

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

8

декабрь

2014



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 8

декабрь

2014

ТОМ 131

Редакционная коллегия:

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

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

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
8 номеров в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2014 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 2014 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции (оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

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

E-mail: sibmedjur@mail.ru

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	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» публикуются
в «Реферативном журнале ВИНИТИ РАН» (серия «Медицина»);
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»
www.elibrary.ru
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета
www.ismu.irkutsk.ru, www.mir.ismu.baikal.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 3)	5
Белобородов В.А., Пинский С.Б., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 2). Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка	10
Имаева А.К., Мустафин Т.И., Шарифгалиев И.А. Острый деструктивный панкреатит	14
Ермина Е.Р., Бабушкина Н.П., Кучер А.Н. Особенности репродуктивного здоровья населения Республики Бурятия	21
Быков Ю.Н., Левина Г.Ю., Борисов А.С. Нейропатическая боль при заболеваниях периферической нервной системы	26
Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1)	30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Кенсовская И.М. Роль разных пулов фибробластов в заживлении кожной раны при гиперпролактинемии	34
Карасев В.Е., Долгих В.Т. Хирургическое лечение доброкачественных новообразований молочных желёз у пациенток репродуктивного возраста	37
Кушнарченко Н.Н., Губанова М.В. Клиническое значение мочевой кислоты, С-реактивного белка в развитии гипертрофии левого желудочка у мужчин с подагрой	41
Кенсовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Сохранность клеточной популяции в дерме. Необходимые условия формирования нормотрофического рубца кожи	44
Колесников С.И., Макарова Н.Г. Нарушения тиреоидного статуса, процессов липопероксидации и структуры гепатоцитов при экспериментальном гипотиреозе	47
Дэлгэрмаа Э., Миеэгомбо А., Чойжамц Г. Результаты изучения фармакологической активности препарата «Шингун-5» при олигомицин-индуцированной экспериментальной модели «ингибирование потока протонов» на животных	50
Насонова М.В., Ходыревская Ю.И., Бураго А.Ю., Доронина Н.В., Ежов В.А., Кудрявцева Ю.А. Противовоспалительные биодеградируемые мембраны для профилактики образования послеоперационных спаек	54
Леонова С.Н., Усольцев И.В. Новый способ определения наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости при вальгусном отклонении I пальца стопы	59
Загайнов А.С., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Голодников М.А., Горбанёва О.А. Непосредственные результаты применения расширенной лимфодиссекции при распространённом раке желудка	64
Кирицина И.А., Габдрафикова Ю.С. Характеристика полиморбидных состояний и оценка полипрагмазии у женщин в гериатрической практике	67
Белинская Е.И., Свистунов В.В. Клинико-морфологическая характеристика псевдомембранозного колита по материалам аутопсий	70

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Половиткина А.В. Оценка перспектив реализации проекта по организации медицинских мобильных комплексов на территории Иркутской области	75
---	----

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Липин А.П., Игнатъева Л.П. Особенности химического состава питьевой воды города Тюмени	79
Спасич Т.А., Лемешевская Е.П., Тармаева И.Ю. Гигиеническая оценка региональных различий макро- и микроэлементного состава коровьего молока	83
Эрдэнэцогт Э., Тармаева И.Ю., Решетник Л.А., Батжаргал Ж., Голубкина Н.А. Обеспеченность селеном жителей Монголии	85
Амгалан Г., Погорелова И.Г., Купул Ж. Гигиеническая оценка факторов образовательной среды в школах Монголии	88
Тармаева И.Ю., Эрдэнэцогт Э., Лемешевская Е.П., Решетник Л.А., Энхжаргал Ц. Оценка степени дефицита селена у детей Монголии	91
Болормаа Н., Игнатъева Л.П., Содгэрэл Б. Характеристика сочетания избыточной массы тела, ожирения и артериальной гипертензии у населения Монголии	94
Савватеева В.Г., Ветрова Н.С. Характеристика течения цитомегаловирусной инфекции у новорожденных с учетом вiremии	98
Жаргал Б., Хишигсүрэн З. Результаты исследования факторов риска и клинических признаков соматоформных расстройств	100

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Зыкова И.Д., Ефремов А.А., Бугаенко Э.В. Бактерицидная активность спиртовых экстрактов <i>Artemisia glauca</i> и <i>Artemisia sieversiana</i> , произрастающих в Сибирском регионе	105
--	-----

Баяндина И.И., Загурская Ю.В. Взаимосвязь вторичного метаболизма и химических элементов в лекарственных растениях107
Кохан С.Т., Патеев А.В. Исследование растительных адаптогенных средств при экспериментальной стафилококковой пневмонии111

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Неделько Н.Ф., Зимина Л.А., Хайрулин Е.Г. Некоторые аспекты судебно-медицинской диагностики отравлений этанолом и другими ядовитыми веществами при установлении причины смерти новорожденных114
Балязина Е.В. Артерио-венозная мальформация с манифестным клиническим проявлением невралгией тройничного нерва118
Окладников В.И. Психодиагностика и психокоррекция в лечении нейросоматических расстройств120
Зедгендзе И.В. Лечебно-эвакуационная помощь при переломах костей голени122

ЛЕКЦИИ

Майборода А.А. Генетический полиморфизм: теория и практика125
Зобнин Ю.В., Стадлер Е.М. Острые отравления синтетическими каннабиноидами («Спайсами») 130

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Мирон Акимович Лясс – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского института в 1934-1938 годы(к 95-летию ИГМУ) 135
Содержание №№ 1-8, 2014138

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ПУШКАРЕВ Б.Г. – 2014
УДК: 577.3

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И МИОКАРДИАЛЬНЫЕ КОНТУРЫ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ АРИТМИЙ СЕРДЦА (СООБЩЕНИЕ 3)

Борис Георгиевич Пушкарев

(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, г. Иркутск, директор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев)

Резюме. Представлены дополнительные исследования и литературные источники, облегчающие анализ и понимание основного нейронального аритмогенного звена при острой ишемии миокарда (ОИМ). Ствол мозга рассматривается как основной коллектор афферентной импульсации от ОИМ и коронарных сосудов. Нейроны ствола гиперактивируются и служат источником реверберационных волн дрейфующих по эфферентным путям к миокарду. Они становятся источником фибрилляции желудочков. Одновременно афферентация от поражённого сердца достигает верхних этажей мозга и отражённая импульсация спускается до ствола мозга, усиливая или ослабляя гиперактивацию пула нейронов.

Ключевые слова: ствол, кора мозга, эфферентация – в аритмогенной системе.

CENTRAL AND MYOCARDIAL CONTOURS OF MECHANISMS OF FORMATION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS (REPORT 3)

B.G. Pushkariov

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

Summary. The article presents additional researches and selection of literature sources, which reveal regularity and mechanisms of central genesis of malignant arrhythmias in acute myocardial ischemia (AMI). Anti-arrhythmogenic mechanism was studied along with comparative characteristics of hearts at organ level with ligation of left coronary artery of an integral organism with deligation of both coronary arteries. In both cases biochemical indices of myocardium of heart ventricles are leveled. Brainstem was determined to be a central part of arrhythmogenic system. The heart becomes anti-arrhythmogenic in anoxic brainstem death. The sensory afferent impulsation entering the brain structures from the changed myocardial blood flow and ischemic myocardium has been considered.

