохождении практики этой категории обучающихся осуществлялось в соответствии с территориальным запросом, т.е. по месту будущего трудоустройства. Таким образом, 161 целевой студент (специальности «Лечебное дело», «Педиатрия») были направлены в 40 медицинских организаций Иркутской области [5].

В 2014 г. удельный вес выпускников ИГМУ, трудоустроившихся по полученной специальности, составил 100%, однако на протяжении 2012-2014 гг. это удовлетворяет потребности региона только на 30% [2].

По программам аспирантуры заключены договоры на сетевое обучение с академическими НИИ и вузами г. Иркутска (Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; Иркутский научный центр хирургии и травматологии).

В результате проведённой работы с посольствами, консульствами зарубежных стран, агентствами по привлечению на обучение иностранных граждан, участия в образо-

вательных выставках, центрами русского языка зарубежных стран в 2014 г. расширилась география иностранных обучающихся: 13 стран мира (Афганистан, Израиль, Индия, Иордания, КНР, Конго, Монголия, Сирия, Азербайджан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан) и увеличилось количество иностранных учащихся:

— на довузовском уровне (подготовительное отделение для иностранных учащихся): в 2013-2014 г. — 72 человек (увеличение 30,6 %);

— на уровне высшего образования: в 2013-2014 г. — 169 человек (увеличение 32,4 %). Из них Ближнее зарубежье — 87 человек, Дальнее зарубежье — 82 человека [3].

С целью модернизации и совершенствования образовательной деятельности в 2014 г. активно развивалось направление «Академическая мобильность» в рамках университетских соглашений со странами: Франция, Монголия, Китай, Индия, Германия, Корея, страны СНГ. Всего в программах обменов приняли участие 51 обучающийся и 56 преподавателей. Были введены новые формы академической мобильности учащихся ИГМУ:

— включённое обучение за рубежом сроком от 3-х до 6-ти месяцев с выполнением образовательной программы своего вуза и признанием периода обучения за рубежом;

— для студентов, занимающихся научными исследованиями, предоставлена возможность выполнять научную работу в современных научных лабораториях за рубежом: 3 студента выполнили полностью или частично дипломные работы (Франция, КНР);

— выполнена диссертационная работа под двойным руководством (Гренобль, Франция);

— закончена магистратура по медико-биологической дисциплине (Гренобль, Франция).

2. Модернизация и совершенствование научно-исследовательского процесса и инновационной деятельности

В 2014 г. организована работа нового структурного подразделения — НИИ биомедицинских технологий НИИБМТ), созданного на базе ЦНИЛ. Возглавил НИИБМТ академик РАН В.И. Злобин, в составе НИИБМТ две лаборатории: бактериологическая и молекулярно-генетическая. Основная задача НИИБМТ — выполнение государственного задания по НИР за счёт субсидии, выделяемой на эти цели Минздравом России. В 2014 г. представлен заключительный отчёт по законченной теме и запланирована новая тема в рамках государственного задания на 2015-2017 гг. Кроме того, на базе НИИБМТ аспиранты ИГМУ выполняют лабораторные фрагменты диссертационных работ, временный трудовой коллектив, выполняет анализы для практического здравоохранения на договорной основе (более 4 млн. руб. в год). В течение года существенно укреплены материальная база лабораторий.

Созданы научно-образовательные центры (НОЦ) с академическими НИУ (Иркутский научный центр хирургии и травматологии — директор чл.— корр. РАН Е.Г. Григорьев, Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований — директор чл.-корр. РАН В.С. Рукавишников). Руководителями НИУ являются заведующие профильных кафедр ИГМУ.

В рамках ФЗ № 217 создано два малых инновационных предприятия на основе интеллектуальной собственности ИГМУ: ООО «Байкал — 47» (основной профиль деятельности — травматология) и ООО «Твой выбор» (профиль деятельности — пропаганда здорового образа жизни). Молодые учёные ИГМУ получили три гранта У.М.Н.И.К. и заключили договоры на общую сумму 1,3 млн. руб. на развитие инновационной деятельности в рамках этих ООО.

Существенно улучшились показатели публичной активности ИГМУ по данным РИНЦ: индекс Хирша — 24, общее число публикаций за 5 лет достигло 1846 единиц.

В 2014 г. аспирантами и соискателями защищено 4 докторских и 11 кандидатских диссертаций.

3. Развитие кадрового потенциала и формирование качественного контингента обучающихся

В 2014 г. среднесписочная численность педагогических работников составила 440 человек, из них: преподавателей и мастеров производственного обучения — 25; профессорско-преподавательского состава — 415 человек.

В 2014 г. доля НПР с учёными степенями и званиями составила 77,7%.

Доля работников административно-управленческого и вспомогательного персонала в общей численности работников в 2014 г. составила по среднему профессиональному образованию — 46,0; по высшему образованию — 43,38.

С целью привлечения молодых учёных на кафедры ИГМУ, в 2014 г. (согласно локальному положению) осуществлён набор в целевую аспирантуру ИГМУ. К концу 2014 г. обучалось 13 целевых аспирантов, получавших дополнительную стипендию из внебюджетных средств ИГМУ.

В 2014 году в рамках развития кадрового потенциала университет достиг следующих показателей:

1) ИГМУ прошёл ресертификационную проверку на соответствие требованиям МС ИСО 9000:2008 (ISO 9001-2011), чем подтвердил высокое качество деятельности сотрудников по основным и ресурсным направлениям ИГМУ;

2) Из 68 кафедр (курсов) по итогам проведения рейтинговой оценки за 2014 г. кафедральным коллективам будет назначена стимулирующая доплата. Приоритетным направлением в университете является научная и образовательная деятельность, ежегодный рейтинг мотивирует ППС на активизацию потенциала именно в этих направлениях [8];

3) В течение 2014 г. ИГМУ реализовывал механизмощернения сотрудников административно-управленческого аппарата через внедрение «Целевых показателей эффективности деятельности» с совокупным поквартальным отчётом;

4) В 2014 году повышение квалификации прошли 105 человек ППС, что составляет 25% от средне-списочной численности педагогических работников [4];

5) В 2014 г. разработан образовательный проект «Преподаватель высшей школы», предусматривающая посеместровое обучение с 2015 г. (по 50 человек в семестр);

6) 26 сотрудников ИГМУ приняли участие в образовательном процессе в зарубежных вузах, вузах-партнерах, в следующих формах: образовательные конференции, мастер-классы, обучающие семинары, циклы повышения квалификации, чтение лекций. 30 иностранных преподавателей и врачей приняли участие в образовательном процессе ИГМУ;

7) Открыта российско-немецкая телеклиника на базе Областного онкологического диспансера совместно с коллегами из Германии (возможности проведения телеконференций, консультаций больных, обучающих семинаров для студентов, ординаторов, врачей);

8) Проведены 7 международных конференций и конференций с международным участием с аудиторией не менее 100 чел. с программой непрерывного профессионального образования;

9) Вступление ИГМУ в 2014 г. в Российско-китайскую ассоциацию медицинских университетов.

Формированию качественного состава контингента обучающихся способствуют различные формы деятельности университета:

В 2014 г. сотрудниками деканатов факультетов, Института сестринского образования и отдельных кафедр было проведено 13 профориентационных мероприятий различного уровня и объёма привлечения;

Проведение «Дня открытых дверей». В 2014 г. это мероприятие стало проходить 2 раза в год. Согласно регистрации явка заинтересованных посетителей (выпускников школ) составила 400 человек;

Студенческое самоуправление, представленное «Студенческим координационным советом». В 2014 г. был принят «Этический кодекс обучающихся ИГМУ». План «Культурно-массовой работы на 2014 г.» выполнен на 100%; В программах международных обменов приняли участие 51 обучающийся;

В 2014 г. проведена 81-я Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины»;

В 2014 г. было проведено 5 межкафедральных студенческих конференций и 4 межкафедральные олимпиады по предмету;

Таблица 1

№	Задачи и целевой показатель из «Программы развития ИГМУ» (план)	Информация о реализации задач «Программы развития ИГМУ» в 2014 г. (факт)	Показатель
1	Разработка ООП специальностей ВПО (в шт.) — 7	7 ООП по специальностям: «лечебное дело», «педиатрия», «медико-профилактическое дело», «стоматология», «фармация», «медицинская биохимия»	0,5
2*	Приобретение симуляторов (в шт.) — 4	Перенос сроков реализации	0,25
3	Обучающие семинары для ППС по методическим вопросам перехода на ФГОС (в шт.) — 5	6 методических семинаров, с охватом ППС — 100%	1,25
4*	Лицензирование новых программ интернатуры (в шт.) — 30	Признано нецелесообразным Лицензирование в 2014 году не проводится	0,25
5*	Лицензирование программ ординатуры (в шт.) — 65	Признано нецелесообразным. Потребность в лицензировании ординатуры была в связи с потребностью в ДПО, изменились подходы	0,25
6	Лицензирование программ аспирантуры (в шт.) — 38	Лицензировано в прошлые годы 34, подготовлены документы для лицензирования 4-х специальностей дополнительно	0,25
7*	Лицензирование новых программ ДПО (в шт.) — 10	Признано нецелесообразным Лицензирование не требуется, новые программы введены в действие	0,25
8	Центр общественного питания (в шт.) — 1	1	1
9	НИИ биомедицинских технологий (НИИБМТ) (в шт.) — 1	1	1
10	Организация НОЦ (научно образовательных центров) (в шт.) — 1	2 НОЦ: — Научный центр хирургии и травматологии; — Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований	2
11	Организация инновационных структур (технопарк, бизнес-инкубаторы) (в шт.) — 1	Создан комплекс: «НИИБМТ» и «Профессорская клиника» для внедрения результатов НИР в практику	2
12	Малые инновационные предприятия (в шт.) — 1	2 МИП: — ООО «Байкал-47» основной профиль деятельности — травматология; — ООО «Твой выбор» профиль деятельности — пропаганда ЗОЖ	2
13	Объем средств на науку из всех источников (млн. руб.) — 30,0	52,1	1,75
14	Объем средств на науку за счет грантов и хоздоговоров (млн. руб.) — 6,0	7,2	1,25
15	Заявки на гранты и конкурсы (в шт.) — 15	17 (6 заявок на гранты и 11 заявок на конкурсы разного уровня)	1
16	Число аспирантов и соискателей (чел.) — 160	100 человек Сокращение численности аспирантов в связи с сокращением бюджетного приема по госзаданию	1
17	Число защищенных докторских диссертаций (в шт.) — 3	4	1
18	Число защищенных кандидатских диссертаций (в шт.) — 17	11	0,75
19	Число полученных патентов и др. РИД (в шт.) — 20	30	1,25
20	Число РИД, поставленных на баланс (в шт.) — 5	3	0,5
21	Общее число публикаций в РИНЦ (в шт.) — 350	353	1
22	Общее число цитирований в РИНЦ (в шт.) — 350	732	2
23	Индекс Хирша (интегральный показатель) — 14	24	1,75
24	Число публикаций за рубежом (в шт.) — 10	14	1,5
25	Число публикаций в Web of Science (в шт.) — 15	16 (в том числе 8 по данным РИНЦ)	1
26	Средневзвешенный импакт-фактор журналов с публикациями ИГМУ (интегральный показатель) — 0,200	0,156	0,75
27	Количество монографий (в шт.) — 20	22	1
28	Количество проведенных научных мероприятий (в шт.) — 32	41	1,25
29	Число иностранных граждан, принятых на обучение (чел.) — 60	72 — на подготовительное отделение 61 чел. на первый курс Итого: 133 человек	2
30	Доля выпускающихся иностранных граждан от числа поступивших (%) — 15	Выпуск подготовительного отделения — 45 чел. Выпуск по ВО — 9 чел. Итого: 54 чел. (увеличение 40,6%)	3,25

31	Число подаваемых заявок на гранты (международных) (в шт.) — 2	В течение года 5 грантов: Грант по социально-значимым инфекциям. Грант посольства Франции по языковой подготовке и академической мобильности Грант по академической мобильности: годичная стажировка по дерматовенерологии. Грант по академической мобильности: годичная стажировка спортивная медицина Грант на выполнение Диссертационное исследование под двойным руководством	2
32	Число стажировок ППС с целью чтения лекций и профессионального усовершенствования (чел.) — 10	26 стажировок ППС	2,5
33	Число стажировок учащихся по новым формам академической мобильности (чел.) — 15	15 стажировок учащихся: — 13 студентов; — 2 аспиранта	1
34	Увеличение числа баз практической подготовки (в шт.) — 52	58 — по г. Иркутску, 27 — по Иркутской области	1,5
35	Увеличение площадей, занимаемых кафедрами на базах — 52000 кв.м.	52 000 кв.м.	1
36	Введение в строй после капитального ремонта студенческого общежития №5 на 330 мест	Декабрь 2014 г. 350 мест, два спортивных зала	1,25
37	Замена окон в общежитии №1 (в шт.) — 30	30 оконных блоков ПВХ с откосами	1
38*	Замена окон в общежитии №2	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
39*	Ремонт вентиляции в общежитии №1	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
40*	Ремонт вентиляции в общежитии №3	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
41*	Ремонт вентиляции в биологическом учебном корпусе	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
42*	Ремонт вентиляции в анатомическом учебном корпусе	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
43*	Ремонт мест общего пользования в 30-ти блок-секциях общежития №2	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
44*	Реконструкция Домика фармацевтов	Перенос сроков реализации В связи с капитальным ремонтом общежития № 5 за счет средств ИГМУ	0,25
45	Досрочное введение в строй КДП «Профессорская клиника» (2015 г.)	Декабрь 2014 г. Досрочное введение	2
Интегральный показатель			1,1

Ежегодный конкурс «Лучший по профессии», проводимый с учащимися среднего профессионального образования. В 2014 г. организация этого конкурса позволила привлечь 58% учащихся;

Спортивные и оздоровительные мероприятия в рамках конкурса «Вуз здорового образа жизни». В 2014 г. были проведены Спартакиада факультетов ИГМУ (привлечение 800 обучающихся); участие в Спартакиаде вузов Иркутской области среди ППС (привлечение 35 сотрудников кафедр); «План спортивно-массовых мероприятий» выполнен на 100%;

Материальные поощрения студентов за успехи в учебной деятельности, развитии научной, творческой и спортивной активности, которое проходит на основании положения «О стипендии ректора ИГМУ». Требования,

предъявляемые к кандидатам на стипендию ректора ИГМУ, включают успеваемость на «хорошо» и «отлично» в течение всего времени обучения в ИГМУ; активное участие в работе НОМУС им. И.И. Мечникова; активное участие в студенческих спортивных соревнованиях (победители и призёры спортивных соревнований); активное участие в общественной и культурно-массовой деятельности студентов. Стипендии выплачиваются один раз в год. Так, в 2014 г. стипендию ректора получили 20 человек на общую сумму 400000 руб.

4. Модернизация инфраструктуры

В настоящее время на балансе ИГМУ 77 объектов недвижимости, которые находятся в оперативном управлении. Это обязывает ИГМУ поддерживать их в едином комплексе взаимосвязанных обслуживающих структур, которые на протяжении многих лет составляют основу функционирования университета.

В 2014 г. развитие инфраструктуры ИГМУ было отмечено следующими показателями:

Введено в эксплуатацию после капитального ремонта общежитие №5 на 350 мест и двумя спортивными залами. Ремонт осуществлялся за счёт средств от приносящей доход деятельности;

Произведён ремонт кровли Теоретического учебного корпуса;

Раньше намеченного срока (по плану 2015 г.) введена в строй консультативно-диагностическая поликлиника

Финансово-экономические показатели «Программы развития» в 2014 г.	План	Факт	Показатель эффективности
Бюджет	789,8	592,9	— 196,9
Внебюджет:	480,3	586,8	+ 106,5
— образовательная деятельность	139,2	177,1	+ 37,9
— медицинская деятельность	303,5	374,1	+ 70,6
— НИР и гранты	5,3	5,9	+ 0,6
Консолидированный бюджет	1270,1	1179,7	— 90,4

ка «Профессорская клиника», что позволит в дальнейшем собственными силами университета реализовывать требования Федерального закона № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. «О социально-экономическом благополучии населения» и приказа Минздравсоцразвития РФ № 302-н от 12.04.2011 г. по обеспечению своевременного прохождения предварительных и периодических медицинских осмотров;

Зарегистрировано право постоянного (бессрочного) пользования на земельный участок с кадастровым номером 38:06:0:156, расположенный в Иркутском районе Иркутской области. Общая площадь земельного участка составляет 403,58 га. Часть земельного участка используется университетом под базу практики студентов фармацевтического факультета, ботанический сад, спортивно-оздоровительный лагерь «Медик», в состав которого входят 25 объектов федерального имущества;

Зарегистрирован земельный участок в черте города Иркутска с перспективой строительства общежития для молодых учёных и аспирантов.

В связи с тем, что капитальный ремонт общежития № 5 осуществлялся за счёт средств университета, ряд задач по материально-техническому развитию, запланированные на 2014 г. перенесены на 2015, 2016 гг.

Однако выше изложенные достижения университета демонстрируют лишь, так называемый, показатель «активной деятельности». Категория «эффективности» подразумевает «минимум затрат при максимуме результатов», и в нашем случае рассчитывалась по интегральному показателю, т.е. совокупности всех параметров с учётом их взаимодействия.

«Программа развития ИГМУ на 2013-2016 гг.» содержит 45 плановых значений на 2014 г. Ряд целевых показателей

претерпел коррекцию, что привело к перенесению сроков реализации или признанию мероприятий нецелесообразными* (таблица 1).

Параметры расчета, положенные в основу интегрального метода, отвечают следующим условиям: выполнение целевого параметра в полном объеме и в срок соответствует коэффициенту 1; обоснованное «недостижение» плана с четким определением срока и объемом ресурсных затрат — 0,25. Остальные параметры имеют прямо пропорциональное соотношение «план-факт» [7]. Таким образом, в 2014 г. интегральный показатель эффективности ИГМУ в 2014 г. составил 1,1. Это свидетельствует о том, что деятельность университета соответствует оценке «стабильно удовлетворительной». В пользу этого говорят и показатели финансово-экономической деятельности ИГМУ (табл. 2).

Таким образом, «Программа развития ИГМУ» в 2014 г. выполнена по подавляющему большинству показателей, и признана успешно реализованной. Дальнейшее выполнение целевых значений будет зависеть от финансовых возможностей университета, кадрового потенциала и «запросов времени».

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 поступила в редакцию: 13.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационное письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2015 г. № 16-1-15/37.
2. Калягин А.Н., Орлова И.В. Система менеджмента качества — новое направление повышения конкурентоспособности медицинского образовательного учреждения // Альманах сестринского дела. — 2012. — Т.5. №1-2. — С. 42-46.
3. Крупская Т.С. Доля иностранных студентов — целевой показатель деятельности университета // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. — 2013. — №3. — С. 14-17.
4. Куликовских Е.В., Булнаева Г.И. Методическая компетентность преподавателя вуза и качество результатов образовательного процесса // Система менеджмента качества: опыт

и перспективы. — 2013. — №3. — С. 45-47.

5. Орлова И.В., Атаманюк А.Б., Соколова С.В., Чичкалюк В.А. Ориентация на потребителя — важнейший принцип менеджмента качества ИГМУ // Культура. Наука. Образование. — 2011. — №4. — С. 101-104.
6. Программа развития ИГМУ на 2013-2016 гг., утверждена 18 июня 2013 г., протокол №6.
7. Скрипкин К.Г. Экономическая эффективность информационных систем — М: ДМК-Пресс, 2011. — 188 с.
8. Шевченко Е.В., Омолоева Т.С., Ваняркина А.С. Влияние системы менеджмента качества на работу деканата педиатрического факультета ИГМУ // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. — 2013. — №3. — С. 35-37.