Key words: arrhythmogenic system, afferent impulsation, mechanisms of anti-arrhythmogenic ischemic heart on organ and organismic levels.

Центральное нервное звено аритмогенной системы. Афферентные пути по пара- и симпатическим волокнам достигают ствола мозга и верхних этажей вегетативной нервной системы. Афферентация от барорецепторов сердца и коронарных сосудов обеспечивает центральную генерацию ритма сердца и последующее пусковое влияние. Считается, что ритм, сформированный в центральной нервной системе, кодируется в форме залпов импульсов, идущих по блуждающим нервам, и воспроизводится сердцем центральный ритм [1,5,16,17]. На стволовом уровне мозга осуществляется регуляция ряда вегетативных функций в соответствии с афферентацией, поступающей от рецептивных зон сердца, коронарных сосудов, блуждающего нерва от восходящих путей сегментарных структур, а также от вышележащих центров мозга. Первичные афферентные пути, входящие в продолговатый мозг, прерываются в ряде ядер переключения. Ретикулярная формация занимает основную массу структур продолговатого мозга, распространяющие нисходящие влияния на процессы сегментарного уровня.

Активация нейронов мозгового ствола помимо афферентации по волокнам *n. vagi*, осуществляется также через восходящие спинальные пути. Роль афферентации в активации бульбарных механизмов бесспорна [25]. Имеются основания предполагать, что структурно-функциональными единицами эффекторных процессов на уровне ретикулярной формации продолговатого мозга являются своеобразные скопления, агрегаты крупных нейронов [7,45]. Они образуют пространственную ячейку, внутри ее располагаются мелкие клетки с отростками, расположенными между дендритами. Эти ретикулярные нейроны являются конечным звеном на пути к симпатическим нейронам сегментарного уровня [25]. Далее происходит гиперактивация пула нейронов,

принимающих участие в формировании ритмической деятельности как левого, так и правого сердца. Это происходит, когда в эксперименте одновременно лигируются левая и правая коронарные артерии. При этом не возникает процесс доминирования одних нейронов над другими. Нет условий возникновения пула пейсмекеров в структурах головного мозга. Сохраняется относительный гомеостаз центров вегетативной нервной системы (ВНС) в нервной регуляции ритмической деятельности сердца на уровне верхнего этажа управляющей системы и эфферентной импульсации на сердце. Сердце сохраняет электрическое или электронно-магнитное равновесие. Так гипотетически представляется эффект антиаритмогенеза, полученный еще в середине XX столетия американским хирургом Бекком. В то время как при перевязке одной левой венечной артерии формируются условия для возникновения аритмий, фибрилляции желудочков.

Вся система полученных фактов, опубликованных в предыдущих сообщениях, и их интерпретация позволяет считать, что фибрилляция желудочков инициируется аритмогенной патологической системой, возникшей при острой очаговой ишемии миокарда левого желудочка.

В этих условиях гиперактивные пулы нейронов, сформированные афферентной импульсацией в структурах головного мозга через эфферентные пути, инициируют аритмии, фибрилляцию желудочков. Этот сюжет достоин рассмотрения по механизму доминанты А.А. Ухтомского или патологической системы Г.Н. Крыжановского по механизму детерминанты [18].

Патологическая аритмогенная система поддерживается за счет нейронной популяции, в которой нарушены тормозные механизмы. **Обязательным условием продолжительности разрядов гиперактивных нейронов является определенная совокупность нейронов, их**

критическая масса [29]. При нарушении тормозных механизмов пул нейронов превращается в генератор возбуждения [15]. В качестве одного из механизмов, поддерживающих возбуждение, является возникновение ревербераторов (автоволн) в группе нейронов (*reverbero* (лат.) – отбрасывать, отражать – энциклопедический словарь) [11,13,15,20,26,28,39]. Это самоподдерживающиеся волны в активных средах с длительной циркуляцией импульсов: в сетях нейронов или между разными структурами ЦНС, или на уровне сердца с острой ишемией миокарда левого желудочка.

Автоволновые источники (вихри) стали интенсивно изучаться всего лишь с середины 60-х годов, когда было показано, что они играют определяющую роль в возникновении аритмий высоких градаций, приводящих к внезапной коронарной смерти. Так было показано, что возникновение автоволнового хаоса приводит к фибрилляции желудочков. Ревербератор проще всего представить как случай волны, вращающейся вокруг препятствия. Иными словами, современная концепция возникновения аритмий – *re entry* – основана на закономерностях реверберации на миокардиальном уровне. В 1965 г. В.И. Кринским была обнаружена возможность размножения ревербераторов в неоднородных средах. На основании этого была создана математическая модель фибрилляции желудочков [8]. Одним из основных условий является скорость размножения ревербераторов. Если их скорость превышает скорость гибели, то число будет расти и приведет к хаотическому режиму. Система будет устойчивой при превышении скорости гибели ревербераторов над их размножением. В настоящее время волновые картины в сердце визуализированы, что позволило реально увидеть процессы зарождения, размножения и гибели автоволновых вихрей, лежащих в основе сердечных аритмий. Различают два вида циркуляции волны:

1) вокруг невозбудимых патологических областей или анатомических препятствий (ишемия или инфаркт миокарда);

2) циркуляция в отсутствии препятствий [9,10].

После всего вышесказанного полезно поставить вопрос о роли ревербераторов в возникновении ишемических фибрилляций желудочков с позиций представления об их центрогенном механизме. В условиях децентрализации или отсутствия структур головного мозга или равномерной гипоксии правого и левого сердца после лигирования левой и правой венечных артерий (эксперимент Бека), не возникают ревербераторы, приводящие к хаотическому режиму сокращения миокарда при острой его ишемии. Для понимания процесса необходим системный, междисциплинарный подход в объяснении этого феномена. Инициальным фактором возникновения аритмий являются ревербераторы, формирующиеся в ЦНС, которые подвержены дрейфу к рабочему органу – сердцу. **Патологические автоволны в подкорковых нейронах становятся инициальным фактором или пусковым механизмом фибрилляции желудочков.** Реверберация возникает в условиях отсутствия или нарушения тормозного механизма в пулах нейронов. Причем активность реверберационного процесса носит прерывистый «залповый» характер. Экстраполяция этого представления [12,26] на постулируемый нами центрогенный механизм ишемических фибрилляций желудочков подтверждается экспериментами. Необходимым предрасполагающим моментом посылы эфферентной импульсации на сердце является возникновение доминирования гиперактивных нейронов в стволе мозга. **Обязательным условием их возникновения является наличие определенной критической массы нейронов генератора. В такой нейронной популяции нарушаются тормозные механизмы, которые превращают ее в генератор возбуждения.** Поддержание возбуждения осуществляется системой ревербирующих цепочек [12,15]. Можно предположить, что в нейронах ствола мозга аффе-