REFERENCES

1. Information Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation 19.03.2015 г. № 16-1-15/37 (in Russian)
2. Kalyagin A.N., Orlova I.V. Quality Management System — a new way to improve the competitiveness of the medical educational // Almanah sestrinskogo dela. — 2012. — Vol. 5. № 1-2. — P. 42-46. (in Russian)
3. Krupskaya T.S. The share of foreign students — target activities of the University // Sistema menedzhmenta kachestva: opit i perspektivi. — 2013. — №3. — P. 14-17. (in Russian)
4. Kulikovskikh E.V., Bulnaeva G.I. Methodical competence of the teacher of high school and the quality of the results of the educational process // Sistema menedzhmenta kachestva: opit i perspektivi. — 2013. — №3. — P. 45-47. (in Russian)

5. Orlova I.V., Atamanyuk A.B., Sokolova S.V., Chichkalyuk V.A. Customer focus — the most important principle of quality management ISMU // Kultura. Nauka. Obrazovanie. — 2011. — №4. — P. 101-104. (in Russian)
6. Development Programme ISMU 2013-2016., June, 18, 2013, doc №6 (in Russian)
7. Skripkin K. Economic efficiency of information systems — Moscow: DMK-press, 2011. — 188 p. (in Russian)
8. Shevchenko E.V., Omoloeva T.S., Vanyarkina A.S. The influence of the quality management system to work the dean's office of pediatric faculty ISMU // Sistema menedzhmenta kachestva: opit i perspektivi. — 2013. — №3. — P. 35-37 (in Russian)

Информация об авторах: Малов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, ректор, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Орлова Ирина Вячеславовна — к.и.н., доцент, начальник отдела информационно-аналитической работы и контроля качества, e-mail: irina_orlova7@mail.ru; Крупская Тамара Семёновна — к.м.н., доцент, проректор по международным связям и учебной работе с иностранными учащимися, e-mail: ismu_id@yahoo.com.

Information About the Authors: Malov Igor Vladimirovich — MD, PhD, DSc, Professor, Rector, 1 Krasnogo Vosstaniya, 664003, Irkutsk, Russia; Orlova Irina Vyacheslavovna — PhD, Head of Department of information, analysis and quality control, e-mail: irina_orlova7@mail.ru; Krupskaya Tamara Semenovna — MD, PhD, Vice-Rector for International and Foreign Student Relations, e-mail: ismu_id@yahoo.com.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. — 2015
УДК: 821.161.1

А.П.ЧЕХОВ — ВРАЧ, СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЭКСПЕРТ, ПИСАТЕЛЬ

Николай Федорович Неделько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. — д.м.н., проф. Ю.В. Солодун)

Резюме. Замечательный драматург и новелист А.П. Чехов был и остается одним из самых почитаемых классиков литературы. Кроме этих важнейших качеств, которые присущи лаконичному гению, в статье приводятся сведения о А.П.Чехове как чутком и отзывчивом враче, глубоком и тонком психологе и высокопрофессиональном судебно-медицинском эксперте.

Ключевые слова: А.П. Чехов, драматург, врач, психолог, писатель, судебно-медицинский эксперт.

A.P. CHEKHOV — DOCTOR, FORENSIC EXPERT, WRITER

Nikolai F. Nedel'ko

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. A playwright and wonderful novelist Anton Chekhov was and remains one of the most revered classic of literature. In addition to these important qualities that are inherent in concise genius, the article provides an information about Anton Chekhov as a sensitive and sympathetic doctor, deep and subtle psychologist and a highly professional forensic experts.

Key words: Anton Chekhov, playwright and physician, writer, psychologist, forensic expert.

Не сомневаюсь, занятия медицинскими науками имели серьезное влияние на мою литературную деятельность: они значительно раздвинули область моих наблюдений, обогатили меня знаниями, истинную цену которых для меня, как для писателя, может понять тот, кто сам врач ...

А.П. Чехов «Автобиография»

Если врач ничего не знает кроме медицины, то вполне возможно, что он не знает и ее.

Марк Твен

Как известно, с некоторых пор медицина была искусством врачевания, которая впоследствии стала наукой. Со временем она во многом потеряла связь с гуманитарным миром. В настоящее время мы все реже встречаем среди врачей таких высококультурных личностей, какими были врачи XIX в. К одним из них относится великий русский писатель и общественный деятель — А.П. Чехов.

Изучение литературного наследия, автобиографии Чехова свидетельствует о том, что писатель был не только опытным, чутким и профессиональным врачом [1], но и сведущим судебно-медицинским экспертом.

Однако исследовали творчества писателя и его врачебной деятельности не заметили, прошли мимо его профессиональных познаний в области судебной медицины и криминалистики, которые нашли отражение в его многих произведениях.

27 июня 1884 г. Чехов написал издателю Н.А. Лейкину из Воскресенска: «Сейчас я приехал с судебно-медицинского вскрытия, бывшего в 10 верстах от В. (оскресенска). Ехал я на захватской тройке купно с дряхлым, еле дышащим, и за ветхостью никуда не годным судебным следователем, маленьким, седеньким и добрейшим существом ... Вскрывал я вместе с судебным врачом на поле, под зеленью молодого дуба, на проселочной дороге ... Труп в красной рубахе, новых портах, прикрыт простыней ... требуем у десятского воды. Вода есть — пруд под боком ... Вскрытие дает в результате перелом 20 ребер, отек легкого и спиртной запах желудка. Смерть насильственная, происшедшая от задушения. Пьяного давили в грудь чем-то тяжелым, вероятно, хорошим мужицким коленом. На теле множество ссадин, происшедших от откачивания ... Качали его часа 2 так усердно, что будущий защитник убийцы будет иметь право задать эксперту вопрос: поломка ребер не была ли следственным откачивания» [8].

На первый взгляд создается впечатление, что писал явно профессионал — судебный медик или криминалист. Но автором приведенного письма был писатель — А.П. Чехов.

В письме автор профессионально определяет категорию смерти (*насильственная смерть — Н.Н.*), устанавливает причину смерти (*компрессионная асфиксия от сдавления груди. — Н.Н.*), указывает характер, механизм образования ссадин, переломов ребер, прижизненность повреждений, причинно-следственную связь между обнаруженными повреждениями и наступлением смерти.

В архиве Чехова имеется неопубликованная работа П.Г. Розанова, в которой отмечается, что в писателе 1880-х годов «... боролись 2 состояния, 2 сферы: врачебная и писательская. Медицинский факультет так много вкладывает своим adeptам положительных ... ценных знаний и навыков, что литературный успех не в состоянии окончательно затмить в медике его 2-й натуре». Безусловно, атмосфера Московского университета, ведущие профессора, корифеи отечественной и мировой медицины, учебная и научная деятельность кафедры судебной медицины, сыграли большую роль в формировании научного мышления личности Чехова. Естественно, обширные судебно-медицинские познания, которыми обладал он, невозможны были бы без фундаментальной общемедицинской подготовки.

На IV курсе Чехов пишет брату Александру: «... Кроме экзаменов (кои, впрочем, еще предстоят только), к моим услугам работа на трупах, клинические занятия ... хождение в больницы» [8]. Судебная медицина в то время изучалась на старших курсах, когда студенты уже были знакомы с клиническими дисциплинами.

В бытность Чехова студентом, кафедрой судебной медицины Московского университета заведовал один из крупнейших судебных медиков второй половины

XIX в. профессор И.И. Нейдинг, оставивший заметный след в истории отечественной судебной медицины. Им была проведена большая работа по реорганизации преподавания судебной медицины в соответствии с принятым в то время университетом уставом.

Во время обучения Чехова на медицинском факультете курс судебной медицины делился на 2 части: образцовую (правовую), включающую процессуальные и законодательные вопросы, и специальную, которая состояла из трех больших разделов. Биологический раздел касался исследования «живого тела» — экспертизы живых лиц на базе университетских клиник (терапевтической, хирургической и акушерской), во время прохождения которого студенты решали вопросы о характере и степени тяжести вреда здоровью, причиненного человеку. Сюда же входила и акушерско-гинекологическая экспертиза. Изучая биотанатологический раздел (*танатология — наука, изучающая процесс умирания, смерть, ее причины и посмертные изменения.* — Н.Н.) вместе с вещественными доказательствами, Чехов занимался исследованием трупов под руководством профессора или прозектора и написания образца судебного-медицинского акта, «обработанного по правилам науки и по форме, законами установленной». При этом будущие уездные и городские врачи учились правильно оформлять и четко формулировать результаты проведенного судебного-медицинского исследования трупа. Сохранился «Протокол судебного-медицинского вскрытия №99» 30-летнего крестьянина, составленный согласно всем процессуальным требованиям студентом Чеховым: «Пятницкой части 1-го участка от 23 января. Крестьянин Ефим Ефимов ... вел нетрезвую жизнь ... 22 января его нашли мертвого ...» [5]. Чехов исследовал труп и установил, что смерть Ефимова наступила от повешения в состоянии алкогольного опьянения (*от сдавления шеи петлей при повешении.* — Н.Н.).

Заведующий кафедрой судебной медицины И.И. Нейдинг требовал исследовать трупы, которые представляют интерес для будущих врачей именно с судебной-медицинской точки зрения. «Медицинский факультет, — писал профессор, — придает особую важность в практических упражнениях студентов в производстве судебного-медицинских вскрытий и очень дорожит тем научно-учебным материалом, который доставляет полиция в анатомический театр».

Согласно правительственному указу по МВД от 28 декабря 1838 г., был изменен порядок присуждения званий уездных, полицейских, городских врачей и инспекторов врачебных управ. Для получения этих званий врачи подвергались особому экзамену, причем в число сдаваемых предметов включалась и судебная медицина, т.к. на этих врачей в основном возлагалось производство судебного-медицинской экспертизы. Экзаменуемый, кроме устного экзамена, должен был представить письменные ответы на заданные вопросы, произвести вскрытие трупа в присутствии профессора и написать подробное судебно-медицинское свидетельство (акт). К вскрытию трупа экзаменующихся допускали только по решению медицинского факультета, при удовлетворительной сдаче устного и письменного испытания. Архивные документы показывают, что получить по судебной медицине удовлетворительную оценку было делом нелегким.

Таким образом, следует полагать, что выпускник медицинского факультета А. Чехов обладал достаточными судебно-медицинскими знаниями и навыками по теоретическим и практическим вопросам судебно-медицинской экспертизы.

В мае 1884 г. Чехов писал Н.А. Лейкину: «Завтра у меня последний экзамен, а послезавтра моя особа будет изображать то, что толпа величает «доктором» ... Заказываю вывеску «доктор» с указующим перстом, не столько для врачебной практики, сколько для устрашения дворников, почталионов и портного. Меня, пишущего юмористическую дребедень, жильцы ... величают

доктором, и у меня от непривычки ухо режет, а родителям приятно; родители мои благородные плебеи, видевшие доселе в эскулапах нечто надменно-суровое, официальное, без доклада не выпускающее и пятирублевки берущее, глазам своим не верят: самозванец я, мираж или подлинно доктор? И такое мне уважение оказывают, словно я в исправники попал» [6]. Несмотря на шуточный тон, Чехов дважды использует выражение «величают доктором». Звание, которым он больше всего дорожил, и которое досталось ему личным самопожертвованием и целеустремленностью, он запомнил на всю жизнь.

В прошении на имя ректора Московского университета Чехов писал: «... имею честь Ваше превосходительство о выдаче мне удостоверения в том, что я удостоен звания лекаря и уездного врача». В сентябре 1884 г. Советом университета А.П. Чехов был утвержден в звании уездного лекаря.

После окончания медицинского факультета в произведениях Чехова появляются судебно-медицинские мотивы. Материалами для таких рассказов, как «Мертвое тело», «Утопленник» и др. послужили именно судебно-медицинские исследования, проводимые Чеховым.

А.П. Чехов внимательно следил за последними достижениями медицины и судебной медицины не только в силу врачебного долга. В автобиографии он отмечает, что занятия медицинскими науками оказали существенное влияние на его литературную деятельность. Следует также подчеркнуть, что бурное развитие судебной медицины было, в частности, связано с судебной реформой 1864 г. Сословные суды были заменены общими судами, формально равными для всех граждан; учреждены прокуратура, адвокатура и институт судебных следователей; тайное судопроизводство заменено гласным. Судебная реформа изменила роль и значение судебно-медицинской экспертизы в уголовном процессе. Судебные врачи получили право публично выступать в судебном процессе. Чтобы высказать научно обоснованное заключение, судебный врач должен был иметь хорошую теоретическую и практическую подготовку. Это привело к появлению крупных научных работ и повышению качества подготовки врачей в области судебной медицины.

Положение эксперта в судебном процессе И.И. Нейдинг в 1884 г. определял так: «Врачу лучше спокойно оставаться на строго медицинской точке зрения; никогда не выходить из роли сведущего лица, тем более, что эксперт имеет право отклонить неуместные вопросы. Более всего он должен остерегаться принимать на себя роль обвинителя или защитника. Дело эксперта — дело совершенно объективное: объяснить известные факты или отношение их между собой; что же касается дальнейших их заключений, то это принадлежит суду» [5].

Интерес Чехова всегда был связан с делами, связанными с личностью человека. У него, как специалиста, создавалось личное мнение, порой отличающееся от так называемого общепринятого. Выдающийся юрист А.Ф. Кони писал о нем: «И всю жизнь он был поклонником духовной свободы, свободы ... от давления ходячих идей, навязанных лозунгов, суждений по шаблону, одним словом, от того, что столь ошибочно называется общественным мнением, которое редко бывает проявлением общественной совести, но зачастую бывает выражением общественной страсти, слепой в увлечении и жестокой в разочаровании...». Как отмечал А.В. Маслов [5], о чем бы Чехов ни писал, у него всегда отмечается какой-то «островок свободы — мазок свободного художника. И крохотные блестящие этой свободы разглядеть куда важнее, чем становиться в позу «свободного человека», развешивать запоздалые ярлыки».

У Чехова нет мелочей. Он все детали описывает досконально и профессионально. Из рассказа «Бабы» следует: «На другой день Вася заболел, вроде бы холерой, и к вечеру ... помер. Похоронили ... и вскорости по мешанству пошли разговоры, что Вася помер не своей

смертью ... Васю вырыли, ... и нашли у него мышьяк ...». Чехов указывает на возможности эксгумации (эксгумация — извлечение трупа из земли в месте захоронения. — Н.Н.) для последующего вскрытия и установления причины смерти. Известно, что в России в конце XIX в. отравление мышьяком стояло на втором месте после отравления алкоголем. Не случайны слова про холеру, т.к. признаки отравления мышьяком весьма схожи с симптомами именно холеры, и эта судебно-медицинская особенность была учтена писателем. Безусловно, в этом случае Чехову помог его большой опыт работы по ликвидации холеры в 1892 г. И.А. Бунин писал о Чехове: «Помогла и профессия врача. Он чуть ли не с первых курсов стал летом работать в земских больницах ... При его восприимчивости и наблюдательности 7 лет в этих местах дали ему как писателю очень много».

А.П. Чехов внимательно, с профессиональной тщательностью следит за крупными уголовными процессами, в которых принимают участие судебные медики. В Санкт-Петербургском окружном суде с 27 ноября по 3 декабря 1884 г. слушалось дело ростовщика Мировича, обвиненного в убийстве 13-летней Сарры Беккер. Однако через месяц после убийства Сарры к следователю пришла молодая женщина, некто Семенова, и заявила, что преступление совершила она. Чехов пишет Н.А. Лейкину [8]: «Отчего Вы для передовицы не хотите воспользоваться процессом Мировича? Почему не посмеяться над следствием, над экспертами, фатящими, допрашивающими свидетелей, требующими эффекта ради вскрытия покойницы, над защитой и ее претензиями ... и пр.?».

У Чехова действительно нет мелочей, «ничего случайного». Он объективен и профессионален во всем, о чем пишет. В его произведениях нельзя опровергнуть, оспорить ни одной судебно-медицинской детали. «Одному купцу руку отхватили, так тот, сказывают, версты 4 без руки бежал и под самым Куликовым его на бережочке нашли. Сидит на корточках, голову на колени положил, словно здумавшись, а поглядели — в нем души нет, помер ...» — напишет Чехов в «Степи» [9]. Неспециалисту может показаться, что это авторское преувеличение, художественный вымысел. В данном случае возникает вопрос о способности потерпевшего, получившего смертельное ранение, совершать самостоятельные целенаправленные действия, т.е. возможно ли «версты 4 без руки» бежать? (верста — мера длины, равная 1,06 км. — Н.Н.). Но лишь одна эта фраза Чехова-врача свидетельствует, что исходя из экспертной практики, он прекрасно знал возможности организма смертельно раненого человека совершать активные самостоятельные действия.

В феврале 1892 г. Чехов пишет В.А. Тихонову: «Медициной занимаюсь и даже настолько, что, случается, летом произвожу судебно-медицинские вскрытия». А это дает ему новые мотивы и впечатления.

В рассказе «Братоубийство» Чехов пишет: «Допрашивали прежде всего Якова, и он показал, что Матвей в понедельник под вечер ушел в Веденяпино говеть и что, должно быть, дорогой его убили пильщиками ... А когда следователь спросил его, почему же так случилось, что Матвея нашли на дороге в Веденяпино без шапки? И почему около него на дороге на снегу не нашли ни одной капли крови, в то время как голова у него была проломлена и лицо и грудь были черны от крови. Яков смутился, растерялся ...» [9]. Судебно-медицинские эксперты и криминалисты прекрасно знают, что отсутствие следов крови на месте обнаружения трупа со следами наружного кровотечения свидетельствует о перемещении трупа с целью сокрытия следов преступления. Таким образом, Матвея убили дома, а труп перенесли на дорогу. В данном случае врач, судебно-медицинский эксперт, тонкий психолог и писатель сливаются в Чехове в единое целое.

В «Шведской спичке» — «пародии на уголовные рассказы» Чехов обстоятельно прорисовывает все детали осмотра места происшествия с высоким знанием дела.

Соблюдая последовательность осмотра, он даже отмечает, что для исследования с места происшествия было изъято «немного травы с кровью». Несмотря на шуточную форму произведения, Чехов несомненно прекрасно знал правила осмотра места происшествия, этого важного неотложного следственного действия.

В рассказе «Следователь» [5] доктор рассеянно вслушивается в слова следователя: «... я знаю одну очень интеллигентную даму, которая предсказала свою смерть и умерла без всякой видимой причины ... в названный ею день ...».

«Нет действия без причины, — сказал доктор. — Есть смерть, есть и причина ... надо было бы вскрыть ее ...». «Зачем? — А затем, чтобы узнать причину смерти. Не от предсказания своего же она умерла. Отравилась, по всей вероятности». Это же конечно, словами доктора говорит Чехов — врач, судебный медик, криминалист, психолог, писатель.

В дальнейшем выясняется, что молодая жена, жена следователя, будучи беременной, узнала об измене мужа. И Чехов, как криминалист или судебный медик, задает вопрос: «А что раньше было, измена мужа или появление идеи смерти?» Оказывается, что женщина стала говорить о смерти именно вскорости после измены мужа. «Ну, вот, видите ли ... По всей вероятности, она тогда же решила отравиться, но так как ей, вероятно, вместе с собой не хотелось убивать и ребенка, то она отложила самоубийство до родов — рассудил доктор. В данном случае на лицо тонкий психологический анализ человеческой судьбы писателя с аналитическим складом ума, четкая следственная версия его о роде смерти — самоубийство и судебно-медицинская — о причине ее — отравление.

Известно, что после окончания университета Чехов планировал защитить докторскую диссертацию на тему: «Врачебное дело в России». Фрагменты диссертации были использованы в работе «От какой болезни умер Ирод?», где автор с судебно-медицинской точки зрения анализирует евангельское сказание, используя сведения из сочинений историков христианства, подходит к решению вопроса о причине смерти «ненасытного кровопийцы» Ирода. Затем автор размышляет: «Но что это была за болезнь? Как назвать ее? По всей вероятности, началом страшной болезни послужил какой-то язвенный процесс, длительный и изнурительный, вроде всем известной волчанки» [9].

Анализируя симптомы заболевания Ирода, Чехов не приходит к однозначному выводу, следуя заповеди известного французского судебного медика А. Лакассаня: «Надо уметь сомневаться».