рентная импульсация переключается на эфферентные симпатические нейроны, аксоны которых поступают в спинальный тракт и являются преганглионарными волокнами симпатических ганглиев, иннервирующих сердце. Одновременно в стволе мозга идет афферентация по *n.vagi* с активацией бульбарных нейронов. Все афферентные пути специфичны. А дальнейшая судьба афферентной импульсации зависит от степени гиперактивации нейронов и хаотичности посылы сигнала на сердце с возникновением фибрилляции желудочков. В пользу такой версии возникновения ишемических аритмий служат эксперименты по антиаритмогенной реакции денервированного сердца в условиях сердечно-легочного комплекса (Сообщение 1) в отсутствии верхних этажей управляющих подсистем. Аналогичный антиаритмогенный эффект получен при лигировании левой венечной артерии через 30 мин. и более с момента полной аноксии головного мозга и гибели всех структур головного мозга. Однако фибрилляция желудочков возникла, если процедура окклюзии венечной артерии проводилась ранее, чем через 20 мин. с момента перевязки магистральных сосудов шеи. Такого интервала времени достаточно для гибели супрабульбарных образований головного мозга, но недостаточно для гибели ствола мозга (по литературным данным). Существование жизнеспособного ствола мозга способствовало формированию центрального звена аритмогенной системы. Возникает желудочковая тахикардия, переходящая в фибрилляцию. Основой злокачественной аритмии является наличие множественных волновых процессов, ревербераторов, которые хаотически сталкиваются друг с другом в миокарде желудочков и иницируют микроциркуляцию возбуждения [33,34].

Эфферентный путь аритмогенной системы. Дальнейшая инициация от центров вегетативной нервной системы идет по эфферентным системам сердца. Парасимпатическая иннервация желудочков выражена слабо и оказывает свое влияние косвенно – за счет торможения симпатических эффектов. Правый блуждающий нерв иннервирует правое предсердие, снижает частоту сокращения сердца (отрицательный хронотропный эффект) путем действия на синоатриальный узел. Левый блуждающий нерв влияет на атриовентрикулярное проведение. М.Г. Удельнов и сотрудники полагают, что как замедление, так и ускорение ритма осуществляется через одни и те же парасимпатические, холинэргические эфферентные нейроны [21,24]. Однако [4] считается, что ацетилхолин вызывает только гиперполяризацию, а катехоламинами только деполяризацию мембран клеток водителя ритма.

Значительное количество работ указывают на наличие прямого влияния парасимпатической нервной системы на хроно-ино-тропные свойства и возбудимость миокарда [14].

При воздействии на парасимпатическую нервную систему изменяются электрические свойства миокарда со склонностью к фибрилляции желудочков [35,44]. Активация симпатических влияний на сердце и коронарные сосуды является одним из важных факторов развития фибрилляции желудочков при острой ишемии миокарда [6].

Деятельность желудочков контролируется преимущественно симпатическими нервами. Их раздражение вызывает ускорение ритма сердца (положительный хронотропный эффект). Эти нервы влияют на возрастание активности эктопических очагов, приводящих к аритмиям (Г. Антони, 2007).

Симпатические влияния изменяют взаимоотношения узлов автоматики сердца и могут приводить к различным аритмиям. Под влиянием раздражения некоторых симпатических путей может произойти значительное повышение возбудимости гетеротопных источников автоматики, в частности атрио-вентрикулярного узла [30]. Может возникнуть политопная экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия [31,36].

Уместно предположить, что одновременное проведение афферентной болевой импульсации по обеим симпатическим стволам и блуждающим нервам приводит к доминированию одной групп нейронов над другими в стволе мозга и супрабульбарных центрах вегетативной нервной системы. Сохраняется относительный гомеостаз в ритмической деятельности сердца на уровне верхних этажей нервной регуляции без возникновения фибрилляции желудочков.

Второй вероятный механизм отсутствия аритмогенеза, вытекающий из первого, заключается в одновременном распрстранении эфферентации как по правому, так и по левому блуждающим и симпатическим нервам. Они нивелируют патогенное влияние каждого из них на уровне сердца.

В этой ситуации в сердце поддерживаются относительное равновесие, не только структурное и энергетическое, но и что очень важно, равновесие информационных процессов от сердца к мозгу и обратно, не вызывая хаотическое сокращение миокарда.

Считается [38], что хронотропные парасимпатические влияния передаются главным образом по правому блуждающему нерву, воздействующему преимущественно на синоатриальный узел, тогда как левому блуждающему нерву приписывается преимущественное влияние на атрио-вентрикулярный узел, на скорость проведения возбуждения на гисовский пучок [37].

В волокнах Пуркиньи и миокарда желудочков не обнаруживается значительных изменений ПД (потенциала действия) и ПП (потенциала покоя) под влиянием ацетилхолина и других холиномиметиков [43], что обусловлено бедностью парасимпатической иннервации желудочков [32].

Стимуляция симпатических сердечных нервных узлов вызывает аритмогенные эффекты. Только в том случае, если афферентная ноцицептивная и эфферентная импульсации распространяются по одному из симпатических латеральных (ипсилатеральных) стволов. Стимуляция среднего мозга ведет к аритмогенезу на фоне увеличения экскреции катехоламинов, также цАМФ и уменьшения продукции цГМФ. Возбуждение симпатических нервных центров и адренергическое влияние на сердце играют ключевую роль в патогенезе нейрогенных и ишемических аритмий.

Участие коры больших полушарий в аритмогенезе при острой ишемии миокарда. Было выяснено, что ишемия миокарда сопровождается возбуждением зоны фронтальной коры, что приводит к фибрилляции сердца [3,40]. Фронтальная кора тремя путями может регулировать состояние сердца и систем кровообращения [23,40].

Первый путь – кортико-таламическая система, контролирует сенсорные каналы, т.е. «выход» информации от сердца на уровень коры. Второй путь, фронтальная кора-лимбическая система, от фронтальной коры к височной доле к ядрам амигдалы (извилины *faciculus*). Он контролирует эффекторный выход коры на ядра ствола мозга опосредованно через ядра амигдалы, которые в свою очередь связаны с гипоталамусом. Третий путь, триггерный, наиболее существенный в генезе аритмий, связывает фронтальную кору через субталамус и дорзальный гипоталамус с ядрами ствола мозга непосредственно регулирующими функцию сердца и кровообращения, т.е. кортико-стволовой путь. Данный путь регулирует уязвимость сердца к аритмогенным факторам. Этот путь отдает обширные коллатерали в ядра гипоталамуса. Из них информация передается в ствол мозга, в ядра *tractus solitarius*, моторные кардиоваскулярные ядра, *n. ambiguus*, контролирующие сердце и кровообращение [18].

В связи с нашими исследованиями и вышеописанными событиями, отдается предпочтение стволу мозга как центральному звену аритмий, фибрилляции желудочков при ОИМ как основному коллектору, восприимчивому афферентации от сердца. Гиперактивные нейроны ствола мозга получают также информацию

от вышележащих структур (коры больших полушарий, таламуса, гипоталамуса). Эта эфферентная модулирующая импульсация рассматривается как отраженная афферентация от ишемизированного сердца, полученная нейронами коры больших полушарий через ствол мозга. Вход в ствол мозга от высших центров может усилить или уменьшить симпатическую или парасимпатическую активность пула нейронов. Эфферентный путь от мозга к сердцу идет по той же стороне, по которой прошла афферентная импульсация. Такое представление подтверждается более поздними публикациями. Сформирована концепция, по которой мозг и сердце рассматривается как замкнутая система с правым и левым односторонними вегетативными нервами, состоящими из афферентных и эфферентных симпатических и парасимпатических нервов [41,42].

Существенной поддержкой центральной закономерности злокачественных аритмий являются факты возникновения фибрилляций желудочков при эмоциональном стрессе, инсульте, эпилепсии, сдавлении структур головного мозга, субарахноидальном кровоизлиянии без предыдущего инфаркта миокарда.

При этой ситуации доминирование или детерминирование возникающих гиперактивных нейронов в структурах мозга однозначно. Рассматривается при этом активация ствола мозга как основного звена, коллектора информации, поступающей с верхних этажей мозга [27].

Представленные системообразующие данные по трём сообщениям сформировали архитектуру центрального аритмогенной системы возникновения ишемических аритмий, фибрилляции желудочков.

Доказательной базой служили оригинальные экспериментальные методы по воспроизведению острой ишемии миокарда на децентрализованном, денервированном сердце. В условиях автономного функционирующего сердечно-лёгочного комплекса и аноксической смерти структур головного мозга.

Центральным звеном возникшей аритмогенной системы определен ствол мозга: 1) Как основной коллектор, воспринимающий афферентную импульсацию, в том числе ноцицептивную, от резкого снижения венозного кровотока и ишемизированного миокарда. 2) Как место возникновения гиперактивных нейронов – пейсмейкеров – генераторов патогенной эфферентной импульсации на сердце.

В нейронной популяции ствола мозга нарушаются тормозные механизмы. Формируется исходная критическая масса нейронов, обладающих свойством детерминанты – генератора патологического возбуждения. В качестве длительного поддержания возбуждения отдается предпочтение реверберирующим нейронам.

Афферентная импульсация с ишемизированного сердца достигает кору больших полушарий. Естественно, отраженная импульсация по эфферентным путям, кортико-стволовому через гипоталамус, а также через таламус, достигает ствола мозга, усиливая или ослабляя гиперактивацию пула нейронов. Усиливая, или ослабляя в конечном итоге аритмогенез. Эти влияния модифицируют основные события, возникающие на уровне ствола мозга.

Благодарен младшему научному сотруднику НЦ РВХ М.А. Новиковой за техническое обеспечение статей.

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 осуществлял разработку концепции и дизайна исследования и написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абушкевич В.Г. Анализ условий формирования центральной нервной системой ритма сердца и механизм его восприятия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Краснодар, 1996. – 40 с.
2. Антони Г. Глава 19. Функция сердца // Физиология человека. 2 том / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 2007. – С.334-641.
3. Горожан С.А. Анализ влияния сенсорной зоны коры головного мозга на развитие ишемических аритмий сердца: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 22 с.
4. Гоффман Б., Крейнфильд П. Электрофизиология сердца. – Пер с англ. – М.: Иностранная литература, 1962. – 390 с.
5. Диплом на открытие №27. Явление генерации ритма сердца центральной нервной системой человека и животных / Покровский В.М., Шейх-Заду Ю.Н., Абушкевич В.Г (Россия). Заявка №А-035. Зарегистрировано 15 августа 1995 г. Дата выдачи 14.02.1996.
6. Каверина Н.В., Даринский Н.В., Пидевич И.Н. Симпатический контроль сердца и сосудов: эффекты антиаритмических антиадреналиновых средств // Внезапная смерть: Материалы 2-го советско-американского симпозиума. – М.: Медицина, 1982. – С.287-301.
7. Косицын Н.С. Некоторые особенности внутренней организации гигантоклеточной области ретикулярной формации ствола мозга // ДАН СССР. – 1962. – Т. 145. – С.920-921.
8. Кринский В.И. Фибрилляция в возбудимых средах // Проблемы кибернетики. – 1968. – №20. – С.8-17.
9. Кринский В.И., Медвинский А.Б., Панфилов А.В. Эволюция автоволновых вихрей // Математика. Кибернетика. Знание. – 1986. – №8. – С.30.
10. Кринский В.И., Михайлов АС. Автоволны. – М.: Знание, 1984. – С.39.
11. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. – М., 1980. – С.100-104.
12. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. – М.: Медицина, 1980. – 358 с.
13. Кузнецова Г.Д., Королева В.И. Очаги стационарного возбуждения в коре большого мозга. – М.: Наука, 1978. – 165 с.
14. Лаун Б. и Вербье Р.А. Влияние парасимпатической нервной системы на стабильность электрической активности желудочков сердца // Внезапная смерть: Материалы 2-го советско-американского симпозиума. – М.: Медицина, 1982. – С.211-226.
15. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. – М.: Наука, 1972. – 256 с.
16. Патент №2014799. Способ оценки нарушения регуляции сердца при инфаркте / Покровский В.М., Абушкевич А.И., Дашковский А.И., Скубицкий В.В., Макухин В.В. (Россия). Заявка 4950846. Приоритет 22.04.91. Зарегистрировано 27 февраля 1995.
17. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Боброва М.А. и др. Развитие представлений о центральной генерации ритма сердца // Успехи физиологических наук. – 1994. – Т. 25. – С.20.
18. Пишеникова М.Г. Феномен стресса, эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – Т. 4. – С.21-37.
19. Пишеникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – Т. 4. – С.21-31.
20. Раева С.Н. Микроэлектродные исследования активности нейронов головного мозга человека. – М.: Наука, 1977. – 208 с.
21. Самонина Г.Е., Удельнов М.Г. О рефлекторной саморегуляции сердца. // Научные доклады Высшей школы. Серия биологические науки. – 1967. – №3. – С.33-36.
22. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №5. – С.332-336.
23. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М., Лелехова С.А. Роль митохондрий в реализации механизмов запрограммированной гибели клетки // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С.103-107.
24. Удельнов М.Г. Нервная регуляция сердца. – М.: МГУ, 1967. – 380 с.
25. Физиология вегетативной нервной системы. – Ленинград: Наука. Ленинградское отделение, 1981. – С.341-371.
26. Шуранова Ж.П. Исследование элементарных рабочих механизмов в коре большого мозга млекопитающих. – М.: Наука, 1977. – 200 с.
27. Davis A.M., Natelson B.H. Brain-Heart Interactions. The Neurocardiology of Arrhythmia and Sudden Cardiac Death // Texas Heart Institute Journal. – 1993. – Vol. 20. – P.158-169.
28. Bess L.M. Network model of a biological pacemaker // J. Theoret. Biol. – 1970. – Vol. 28. – P.58-90.
29. Crain S.M., Bornstein M.B. Bioelectric activity of neonatal mouse cerebral cortex during growth and differentiation in tissue culture // Science. – 1972. – Vol. 176. – P.182-184.
30. Geisbrecht J.M., Randall W.C. Area localization of shifting cardiac pacemaker during sympathetic stimulation // Am. J. Physiol. – 1971. – Vol. 220. №5. – P.1522-1527.
31. Haws C.W. Effects of bilateral and unilateral stellate stimulation on canine ventricular refractory periods at sites of overlapping innervations // Circ. Res. – 1978. – Vol. 42. №2. – P.195-198.
32. Higgins C.B., Vatner S.F., Brawnwald E. Parasympathetic control of the heart // Pharmacol. Rev. – 1973. – Vol. 25. №1. – P.119-155.
33. Janse M.J., Kleber A.G. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early of regional myocardial ischemia // Circ. Res. – 1981. – Vol. 49. – P.1069-1081.
34. Janse M.J., Van Capelle F.J.L., Morsink H., et al. Flow of injury current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms // Circ. Res. – 1980. – Vol. 47. – P.157-165.
35. Kent K.M., Smith E.R., Redwood D.R., et al. Electrical stability of acutely ischemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. – Circulation. – 1973. – №47. – P.291-298.
36. Kralios F.A., Martin L., Borgess M., Millar K. Local ventricular repolarisation changes due to sympathetic stimulation // Am. J. Physiol. – 1975. – Vol. 228. – P.1621-1628.
37. Martin P. The influence of parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction // Circ. Res. – 1977. – Vol. 41. №5. – P.593-599.
38. Rothberg C. Allgemeine Physiologie des Herzen // Handb. Norm. u. pathol. Physiol. (hrzg.v.Bethe. u.a.) – Bd. 7/1. – Berlin, 1926. – S.523-662.
39. Shibata M., Bures J. Reverberation of cortical spreading depression along closed-loop path ways in rat cerebral cortex // J. Neurophysiol. – 1972. – Vol. 35. – P.381-388.
40. Skinner J.E. Psychosocial stress and sudden cardiac death: brain mechanisms // Stress and Health Disease / Eds. R.E. Bemaish, et al. – Boston, 1985. – P.44-59.
41. Taggart P., Boyett M.R., Logantha S.J., et al. Anger, emotion and arrhythmias: from brain to heart // Front Physiol. – 2011. – Vol. 2. – P.67-74.
42. Taggart P., Critchley H., Lambiase P.D. Heart-brain interaction in cardiac arrhythmia // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P.698-708.
43. Trautwein W. Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs // Pharmacol. Rev. – 1963. – Vol. 15. №2. – P.278-332.
44. Yoon M.S., Han J., Tse W., et al. Effects of vagal stimulation, atropine, and propranolol on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles // Am. Heart J. – 1977. – №93. – P.60-65.
45. Valverde F. Reticular formation of the pons and medulla oblongate. Agoldgi study // S. Compar. Neurol. – 1961. – Vol. 116. – P.71-100.