А.П. Чехова, как врача и судебного медика, не могла не интересовать причина смерти царевича Дмитрия, который погиб в Угличе 15 мая 1591 г. Писатель с сожалением писал: «Судебная медицина в исследовании отсутствовала» [9]. Согласно официальной версии, мальчик нечаянно нанес себе ножом рану в области шеи. Чехова как судебного медика также интересовал вопрос: могли царевич причинить смертельное колото-резанное ранение шеи собственной рукой? Далее он пишет: «Зарезать себя мальчик мог ... Но главное — падучая (эпилепсия. — Н.Н.) у него была наследственная, которая была бы у него в старости, если бы он остался жив. Стало быть, самозванец был в самом деле самозванцем, т.к. падучей у него не было» [8]. Таким образом, Чехов как судебно-медицинский эксперт провел своеобразную идентификацию личности: самозванец не страдал эпилепсией, которая была у царевича Дмитрия, в связи с чем самозванец, назвавшийся именем царевича, не является Дмитрием.

Обладея обширными познаниями в области судебной медицины и юриспруденции, Чехову не было необходимости прибегать к консультации специалистов, как это в свое время вынуждены были делать такие великие писатели, как Ф.М. Достоевский и Л.Н. Толстой.

Если бы Достоевский с его пристальным внима-

нием к деталям знал возможности судебно-медицинской экспертизы, как их знал Чехов, не исключено, что судьба братьев Карамазовых решилась бы по иному, и Дмитрий Карамазов был бы оправдан.

Один из основоположников отечественной медицины и судебной медицины, крупнейший ученый России конца XVIII и начала XIX вв. — Е.О. Мухин в свое время писал о требованиях, которым должен соответствовать судебный врач: «... судебный врач должен быть философ, медик, хирург, акушер и даже юрист, по крайней мере, столько, сколько потребно для его целей, сверх того требуется, чтобы и душевные его качества соответствовали важности его звания, — образ жизни его должен быть беспорочен, справедливость непоколебима, присутствие духа и неустрашимость, твердость в суждениях, стремление к истине, беспристрастие, человеколюбие, сострадание без поблажки, строгость

без жестокости — составлять должны прочие черты его характера».

На наш взгляд, всеми этими качествами, безусловно, обладал А.П. Чехов как врач и судебно-медицинский эксперт.

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.

Материал поступил в редакцию: 22.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зобнин Ю.В. и др. Врач и писатель — Антон Павлович Чехов (к 150-летию со дня рождения) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 95. № 4. — С. 127-132.
2. Каган-Пономарев М.Я. Литераторы-врачи: Очерки и подходы с приложением Библиографического словаря. — М. — Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2010. — 464 с.
3. Литвинов А.В., Литвинова И.А. Медицина в литературно-художественном пространстве. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 272 с.
4. Маслов А.В. А.П. Чехов — судебно-медицинский экс-

- перт. // Судебно-медицинская экспертиза. — 1991. — №4. — С.59-61.
5. Маслов А.В. Смерть не поставила точку: Расследования судебного медика. — М.: Сампо, 1999. — 301 с.
 6. Мирский М.Б. Доктор Чехов. — М.: Наука, 2003. — С.24-25.
 7. Панерный З. Записные книжки Чехова. — М., 1975. — С.124.
 8. Чехов А.П. Полное собрание сочинений. — М., 1974. — Т.1. — С.116-117; 87-89; 161-162; Т.7. — С.41-43; 53; 334; 361.
 9. Чехов А.П. Полное собрание сочинений. — М., 1974. — Т.2 — С.201-221; Т.3. — С.241-416; Т.7 — С.13-104; Т.9 — С.133-168; Т.10. — С.86-101; Т.16. — С.259-260; 277-356.

REFERENCES

1. Zobnin Y.V., et al. The doctor and the writer — Anton Pavlovich Chekhov (to the 150 anniversary from the date of birth) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). — 2010. — Vol. 95. № 4. — P. 127-132. (in Russian)
2. Kagan-Ponomarev M.J. Writers doctors: Essays and approaches to the application of the Bibliographical Dictionary. — Moscow — Izhevsk: "Regular and Chaotic Dynamics", Institute of Computer Science, 2010. — 464 p. (in Russian)
3. Litvinov A.V., Litvinov I.A. Medicine in the literary and artistic space. — Moscow: MEDpress-inform, 2012. — 272 p. (in Russian)

4. Maslov A.V. A.P. Chekhov — forensic expert. // Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. — 1991. — №4. — P. 59-61. (in Russian)
5. Maslov A.V. Death does not put an end: forensic investigations. — Moscow: Sampo, 1999. — 301 p. (in Russian)
6. Mirsky M.B. Dr. Chekhov. — Moscow: Nauka, 2003. — P. 24-25.
7. Paperny Z. Notebooks Chekhov's. — Moscow, 1975. — P. 124.
8. Chekhov A.P. Complete Works. — Moscow, 1974. — Vol.1. — P. 116-117; 87-89; 161-162; Vol.7. — P.41-43; 53; 334; 361.
9. Chekhov A.P. Complete Works. — Moscow, 1974. — Vol. 2 — P. 201-221; Vol. 3. — P. 241-416; Vol. 7. — P.13-104; Vol. 9. — P. 133-168; Vol. 10. — P. 86-101; Vol. 16. — P. 259-260; 277-356.

Информация об авторе: Неделько Николай Федорович — доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Information about the author: Nedel'ko Nikolai Fedorovich — Associate Professor, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1.

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. — 2015
УДК: 521.1+531+531.5

К 120-ЛЕТИЮ ВЕЛИКОГО ОТКРЫТИЯ: ИСТОРИЯ ОБНАРУЖЕНИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ФИЗИКЕ И МЕДИЦИНЕ

Елена Викторовна Шевченко¹, Андрей Вячеславович Коржув²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав.кафедрой — проф. Е.В. Шевченко;

²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ректор — чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко кафедра медицинской и биологической физики, зав. — проф. В.Ф. Антонов)

Резюме. В статье обсуждаются важнейшие фрагменты истории открытия рентгеновских лучей и их применение в медицине, применение традиционных методик рентгеновского снимка, метода импульсной рентгенографии, а также история возникновения идеи о послонном рентгеновском исследовании и рентгеновской компьютерной томографии.

Ключевые слова: Вильгельм Конрад Рентген, рентгеновское излучение, история его открытия, медицина, рентгеновская компьютерная томография.

120TH ANNIVERSARY OF THE ENORMOUS SCIENTIFIC DISCOVERY: A HISTORY OF X-RAYS OPENING AND THEIR IMPORTANCE IN PHYSICS AND MEDICINE.

E. V. Shevchenko, A. V. Korzhuev

(¹Irkutsk State Medical University; ²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia)

Summary. The important historic fragments of opening X-rays and their application in medicine, traditional X-ray image, pulse roentgenography, idea of a method "layer by layer" and X-ray tomography are discussed in the article.

Key words: W. K. Roentgen, X-rays (Roentgen radiation), history of X-rays opening, medicine, X-ray tomography.

К 90-м годам позапрошлого столетия профессор Вюрцбургского университета (Германия) Вильгельм Конрад Рентген был уже хорошо известен в научных кругах всего мира, как великолепный мастер физического эксперимента. Его исследования свойств жидкостей и газов и пьезоэлектрического эффекта, прямое опытное доказательство порождения магнитного поля движущимися электрическими зарядами считались достойными подражания образцами экспериментального искусства. Запутанные и служившие предметом многолетних споров вопросы находили в опытах Рентгена ответы, не оставлявшие места для сомнения, а сами опыты удивляли остроумием замысла и аскетической скромностью применявшихся экспериментальных средств. Ученый любил говорить, что все необходимое для опыта настоящий экспериментатор должен уметь сделать с помощью перочинного ножа.

Конец XIX века ознаменовался крупнейшими открытиями, повлекшими за собой пересмотр ряда основополагающих представлений классической физики — среди них было и открытие профессором Вюрцбургского университета Вильгельмом Конрадом Рентгеном X-лучей, занимавшегося в то время проблемами газового разряда.

По свидетельству историков науки, 8 ноября 1895 года Рентген, как обычно, работал в своей лаборатории, изучая катодные лучи. Около полуночи он собрался уходить, окинул взглядом лабораторию, погасил свет, но заметил в темноте какое-то светящееся пятно. Оказалось, что светился экран из платино-синеродистого бария. Но к этому моменту солнце давно зашло, электрический свет не мог вызвать свечения, катодная трубка была выключена и вдобавок закрыта черным чехлом из картона. Рентген еще раз посмотрел на катодную трубку и упрекнул себя: оказывается, он забыл ее выключить. Нашупав рубильник, ученый выключил газоразрядную трубку — исчезло и свечение экрана, а когда он включил трубку вновь — вновь появилось и свечение. Это означало, что свечение вызывала сама катодная трубка.

Оправившись от минутного изумления, Рентген начал изучать обнаруженное явление и новые лучи, по причине неизвестности природы которых названные им X-лучами (с тех пор в англоязычной литературе широко распространено это название — X-rays). Оставив футляр на трубке, чтобы катодные лучи были закрыты, Рентген с экраном в руках начал двигаться по лаборатории. Оказалось, что полтора-два метра вещества для этих неизвестных лучей не являлись преградой. Они легко проникали через книги, стекло, станиоль ... «А когда рука ученого оказалась на пути неизвестных лучей, он увидел на экране силуэт ее костей! Фантастично и жутковато! Но это только минута, ибо следующим шагом Рентгена был шаг к шкафу, где лежали фотопластинки: надо увиденное закрепить на снимке. Так начался новый ночной эксперимент. Ученый обнаруживает, что лучи засвечивают пластинку, что они не расходятся сферически вокруг трубки, а имеют определенное направление...» [1].

Утром обессиленный Рентген ушел домой, чтобы немного передохнуть, а потом вновь начать работать с неизвестными лучами.

Следующие пятьдесят дней и ночей были принесены ученым на алтарь небывалого по темпам и глубине скрупулезного исследования. Были забыты на это время семья, здоровье, ученики и студенты (автор практически никого не посвящал в свою работу до тех пор, пока не разобрался во всем сам). Первым человеком, кому Рентген продемонстрировал свое открытие, была его жена Берта. Именно снимок ее кисти, с обрубальным

кольцом на пальце, был приложен к статье Рентгена «О новом роде лучей», которую он 28 декабря 1895 г. направил председателю Физико-медицинского общества университета. Статья была выпущена в виде отдельной брошюры, и Рентген разослал ее ведущим физикам Европы [1].

А 20 января 1896 г. американские врачи с помощью лучей Рентгена уже впервые увидели перелом руки человека. С тех пор открытие немецкого физика навсегда вошло в арсенал медицины. Росла и слава Рентгена, хотя ученый относился к ней с полным равнодушием. Он не стал брать патент на свое открытие, отказался от почестей, высокооплачиваемой должности члена Академии наук, от кафедры физики в Берлинском университете, от дворянского звания. Вдобавок ко всему он умудрился восстановить против себя самого кайзера Германии Вильгельма II.

Только одну награду принял он с радостью и волнением. Это была Нобелевская премия по физике — В.К. Рентген стал в 1901 г. первым в истории Нобелевским лауреатом.

О своем открытии и о проведенном изучении X-лучей Рентген сообщил в трех небольших статьях «О новом роде лучей», опубликованных в 1895-1897 гг. В статьях излагались и анализировались итоги тщательно и всесторонне проведенных опытов с новыми лучами, позволивших Рентгену установить основные их свойства. Характерно, что на протяжении более десяти лет, прошедших со времени написания статей Рентгеном, несмотря на проводившиеся интенсивные исследования X-лучей, ничего существенно нового внесено в описание свойств и природы лучей, которые были даны самим ученым, не было. Ниже приведены выдержки из первых двух статей Рентгена.

Первое сообщение 28 декабря 1895 г.

«1. Если пропускать разряд ... через трубку ... , то наблюдаются следующее явление. Кусок бумаги, покрытый платиносинеродистым барием, при приближении к трубке, закрытой достаточно плотно прилегающим к ней чехлом из тонкого черного картона, при каждом разряде вспыхивает ярким светом: начинает флюоресцировать ...

2. По поводу этого явления проще всего предположить, что черный картон, непрозрачный ни для видимых и ультрафиолетовых лучей Солнца, ни для лучей электрической дуги, пронизывается каким-то агентом, вызывающим энергичную флюоресценцию. В таком случае нужно прежде всего исследовать, обладают ли этим свойствам и другие тела.

Легко найти, что все тела проницаемы для этого вида агента, но в различной степени. Я приведу несколько примеров. Бумага обладает большой проницаемостью, за переплетенной книгой приблизительно в 1000 страниц я еще вполне свободно различал свечение флюоресцирующего экрана; типографская краска не представляет заметного препятствия. Такова же была флюоресценция за двойной колодой игральнх карт. Одна карта, помещенная между трубкой и экраном, производит почти незаметное для глаза действие. Лист станиоля также почти незаметен. И если сложить вместе несколько листов, то на экране ясно видна их тень. Толстые куски дерева еще проницаемы. Еловые доски толщиной от двух до трех сантиметров поглощают очень мало. Алюминиевая пластинка около 15 мм толщиной сильно ослабляла, но еще не вполне уничтожала флюоресценцию. Диски из эбонита толщиной в несколько сантиметров еще пропускают X-лучи. ... Если держать между разрядной трубкой и экраном руку, то видны темные тени костей в слабых очертаниях самой руки. Вода, сероуглерод и различные другие жидкости

были исследованы в слюдяных сосудах. Они поглощают очень слабо. Я не мог найти, чтобы водород был более проницаем, чем воздух. За пластинками из меди, свинца, золота и платины, если толщина их невелика, флюоресценция еще ясно заметна. Платина толщиной в 0,2 мм еще проницаема. Серебро и медь проницаемы в более толстых слоях. Свинец толщиной 1,5 мм совершенно непрозрачен ...

3. Приведенные экспериментальные данные, а также и ряд других приводят к заключению, что проницаемость различных веществ, предполагая слои одинаковой толщины, обусловлена преимущественно плотностью ...

4. С увеличением толщины проницаемость всех тел уменьшается ...

6. Флюоресценция платиносиноеродистого бария не есть единственный результат действия X-лучей. Следует упомянуть, что флюоресцируют и другие вещества, например, известные под именем фосфоров соединения кальция, затем урановое стекло, обыкновенное стекло, известковый шпат, каменная соль и т.д.

... Фотографические пластинки чувствительны к X-лучам. Этим свойством можно пользоваться для регистрации многих явлений. ...

7. Установив проницаемость тел довольно большой толщины, я поспешил исследовать поведение X-лучей при прохождении через призму отклоняются они ею или нет. Опыты с водой и сероуглеродом в слюдяных призмах с преломляющим углом около 30° не дали никакого отклонения ... С призмами из эбонита и алюминия с преломляющим углом также в 30° и получил на фотографической пластинке снимки, на которых как будто можно заметить отклонение. Но это весьма неясно ...

10. ... С помощью фотометра Л. Вебера (лучшего у меня не было) я сравнил в атмосферном воздухе интенсивность флюоресценции моего экрана на двух расстояниях от разрядной трубки: в 100 см и 200 см. Из трех очень хорошо согласующихся друг с другом опытов я нашел, что интенсивность приблизительно обратно пропорциональна квадрату удаления от трубки ...

11. Следующее очень существенное различие в поведении катодных X-лучей заключается в том, что мне не удавалось, несмотря на все усилия, получить отклонение X-лучей магнитом даже в очень сильных магнитных полях.

12. Из специально для этой цели поставленных опытов следует вполне ясно, что ... X-лучи исходят из того места, где по данным различных исследователей катодные лучи встречаются стеклянную стенку ... Я прихожу к тому решению, что X-лучи не идентичны с катодными лучами, но возбуждаются ими в стеклянных стенках разрядной трубки.

13. Это возбуждение имеет место не только в стекле. Я мог наблюдать его в трубке, закрытой алюминиевой пластинкой толщиной в 2 мм, также и в этом металле. Другие вещества будут исследованы позднее.

14. ... Я наблюдал, а частью сфотографировал большое количество таких теневых картин, получение которых доставляет иногда совсем особого рода удовольствие. У меня есть, например, ... фотография тени костей руки, тени проволоки, намотанной на деревянную катушку, запертого в ящике набора разновесок, компаса, магнитная стрелка которого окружена со всех сторон металлом, куска металла, неоднородность которого делается заметной с помощью X-лучей и т.д.» [1].

Второе сообщение 9 марта 1896 г.

«18. Ко времени моего первого сообщения мне уже было известно, что X-лучи могут разряжать наэлектризованные тела ... Я, однако, отложил опубликование своих исследований до получения вполне безупречных результатов ...

20. ... Для возбуждения по возможности интенсивных X-лучей по моим опытам лучше всего годится платина. Я несколько недель с успехом пользуюсь разрядной трубкой следующего устройства. Катодом ее яв-

ляется вогнутое зеркало из алюминия, в центре кривизны которого под углом в 45° к оси зеркала помещается платиновая пластинка, служащая анодом» [1].

Изучение рентгеновских лучей, их свойств и методов практического применения прошло длинный и сложный путь. Как отмечают Ю.Н. Андреев и М.С. Дзюбенко [1], всю историю развития учения о рентгеновских лучах можно разделить на несколько периодов. Первый период начался с момента открытия X-лучей и продолжался несколько лет, в течение которых изучались физические свойства новых лучей. Использовались они в основном только в медицине. Одним из первых русских ученых, который занялся изучением рентгеновских лучей, был изобретатель радио А.С. Попов. Он сконструировал трубку нового образца, давшую ему возможность глубже изучить свойства открытых лучей.

Почти одновременно с А.С. Поповым рентгеновские лучи изучали П.Н. Лебедев, Б.Б. Голицин и другие ученые. Профессор университета П.Н. Лебедев решил применить рентгеновские лучи не только для медицинских целей, но и для изучения строения кристаллов. В этой области применения рентгеновских лучей П.Н. Лебедев открыл явления, называемые дифракцией (1910). При осуществлении этой работы П.Н. Лебедев изобрел и сконструировал рентгеновскую трубку с раскаленным катодом. Аналогичные трубки были изготовлены Кулиджем в Англии в 1913 г.

Здесь мы ненадолго отвлечемся от медицины и вспомним о том, что спектры получаемого в трубках тормозного рентгеновского излучения были непрерывными, но с одной характерной особенностью: в них обнаруживалась коротковолновая граница — минимальная длина волны, соответствующая полному превращению энергии, приобретенной бомбардирующим анод электроном в электрическом поле, в энергию кванта рентгеновского излучения. И сегодня в истории физики повсеместно известно о том, что этот факт явился одним из серьезных подтверждений квантовой (корпускулярной) природы электромагнитного излучения, и в свете широко развернутой в начале XX века дискуссии в физике по проблеме корпускулярно-волнового дуализма излучения обнаружение коротковолновой границы рентгеновского спектра было весьма значимо.

Следует сказать несколько слов и о характеристическом рентгеновском излучении — по его линейчатому спектру, например, физик Мозли смог определить заряд ядра излучающего тяжелого атома, установить закономерность изменения спектров в зависимости от этого заряда.

Второй период изучения рентгеновских лучей начался накануне первой мировой войны. К этому времени уже была изучена дифракция рентгеновских лучей, и было доказано, что они обладают также свойствами видимого излучения (интерференция и дифракция). В эти годы появились усовершенствованные трубки с раскаленным катодом, которые позже называли электронными. Электронные трубки получили свое название от того, что ток в них осуществлялся потоком электронов — существенной их деталью являлся раскаленный катод, служащий источником электронов (термоэлектронная эмиссия).

Одновременно с этим появились специальные так называемые конденсаторные установки, позволяющие использовать гораздо более высокое напряжение в рентгеновской трубке. Было установлено, что приложение повышенного напряжения к трубкам приводит к получению рентгеновских лучей с повышенной способностью проникновения через различные вещества.

В дело совершенствования рентгеновской аппаратуры ценный вклад внесли теоретические работы русских ученых Ю.В. Вульфа и Н.Е. Успенского. Одновременно русский инженер В.А. Витка осуществил схему значительного повышения напряжения при подводе электрического тока в рентгеновской трубке. Эта схема в настоящее время известна как схема Витка.

После революции 1917 г. получили развитие сначала медицинская рентгенология, а затем и техническая, в частности, рентгеновские лучи были применены для изучения строения вещества. Знаменитый русский ученый Е.К. Федоров в конце позапрошлого и в начале прошлого столетия разработал математическую теорию строения кристаллов. Рентгенографическое изучение кристаллов подтвердило теорию Е.К. Федорова.