REFERENCES

1. Abushkevich V.G. Analyzing conditions of heart rhythm formation in CNS and mechanism of its perception: Abstract of a thesis of doctor of medical sciences. – Krasnodar, 1996. – 40 p. (in Russian)
2. Antoni G. Chapter 19. Function of the heart // Human physiology. / Eds. R. Schmidt, G. Thews. – 2 vol. – Moscow: Mir,

2007. – P.334-641.

3. Gorozhanin S.A. Analysis of influence of sensory area of brain cortex on the development of ischemic arrhythmias: abstract of a thesis of candidate of medical sciences. – Moscow, 1987. – 22 c. (in Russian)

4. Hoffman B., Cranefield P. Electrophysiology of the heart. Transl. from English. – Moscow: Inostrannaya Literatura, 1962. – 390 p. (in Russian)

5. Diploma of invention N 27. Phenomenon of heart rhythm generation in central nervous system of humans and animals / Pokrovskiy V.M., Sheikh-Zadu Yu.N., Abushkevich V.G. (Russia). Application N A-035. Registered August 15, 1995. Date of issue 14.02.1996. (in Russian)

6. Kaverina N.V., Darinskiy N.V., Pidevich I.N. (USSR) Sympathetic control of heart and vessels: effects of anti-arrhythmic anti-angina preparations // Proceedings of 2nd USSR-USA symposium on sudden death. – Moscow: Meditsina, 1982. – P.287-301. (in Russian)

7. Kositsin N.S. Some peculiarities of inner organization of gigantocellular area of brain stem reticular formation // DAS SSSR, 1962. – Vol. 145. – P.920-921. (in Russian)

8. Krinskiy V.I. Fibrillation in excitable structures // Problemi kibernetiki. – 1968. – №20. – P.8-17. (in Russian)

9. Krinskiy V.I., Medvinskiy A.B., Panfilev A.V. Evolution of autowave vortexes / Matematika. Kibernetika, Znaniye. – 1986. – №8. – P.30.

10. Krinskiy V.I., Mikhaylov A.S. Autowaves. – Moscow: Znaniye, 1984. – P.39. (in Russian)

11. Krizhanovskiy G.N. Determinant structures in nervous system pathology. – Moscow, 1980. – P.100-104. (in Russian)

12. Krizhanovskiy G.N. Determinant structures in nervous system pathology. – Moscow: Meditsina, 1980. – 358 p. (in Russian)

13. Kuznetsova G.D., Koroliyova V.I. Centers of stationary stimulation in cerebrum cortex. – Moscow: Nauka, 1978. – 165 p. (in Russian)

14. Lown B., Verrier R.L. (USA) Parasympathetic neural effects on ventricular electrical stability // Proceedings of 2nd USSR-USA symposium on sudden death. – Moscow: Meditsina, 1982. – P.211-226. (in Russian)

15. Livanov M.I. Spatial organization of brain processes. – Moscow: Nauka, 1972. – 256 p. (in Russian)

16. Method of evaluation of heart regulation abnormalities at infarction Patent N 2014799 / Pokrovskiy V.M., Abushkevich V.G., Dashkovskiy A.I., Skibitskiy V.V., Makukhin V.V. (Russia). Application 4950846. Priority as of 22.04.91. Registered February 27, 1995. (in Russian)

17. Pokrovskiy V.M., Abushkevich V.G., Bobrova M.A. et al. Development of a notion about central generation of cardiac rhythm // Uspehi fiziologicheskikh nauk. – 1994. – Vol. 25. – P.20.

18. Pshennikova M.G. The notion of stress, emotional stress and its role in pathology (continuation) // Patologicheskaya fiziologia i eksperimentalnaya terapiya. – 2000. – Vol. 4. – P. 21-37. (in Russian)

19. Pshennikova M.G. The notion of stress, emotional stress and its role in pathology (continuation) // Patologicheskaya fiziologia i eksperimentalnaya terapiya. – 2000. – Vol.4. – C.21-31.