В 1920 г. в Москве на съезде металлургов А.Ф. Иоффе и Н.Е. Успенский поставили вопрос о возможности широкого практического использования рентгеновских лучей в металлургии и станкостроении.

Однако, наибольшего развития достигло использование рентгеновских лучей в медицине — как с целью диагностики, так и с целью воздействия на локализованный патологический процесс — рентгенотерапии.

В конце 40-х — 50-х гг. XX века для производства снимков органов человеческого тела, обладающих некоторой подвижностью (сердце, легкие и др.), способностью менять форму и величину, начали применять метод импульсной рентгенографии. Как известно, при обычной методике снимков подвижных органов контуры и рисунок их получались недостаточно четкими, так как приходилось делать довольно длительную экспозицию (выдержка, во время которой делают снимок), и за это время происходило изменение величины и формы органа (например, сердца). При применении импульсного рентгенографического метода экспозиция была весьма незначительной и исчислялась долями секунды. Орган не успевал изменить свою форму и величину, и поэтому снимок получался с четкими контурами и рисунком. Этот метод открывал большие возможности в медицине для изучения нормальных функций и патологических изменений в подвижных органах, а также дал возможность более точно измерять величину сокращения сердца и т.д. [2]

При импульсной рентгенографии получался четкий рисунок со многими деталями, обычно не фиксируемыми на простых снимках.

Большое распространение и возможности приобрел введенный в медицину метод флюорографии — он заключался в том, что фотографирование светящихся изображений с рентгеновского экрана производилось на фотопластинки маленького размера. Этим достигались фиксация данных, получаемых при рентгеновском просвечивании, и возможность более объективного анализа полученных данных, особенно при сравнении в динамике, в отличие от субъективной оценки врача, производящего рентгеноскопию. [3, 4]

Кроме того, метод флюорографии требовал меньшей затраты времени на каждого больного, в результате чего стало возможным производить массовые обследования населения в целях раннего выявления заболеваний.

Мысль о фотографировании изображений, получаемых на экране, возникла вскоре после открытия рентгеновских лучей, но практически это тогда не было осуществлено из-за несовершенной маломощной аппаратуры. Советские специалисты Я.Л. Шик, К.В. Помельцев, Н.Ф. Заркевич, В.Ф. Куприянов и др. уже в 1938-1941 гг. добились производства фотографических снимков и изображений [4].

Обязательным техническим условием для флюорографии является максимальная яркость свечения изображений на экране и большая светочувствительность фотоэмульсии. Ранее применявшиеся рентгеновские экраны покрывались слоем солей бария, калия и т.д. и давали недостаточно яркие изображения более получались на цинк-кадмий-сульфатных экранах.

И, наконец, следует обязательно отметить, что уже в 1917-1921 гг. в медицине возникла идея о послойном рентгенологическом исследовании — этот метод был основан на том, что все элементы какого-либо слоя объекта дают на рентгенограмме четкое изображение, а элементы слоев, расположенных позади или впереди этого слоя (при вертикальном положении тела), не ото-

бражаются на ней. Принцип получения снимка исследуемого слоя основан на перемещении фокуса рентгеновской трубки, объекта и пленки с таким расчетом, чтобы один из этих элементов был неподвижен, а два других в это время синхронно перемещались. При обычных же методах рентгенологического исследования они остаются неподвижными.

Вопрос о послойном рентгенологическом исследовании был выдвинут еще в 1917-1921 гг., но практическое применение томографии относится к концу 1930-х годов. В Советском Союзе первый томограф был сконструирован в 1935 г. В.И. Феоктистовым; в последующие годы рядом авторов (Р.Я. Гасуль, С.П. Яншек и др.) были предложены другие конструкции томографов. При томографии имеет значение так называемое размазывание мешающих теней, толщина исследуемого слоя, «шаг томографирования» и т.д. (Мешающими тенями называли получаемые на томограмме размазанные тени от участков, расположенных вне исследуемого слоя). Было установлено, что чем больше величина размазывания, тем больше томографический эффект. Толщина томографического слоя является условным понятием, «образом» объекта, имеющим длину и ширину и практически на томограмме получается не срез, а тонкий слой, имеющий небольшую толщину. Имелось несколько предложений, что считать за толщину слоя (томографического); например, Е.Л. Кевеш обозначал его как слой такой толщины, при которой тени всех элементов его при движении томографа перемещались бы не более чем на 0,2 мм.

Для производства послойного рентгенологического исследования имелись различные конструкции томографов, например, томограф системы С.П. Яншека. Указанный томограф имел неподвижный каркас, на котором помещалась поворотная площадка для исследуемого человека, которая могла поворачиваться в ту или иную сторону на 15° от среднего положения. К указанной площадке была прикреплена рама, имевшая упорную доску. Исследуемый человек плотно прижимался к упорной доске. С вышеописанной рамой одновременно была связана тягой другая рама для кассеты или просвечивающего экрана. Вторая рама вместе с кассетой совершала также движения, синхронные движениям площадки. Поворотная площадка, на которой стоял человек, а также рама с кассетой при производстве снимка совершали вращательное движение в горизонтальной плоскости на угол 30° , каждая вокруг своей оси. При этом одновременно с движением томографа синхронно включалось и выключалось питание рентгеновской трубки. В томографе С.П. Яншека положение упорной доски и исследуемого объекта относительно оси вращения площадки отмечается на шкале и указывает на глубину исследуемого слоя. Рекомендовалось делать снимки с толщиной исследуемого слоя 2 см при шаге томографирования 5 см. При томографировании больной плотно прижимался к упорной доске, после чего делали снимки нескольких слоев. Перед этим больному измеряли передне-задний диаметр грудной клетки [4, 5, 6].

Теперь скажем несколько слов о рентгенокимографии. Рентгенокимография является одним из методов рентгенологического исследования. Она представляет собой метод графической регистрации колебательных движений того или иного органа при помощи рентгеновских лучей. Рентгенокимография сердца регистрирует колебательные движения сосудов сердца в момент его работы.

Рентгенокимография дыхания регистрирует колебательные движения грудной клетки в целом и различных ее отделов, представляя большую ценность при изучении механизма дыхательных движений (главным образом движения диафрагмы, ребер).

Впервые метод рентгенокимографии был предложен для исследования сердца, сосудов и диафрагмы в 1911 г. (В. Сobot), снимки производились с помощью однощелевого кимографа. Однако тогда этот метод не получил распространения. В 1928 г. был предложен многоцеле-

вой рентгенокимограф, широко применяемый впоследствии.

Многощелевой рентгенокимограф представлял собой решетку, состоящую из 23 свинцовых пластин, каждая высотой 12 мм. Между свинцовыми пластинками имелись 22 щели. Ширина каждой щели 1 мм. Кассета и решетка были укреплены в раме с таким расчетом, чтобы могла двигаться кассета или решетка, что производилось с помощью специального поршня, соединенного массивным тормозом, расположенным в нижнем отделе решетки. Кимограф был соединен с рентгеновским аппаратом таким образом, что в момент пуска кимографа автоматически включалось и выключалось высокое напряжение, подающееся на аппарат. Этот метод дал возможность выявлять нарушения ритма и глубины сокращений сердца и отдельных его участков, позволял распознавать увеличение границ сердца, давал представление о дыхательном ритме, амплитуде дыхательных колебаний и о ряде других важных физиологических показателей.

Описанные выше идеи рентгеновской томографии получили свое дальнейшее развитие в 70-е годы XX столетия, с изобретением и внедрением в практику мощных компьютеров, способных быстро решать системы из огромного числа уравнений — об этом подробно написано в статье Е.В. Шевченко и А.В. Коржуева «Исторические сюжеты, связанные с возникновением и развитием медицинской томографии» [7]. Представленный в статье исторический ракурс, как мы надеемся, позволил проиллюстрировать многие историко-методологические закономерности и сюже-

ты, например, связанные с ролью случайного открытия в естествознании, непрогнозируемостью заранее всех его последствий — как для одной, отдельно взятой отрасли науки, в рамках которой это открытие было осуществлено, так и для других отраслей (описанное нами явление является ярким примером прикладной междисциплинарности знания) с достаточно большим временным интервалом между моментом обнаружения неизвестного ранее феномена и выявлением его природы. Иногда такой же значительный временной интервал проходит между естественнонаучным открытием и нахождением сферы его практического применения — в этом смысле рентгеновское излучение — яркий контр-пример: его применение в медицине стало очевидным спустя несколько недель после обнаружения, к настоящему моменту получило качественное развитие, и идея рентгеновской компьютерной томографии стала прародительницей более современных её видов — например, магниторезонансной томографии.

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: 25.11.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Ю.Н., Дзюбенко М.С. Физика в современной медицине. — М.: Медгиз, 1953. — 140 с.
2. Аркусский Ю.Н. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. — М.: Медгиз, 1948. — С. 40-67.
3. Зодиев В.В. Флюорография как метод выявления сердечно-сосудистых заболеваний при групповых исследованиях. — М.: Медгиз, 1950. — 70 с.
4. Помельцев К.В. Флюорография грудной клетки. — М.: Медгиз, 1948. — 48 с.

5. Попов М.Ф., Лихтштейн Е.А. Импульсный метод рентгенологии. Докл. АН СССР, новая серия. — М., 1949. — Т. 3. — С. 35-38.
6. Фанарджян В.А. Руководство по рентгенодиагностике. — М.: 1947. — 80 с.
7. Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Исторические сюжеты, связанные с возникновением и развитием медицинской томографии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. — №4. — С. 125-127.

REFERENCES

1. Andreev Yu.N., Dzyubenko M.S. Physics in a modern medicine. — Moscow: Medgiz, 1953. — 140 p. (in Russian)
2. Arkusskiy Yu.N. X-ray diagnostics of heart and vessel's pathology. — Moscow: Medgiz, 1950. — P. 40-67. (in Russian)
3. Zodiev V.V. Fluorography as a method of heart and vessel diagnostics in multipersonal researches. — Moscow: Medgiz, 1950. — 70 p. (in Russian)
4. Pomeletsev K.V. Fluorography of breast. — Moscow: Medgiz, 1948. — 48 p. (in Russian)

5. Popov M.F., Lihtishtein E.A. Pulsive method in roentgenology // Academy of Science in URSS, new series. — Moscow, 1949. — Vol. 3. — P. 35-38. (in Russian)
6. Fanardjyan V.A. Practice in roentgenodiagnosics. — Moscow, 1947. — 80 p. (in Russian)
7. Shevchenko E.V., Korzhuev A.V. Historic aspects related with an appearance and development medical tomography // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). — 2014. — N4. — P. 125-127. (in Russian)

Информация об авторах: Шевченко Елена Викторовна — заведующий кафедрой, д.б.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Коржуев Андрей Вячеславович — профессор кафедры, д.п.н.

About the Authors: Shevchenko Elena — Head of Department, Ph.D., DSc, professor, 664003, Irkutsk, Krassnogo Vosstania st., 1; Korzhuev Andrew V. — Professor, Ph.D., DSc.

ЮБИЛЕИ

УДК 616 (092)

ШЕВЧЕНКО ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА
(к 65-летию со дня рождения)

SHEVCHENKO ELENA VIKTOROVNA
(the 65th anniversary of his birth)



Елена Викторовна Шевченко, родилась 14 января 1950 г. в г. Черемхово Иркутской области, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, Заслуженный работник Высшей школы Российской Федерации.

В 1971 г. окончила отделение радиофизики физического факультета Иркутского государственного университета. С 1975 г. работает на кафедре физики Иркутского государственного медицинского института. В 1982 г. направлена в целевую аспирантуру на кафедру биофизики 2-го Московского государственного медицинского института. Диссертационная работа «Электрические эффекты при хемотропном фазовом переходе в бислоиных липидных мембранах из синтетических фосфатидных кислот» (научный руководитель — профессор В.Ф. Антонов), представленная на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, защищена в 1986 году в диссертационном совете биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

После возвращения из аспирантуры в 1985 г. работает на кафедре физики Иркутского государственного медицинского института вначале ассистентом, затем старшим преподавателем. В 1986 г. ее назначают заместителем декана педиатрического факультета. С 1990 по 1993 г. обучалась в целевой докторантуре на кафедре медицинской и биологической физики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Докторская диссертация «Поры и стабильность бислоиных липидных мембран в области фазового перехода гель — жид-

кий кристалл», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, защищена в 1993 году в диссертационном совете биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (научный консультант — профессор В.Ф. Антонов).

В 1993 г. Елена Викторовна возвратилась в г. Иркутск, где ей предложили должность заведующей кафедрой медицинской и биологической физики Иркутского государственного медицинского института. В 1995 г. присвоено ученое звание профессора. В 1999 г. избирается деканом педиатрического факультета и в этой должности трудится до настоящего времени, пользуясь заслуженным авторитетом и любовью студентов. Руководила практикой студентов в Монголии и Индии. В 2014 г. приняла участие в работе конференции по созданию Ассоциации медицинских вузов Китая и России. Много внимания уделяет воспитательной работе со студентами: участвует в подготовке олимпиад по предметам, студенческих и школьных научных конференций, тематических вечеров, концертных программ, сотрудничает с научной библиотекой, часто посещает общежитие №2, где живут студенты педиатрического факультета.

Ею опубликовано более 200 работ, в том числе 3 монографии. Основные научные направления — «Наукоемкие технологии» и «Физический компонент Высшего медицинского образования». Активно участвует в научных конференциях, готовит кадры высшей квалификации для медицинских и образовательных организаций. Превосходная научная компетентность и авторитет в области исследований подтверждается значимыми наукометрическими индексами, отраженными в научных базах данных.

Труд Елены Викторовны неоднократно отмечался государственными и общественными наградами и высокими почетными званиями. В 1996 г. избрана членом-корреспондентом Российской академии естественных наук, в 2001 г. — действительным членом этой академии. В 1998 г. избрана членом-корреспондентом Международной академии наук педагогического образования. В 1998 г. награждена серебряной медалью им. И.П. Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения», в 2000 г. — почетным знаком им. В.Н. Татищева «За пользу Отечеству» (обе награды Российской академии Естественных наук). В 2007 году присвоено звание «Заслуженный работник Высшей школы Российской Федерации». В 2011 г. награждена юбилейной медалью в честь 350-летия г. Иркутска.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», администрация, Учёный совет Иркутского государственного медицинского университета, Учёный совет педиатрического факультета, коллеги и многочисленные ученики поздравляют Елену Викторовну с юбилеем и сердечно желают многих лет творческой и плодотворной жизни, личного счастья, новых профессиональных достижений на благо медицинского образования!

ЛЕВ МИХАЙЛОВИЧ ЯНОВСКИЙ
(к 75-летию со дня рождения)

LEV M. YANOVSKY
(to the 75-anniversary since birthday)



3 января 2015 года исполнилось 75 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета Льва Михайловича Яновского.

Лев Михайлович родился в Иркутске в семье авиастроителей. В 1963 году после окончания стоматологического факультета Иркутского государственного медицинского института был направлен на работу врачом стоматологом в г. Черногорск Хакаской автономной области Красноярского края, где работал хирургом-стоматологом и главным врачом станции скорой медицинской помощи. В то же время исполнял обязанности начальника штаба медицинской службы гражданской обороны города, был избран секретарем комитета комсомола Черногорской городской объединенной больницы и внештатным секретарем горкома комсомола. В период обучения в институте также занимался общественной работой — был комсоргом студенческой группы.

В период работы в Красноярском крае прошел курс усовершенствования по своей специальности в Тбилиском ГИДУВе и затем еще ряд усовершенствований на центральных базах.

В 1966 году Л.М. Яновский был принят на работу в Иркутскую областную стоматологическую поликлинику. Здесь он проработал 10 лет. Работа была очень интересной: прием больных велся в поликлинике на хирургическом и терапевтическом приеме попеременно, также осуществлялись командировки в районы области с консультативной и лечебной целью. Работа в областной стоматологической поликлинике рядом с опытными коллегами дала возможность приобрести

богатый врачебный опыт. В этот период времени, в 1972 году Л.М. Яновский был принят по конкурсу в заочную аспирантуру в научно-поликлинический отдел (руководитель проф. Г.М. Иващенко) Центрального научно-исследовательского института стоматологии Минздрава СССР. В 1983 году была защищена вновь кандидатская диссертация с главой, посвященной профилактическим антикариозным мероприятиям среди детей в зоне Байкало-Амурской магистрали. Обе диссертации были защищены в Диссертационных советах Центрального научно-исследовательского института стоматологии.

Своими учителями Л.М. Яновский считает доцента Василия Михайловича Мещенко, профессоров Александра Ильича Перельмана, Игоря Сергеевича Ломоносова, академиков Константина Рафаиловича Седова, Михаила Федосовича Савченкова, практических врачей Михаила Матвеевича Константинова, Ольгу Михайловну Сосну, Ирину Георгиевну Рафиенко.

В 1976 году в Иркутске открывается городская детская стоматологическая поликлиника и Л.М. Яновского приглашают на работу хирургом стоматологом. В дальнейшем, в 1978 году в ИГМИ организуется новая кафедра — кафедра стоматологии детского возраста и ее первый заведующий — доцент Киселев Владимир Алексеевич приглашает его на работу ассистентом. С этого времени вся чаяния и заботы у Л.М. Яновского связаны с кафедрой и институтом.

Основное направление научной деятельности Л.М. Яновского — это выяснение влияния различных по геохимическому составу природно-территориальных комплексов на частоту встречаемости кариозной болезни и других стоматологических заболеваний у населения Прибайкалья. Он одним из первых в нашей стране занялся изучением эпидемиологии стоматологических заболеваний.

Эта тема находится в русле исследований по основной проблеме ЦНИИ стоматологии — изучение распространения стоматологических заболеваний у населения СССР.

В дальнейшем Л.М. Яновским была продолжена разработка избранной им проблемы и в 2003 году была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клинико-гигиенический анализ распространения неинфекционной патологии в Прибайкалье в зависимости от природных условий (на примере стоматологических заболеваний)».

Одним из результатов эпидемиологических исследований Л.М. Яновского является открытие очагов эндемического флюороза на территории Иркутской области и описание клиники этой патологии. Выявлены закономерности пространственного (территориального) распределения показателей распространенности и интенсивности основных видов стоматологической патологии. Выявлены закономерности распределения фторидов в питьевых водах, а также и других факторов, влияющих на формирование показателей распространения стоматологических заболеваний, таких как жесткость питьевых вод, ее минерализация и т.д. Определено, что основным источником поступления в организм химических элементов является вода.

На базе выявленных закономерностей распространения кариеса зубов и другой стоматологической патологии были организованы в поселках БАМа профилактические антикариозные мероприятия среди детей. Позже были проведены также профилактические

ские мероприятия в присаянских селах Заларинского района Иркутской области с помощью разработанного Л.М. Яновским с соавторами профилактического препарата на базе хлоридно-натриевой сероводородной Нукутской минеральной воды.

Л.М. Яновский является автором и соавтором более 150 научных публикаций, четырех монографий, выпущенных в издательстве «Наука». Это:

— «Изменчивость природных явлений во времени» (1982 г.)

— «Прогнозы развития природных явлений» (1982 г.)

— «Приемы прогнозирования экологических систем» (1985 г.)

— «Прогнозирование экологических процессов» (1986 г.).

Л.М. Яновский имеет три патента на изобретение и

одно авторское свидетельство, а также ряд методических пособий.

Л.М. Яновский является членом Центральной аттестационной комиссии по стоматологии в Сибирском федеральном округе, на кафедре ведет научный студенческий кружок. Имеет правительственную награду — медаль «За строительство Байкало-Амурской магистрали», Ветеран труда.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», областной медицинской газеты «Медик», ректорат, деканат и коллектив стоматологического факультета, сотрудники кафедры стоматологии детского возраста, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Льва Михайловича с 75-летием со дня рождения, желают ему здоровья, счастья, больших успехов в научной, учебно-методической работе и семейного благополучия.

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: **В.В. Никифорова**.
Ответственный за выпуск: **д.м.н. А.Н. Калягин**.

Подписано в печать 15.01.2015
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 Типография «Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: (3952) 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**