20. Rayeva S.N. Microelectrode researches of human brain neuronal activity. – Moscow: Nauka, 1977. – 208 p. (in Russian)

21. Samonina G.E., Udelnov M.G. On reflex heart self-regulation // Nauchniye dokladi Visshey shkoli. Seria Biologicheskkiye nauki. – 1967. – №3. – P.33-36. (in Russian)

22. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Yu.M. et al. Mechanisms of participation of mitochondria in development of pathological processes accompanied with ischemia and reperfusion // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2006. – №5. – P.332-336. (in Russian)

23. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Yu.M.,

Lepekhova S.A. Role of mitochondria in activity of mechanisms of programmed cellular death // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2007. – №1. – P.103-107. (in Russian)

24. Udelnov M.G. Nervous control of the heart. – Moscow: MGU, 1967. – 380 p. (in Russian)

25. Physiology of vegetative nervous system. – Leningrad: Nauka, Leningradskoye otdeleniye, 1981. – P.341-371. (in Russian)

26. Shuranova Zh.P. Study of elementary working mechanisms in cerebrum cortex of mammals. – Moscow: Nauka, 1977. – 200 p. (in Russian)

27. Davis A.M., Natelson B.H. Brain-Heart Interactions. The Neurocardiology of Arrhythmia and Sudden Cardiac Death // Texas Heart Institute Journal. – 1993. – Vol. 20. – P.158-169.

28. Bess L.M. Network model of a biological pacemaker // J. Theoret. Biol. – 1970. – Vol. 28. – P.58-90.

29. Crain S.M., Bornstein M.B. Bioelectric activity of neonatal mouse cerebral cortex during growth and differentiation in tissue culture // Science. – 1972. – Vol. 176. – P.182-184.

30. Geisbrecht J.M., Randall W.C. Area localization of shifting cardiac pacemaker during sympathetic stimulation // Am. J. Physiol. – 1971. – Vol. 220. №5. – P.1522-1527.

31. Haws C.W. Effects of bilateral and unilateral stellate stimulation on canine ventricular refractory periods at sites of overlapping innervations // Circ. Res. – 1978. – Vol. 42. №2. – P.195-198.

32. Higgins C.B., Vatner S.F., Brawnwald E. Parasympathetic control of the heart // Pharmacol. Rev. – 1973. – Vol. 25. №1. – P.119-155.

33. Janse M.J., Kleber A.G. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early of regional myocardial ischemia // Circ. Res. – 1981. – Vol. 49. – P.1069-1081.

34. Janse M.J., Van Capelle F.J.L., Morsink H., et al. Flow of injury current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms // Circ. Res. – 1980. – Vol. 47. – P.157-165.

35. Kent K.M., Smith E.R., Redwood D.R., et al. Electrical stability of acutely ischemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. – Circulation. – 1973. – №47. – P.291-298.

36. Kralios F.A., Martin L., Borgess M., Millar K. Local ventricular repolarisation changes due to sympathetic stimulation // Am. J. Physiol. – 1975. – Vol. 228. – P.1621-1628.

37. Martin P. The influence of parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction // Circ. Res. – 1977. – Vol. 41. №5. – P.593-599.

38. Rothberg C. Allgemeine Physiologie des Herzen // Handb. Norm. u. pathol. Physiol. (hrzg.v.Bethe. u.a.) – Bd. 7/1. – Berlin, 1926. – S.523-662.

39. Shibata M., Bures J. Reverberation of cortical spreading depression along closed-loop path ways in rat cerebral cortex // J. Neurophysiol. – 1972. – Vol. 35. – P.381-388.

40. Skinner J.E. Psychosocial stress and sudden cardiac death: brain mechanisms // Stress and Health Disease / Eds. R.E. Bemaish, et al. – Boston, 1985. – P.44-59.

41. Taggart P., Boyett M.R., Logantha S.J., et al. Anger, emotion and arrhythmias: from brain to heart // Front Physiol. – 2011. – Vol. 2. – P.67-74.

42. Taggart P., Critchley H., Lambiasi P.D. Heart-brain interaction in cardiac arrhythmia // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P.698-708.

43. Trautwein W. Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs // Pharmacol. Rev. – 1963. – Vol. 15. №2. – P.278-332.

44. Yoon M.S., Han J., Tse W., et al. Effects of vagal stimulation, atropine, and propranolol on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles // Am. Heart J. – 1977. – №93. – P.60-65.

45. Valverde F. Reticular formation of the pons and medulla oblongate. Agoldgi study // S. Compar. Neurol. – 1961. – Vol. 116. – P.71-100.

Информация об авторе:

Пушкарев Борис Георгиевич – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: Pushkarev.bg@mail.ru

Information About the Author:

Pushkariov Boris Georgiyevich – MD, PhD, DSc, professor, senior scientific worker at SCRRS SB RAMS, Bortsov Revolutsiii str., 1, Irkutsk, 664003, e-mail: Pushkarev.bg@mail.ru

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (СООБЩЕНИЕ 2)
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА**Владимир Анатольевич Белобородов¹, Семен Борисович Пинский¹,
Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии – зав. д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Описаны общие сведения о структуре вариантов выявляемых нейроэндокринных новообразований червеобразного отростка и их особенностях. Представлены сведения об основных клинических проявлениях, возможностях дооперационной и интраоперационной диагностики, вариантах выбора лечебной и хирургической тактики. Указаны основные параметры, определяющие прогноз заболевания. Представлены данные по гистологической и гистохимической верификации разных форм нейроэндокринных новообразований червеобразного отростка.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечный тракт, червеобразный отросток.

**GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS (REPORT 2)
NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE APPENDIX**B.A. Beloborodov¹, S.B. Pinsky¹, J.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. General information about structure of options of the revealed neuroendocrine new growths of a worm-shaped shoot and their features is described. Data on the main clinical manifestations, opportunities of presurgical and intraoperative diagnostics, options of a choice of medical and surgical tactics are presented. The key parameters defining the forecast of a disease are specified. Data on histologic and histochemical verification of different forms of neuroendocrine new growths of a worm-shaped processes are presented.

Key words: neuroendocrine tumors, gastrointestinal tract, appendix.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) развиваются из субэпителиальных нейроэндокринных клеток собственной пластинки и подслизистого слоя стенки червеобразного отростка (ЧО). Они составляют 50-77% от всех опухолей ЧО и выявляются в 0,3-0,9% всех аппендэктомий [9,14,25,28]. По данным программы SEER (1973-2002 гг.), они составили 4,7% от всех НЭО желудочно-кишечного тракта [17]. В последнее десятилетие отмечается тенденция к снижению частоты обнаружения и их удельного веса в структуре НЭО ЖКТ, что обусловлено уменьшением количества операций по поводу острого и хронического аппендицита, а также изменением критериев их диагностики [3]. Ежегодно новые случаи заболевания составляют 0,15 на 100000 [30].

В отечественной литературе отсутствуют статистические данные о частоте НЭО ЧО и его удельном весе в структуре НЭО ЖКТ. И до настоящего времени публикуются единичные наблюдения НЭО ЧО [1,2,4]. Это обусловлено тем, что такие опухоли выявляются преимущественно в лечебных учреждениях, оказывающих неотложную хирургическую помощь при острых заболеваниях органов брюшной полости.

В Иркутском областном онкологическом диспансере с 2005 по 2014 гг. находились под наблюдением 263 больных с НЭО различных локализаций, из них 4 (1,5%) по поводу НЭО ЧО. Все больные были ранее оперированы в других лечебных учреждениях по поводу предполагаемого острого аппендицита.

Многие аспекты своеобразной природы нейроэндокринных новообразований (НЭН) ЧО, которые подтверждаются их различным гистогенезом, смешанной морфологией и молекулярной структурой, разнообразием клинических проявлений (от бессимптомных до агрессивных), остаются до конца неизученными. Это

нашло свое отражение и в существующих классификациях. Наибольшее признание в настоящее время получила классификация ВОЗ, 2010 г. (табл. 1).

Классификация НЭО червеобразного отростка по ВОЗ
(P.Komminoth и соавт., 2010)

Таблица 1

N п/п	Наименование	Шифр
1	Нейроэндокринная опухоль – НЭО Нейроэндокринная опухоль G1 (карциноид) – НЭО G1 Нейроэндокринная опухоль G2 – НЭО G2	8240/3 8249/3
2	Нейроэндокринная карцинома – НЭК Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома – НЭК Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома – НЭК	8246/3 8013/3 8041/3
3	Смешанная нейроэндокринная карцинома – СНЭК	8244/3
4	ЕС-клеточная, серотонин-продуцирующая НЭО	8241/3
5	Бокаловидно-клеточный карциноид	8243/3
6	L-клеточный, глюкагон-подобный пептид и РР/РУУ продуцирующая НЭО	8152/1
7	Тубулярный карциноид	8245/1

С учетом гистопатологических особенностей вышеуказанные опухоли объединяют в 3 типа: НЭО, нейроэндокринные карциномы (НЭК) и смешанные нейроэндокринные карциномы (СНЭК). К НЭО относятся 3 подтипа: ЕС-клеточные, L-клеточные и тубулярный карциноид. НЭК представляют мелкоклеточные карциномы, СНЭК – бокаловидно-клеточный карциноид [13,19,23,28].

Большинство новообразований ЧО составляют ЕС-клеточные, серотонин-продуцирующие НЭО. Гистологически они не отличаются от тонкокишечных НЭО и состоят из солидных гнезд, которые формируют мономорфные светлые округлые клетки с невысокой митотической активностью. Часто виден инфильтративный рост, периневральная инвазия и распространение по лимфатическим сосудам. Клетки опухоли экспрессируют хромогранин А, синаптофизин, кератин 8-го и 19-го типов, CD56, CDX2. Значительно меньшее количество составляют L-клеточные НЭО, продуцирующие глюкагон-подобные пептиды и РР/РУУ. Их раз-

меры в среднем меньше, чем у ЕС-клеточных (2-3 мм), с трабекулярным типом роста опухолевых клеток.

Тубулярный карциноид встречается редко, обычно у молодых больных (средний возраст составляет 29 лет), продуцирует глюкагон и серотонин. Паренхима новообразования состоит из мелких разрозненных тубулярных структур, некоторые из которых содержат в просвете слизь. Из-за наличия интактной слизистой оболочки эти опухоли иногда напоминают метастаз аденокарциномы. Они обладают низкой пролиферативной активностью и в большинстве случаев отличаются доброкачественным течением.

Первичные НЭК и САНЭК ЧО встречаются крайне редко. НЭК гистологически и иммуногистохимически идентична нейроэндокринным карциномам других отделов ЖКТ. САНЭК в основном представлены бокаловидно-клеточными карциноидами, часто локализируются в подслизистом слое, продуцируют серотонин, соматостатин и карциноэмбриональный антиген. Средний возраст больных, у которых диагностируют САНЭК, составляет 52 года. НЭК преимущественно сочетается с аденокарциномами червеобразного отростка.

С учетом гистогенеза, типа клеток, гистологической структуры и особенностей клинических проявлений, неоплазмы ЧО классифицируют на два клинических подтипа: 1) классическая (типичная) карциноидная опухоль, которая в большинстве случаев имеет доброкачественные клинические проявления; 2) бокаловидно-клеточные карциноиды, слизь продуцирующие нейроэндокринные опухоли (синонимы: слизееобразующий карциноид, муцинозный карциноид). К последним относятся САНЭК [28].

Среди бокаловидно-клеточных карциноидов различают 3 группы опухолей: 1) типичные бокаловидно-клеточные карциноиды (группа А), которые состоят из высокодифференцированных бокаловидных клеток с минимальной клеточной атипией, дисплазией и структурной деформацией стенки отростка; 2) аденокарцинома из бокаловидно-клеточного карциноида (группа В), состоящая из перстневидных клеток, отличается значительной клеточной атипией, отмечаются десмоплазия и деструкция стенки отростка; 3) аденокарцинома из бокаловидно-клеточного карциноида (группа С), от низкодифференцированного до недифференцированного варианта.

Бокаловидно-клеточные карциноиды представляют своеобразную группу среди всех неоплазм ЧО. В отличие от типичных карциноидов, они встречаются значительно реже, имеют смешанный фенотип, сочетают в себе признаки железистой и нейроэндокринной дифференцировки и морфологию бокаловидных клеток кишечного типа. Однако их двунаправленная дифференцировка отличается от смешанных экзозэндокринных опухолей других локализаций. Они являются наиболее агрессивными среди всех НЭК ЧО [12]. Несмотря на агрессивное течение, они клинически проявляют себя в основном на поздней стадии заболевания.

Аденокарциноподобная морфология карциноидов из бокаловидных клеток на поздней стадии заболевания нередко создает трудности в дифференциальной диагностике с первичными аденокарциномами ЧО. Существует мнение о возможности морфологической трансформации типичных бокаловидно-клеточных карциноидов в аденокарциному, обусловленных влиянием генетических факторов [28].

НЭО ЧО в два раза чаще выявляют у женщин. По мнению многих, это обусловлено большим количеством выполняемых у женщин аппендэктомий, а также оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний и патологии желчного пузыря. В детском возрасте НЭО ЧО также преобладают у девочек [10,18].

НЭО червеобразного отростка встречаются в любом возрасте, но значительно раньше, чем при других локализациях в ЖКТ. Средний возраст больных состав-

ляет 32-43 года (с диапазоном от 6 до 80 лет). Средний возраст при бокаловидных карциноидах составляет 50-53 года (с диапазоном 29-80 лет), что моложе, чем при аденокарциноме (средний возраст 60-62 года) и старше, чем при типичных карциноидах – в среднем 29 лет [15,23,28].

В подавляющем большинстве случаев (75%) типичные карциноиды локализируются в дистальной части (на верхушке), в 15% – в средней и в 7-10% – у основания ЧО. Обычно они четко отграничены в виде серого или желтого цвета интрамуральных узлов, которые могут частично или полностью закрывать просвет ЧО. В большинстве случаев отмечается инвазия в мышечный слой, в лимфатические узлы и перинеурально. Инфильтрация брыжейки отростка наблюдается в 10-40% всех наблюдений [27]. В 80% они менее 1 см в диаметре, в 14% – 1-2 см и только в 6% – больше 2 см [11,27]. Опухолевые клетки позитивны к хромогранину А, синаптофизину, кератину 8 и 19, CD56, и негативны к кератину 7 и 20, карциноэмбриональному антигену [6,26]. САНЭК может располагаться в любой части ЧО, размеры могут варьировать от 1 до 5 см, (в среднем, 2 см). Они нередко инфильтрируют брыжейку отростка.

Тубулярный карциноид чаще возникает в области основания крипт слизистой отростка, клинически является доброкачественным. Из-за интактной слизистой оболочки опухоль часто напоминает метастаз аденокарциномы. Её паренхима состоит из мелких разрозненных тубулярных структур, некоторые из которых в просвете содержат слизь. Клетки с минимальным полиморфизмом, митозы находят с трудом. Иммуногистохимически опухолевые клетки позитивны к хромогранину А, глюкагону и серотонину и негативны к протеину S 100 [6,26].

Карциноиды из бокаловидных клеток могут располагаться в любом отделе ЧО. Как правило они возникают в подслизистом слое, размерами от 0,5 до 2,5 см в диаметре, в виде плотного образования белесоватого цвета с диффузно-концентрическим ростом без нарушения просвета отростка.

Дооперационная диагностика карциноидов ЧО остается крайне трудной. Заболевание не имеет патогномоничных симптомов, может длительное время протекать без выраженных клинических проявлений и часто имитирует острый или хронический аппендицит. Типичные карциноиды чаще выявляются случайно при гистологическом исследовании удаленного ЧО по поводу предполагаемого аппендицита, реже при операции по поводу других острых или хронических заболеваний органов брюшной полости, при диагностической лапароскопии, в ряде случаев по данным УЗИ или колоноскопии (при его локализации в проксимальной части). В.Б. Симоненко и соавт. (2008) полагают, что отсутствие выраженных общих и местных воспалительных проявлений при наличии болевого синдрома указывают на ишемию и фиброз стенки ЧО вследствие местного паракринного действия серотонина. При прогрессирующем росте опухоли могут появиться приступообразные боли в правой подвздошной области, незначительно выраженные диспептические расстройства и даже симптомы раздражения брюшины. Карциноидный синдром встречается крайне редко и почти всегда связан с метастазированием опухоли в печень или ретроперитонеально.

Интраоперационная диагностика основана преимущественно на визуальной оценке червеобразного отростка. Макроскопически типичные карциноиды представлены плотными образованиями в большинстве случаев размером менее 1 см, серовато-белого цвета, с четкими краями без капсулы, которая после формалиновой фиксации приобретает желтоватый оттенок. Подозрения на истинный характер заболевания возникают при обнаружении булавовидно-колбовидного утолщения отростка, особенно характерного при дистальном расположении опухоли.

Прогноз при большинстве НЭО червеобразного от-

ростка благоприятный и значительно лучше, чем среди всех локализаций НЭО в ЖКТ, что объясняется их анатомическим расположением, относительно ранним выявлением и удалением.

Возможность их раннего выявления (чаще случайно) и в большинстве случаев добиться полного излечения после обычной аппендэктомии, дают основание относить их к числу заболеваний с доброкачественным течением. Однако, при распространении процесса за пределы ЧО, возможность развития патологических осложнений (инвазия в окружающие ткани и метастазирование), их ранняя диагностика и выбор адекватного лечения становятся проблематичными.

Наиболее значимыми прогностическими факторами являются локализация, гистологический тип и размеры опухоли, наличие клеточной атипии, инвазии брыжейки отростка. Признаками агрессивного поведения считают диаметр опухоли более 2 см, инвазию в периаппендикулярную область, наличие метастазов.

Частота метастазирования при НЭО ЧО непосредственно связана с размерами опухоли. Несмотря на агрессивный рост, при НЭО ЧО, в отличие от их кишечных форм локализации, метастазы в лимфатических узлах и отдаленные метастазы наблюдаются значительно реже, так как в 95% их размеры составляют менее 2 см. При диаметре опухоли менее 1 см метастазы в регионарные лимфатические узлы практически не обнаруживаются. При нефункционирующих НЭО, размерами менее 2 см, ограниченных стенкой ЧО и без сосудистой инвазии, риск метастазирования в лимфатические узлы составляет около 1%. Риск метастазирования в лимфатические узлы возрастает до 21-44% при опухолях более 2 см, глубокой инвазии в брыжейку и/или ангиоинвазии [7,24]. Опухоли из бокаловидных клеток протекают более агрессивно, могут прорасти в органы таза, брюшину, сальник, метастазируют в регионарные лимфатические узлы в 27-34% случаев, а отдаленные метастазы выявляют в 8,5% всех наблюдений [11,15].

Единственным эффективным методом лечения является хирургическое удаление опухоли. Объем оперативного вмешательства определяется с учетом размеров опухоли, стадии, глубины опухолевой инвазии, наличия осложнений (перфорации). При минимальных проявлениях цитологической атипии классической карциноидной опухоли показатели пролиферативной активности (митотический индекс и Ki-67) не имеют значения для решения вопроса о способе лечения, поскольку нередко не позволяют отличить опухоль с метастатическим потенциалом от доброкачественной [7,13,14,28].

При благоприятных прогностических факторах адекватным объемом операции является стандартная аппендэктомия, которая обычно приводит к полному излечению. При неблагоприятных прогностических факторах (размеры опухоли более 2 см, наличии инвазии в брыжейку, лимфоваскулярной инвазии, метастазах в лимфатических узлах), радикальным хирургическим вмешательством считается правосторонняя гемиколэктомия с лимфаденэктомией. В 1% случаев такой объем операции выполняется при метастазах в лимфатических узлах и опухолях менее 2 см. При локализации опухоли у основания отростка и прорастании в слепую кишку прогноз считается неблагоприятным и требуется

как минимум аппендэктомия с резекцией слепой кишки для предупреждения распространения опухоли или рецидива [8,19,21,22].

При локальных бокаловидно-клеточных опухолях 1-2 стадии рекомендована стандартная аппендэктомия и наблюдение; при распространении опухоли за границы стенки отростка (III-IV стадии), гистологически подтвержденной аденокарциноме из бокаловидно-клеточной опухоли – правосторонняя гемиколэктомия с овариэктомией и химиотерапией; при внутрибрюшном распространении опухоли (IV стадии), наличии компонентов низкодифференцированной аденокарциномы – циторедуктивная хирургия в сочетании с овариэктомией и внутрибрюшной химиотерапией [28].

В связи с тем, что карциноидная опухоль чаще является случайно и, как правило, заканчивается типичной аппендэктомией, важное значение для верификации диагноза принадлежит данным послеоперационного гистологического и иммуногистохимического исследования с использованием широкого спектра общих и специфических маркеров нейроэндокринного происхождения опухоли. Несмотря на различия в клинических проявлениях, не отмечены цитологические, гистологические и иммуногистохимические отличия между кишечными и аппендикулярными НЭО.

Заслуживает внимания сообщение В.Ю. Кундина с соавт. (2013) о высокой чувствительности и специфичности скинтиграфии с использованием аналога соматостатиновых рецепторов на основе радиоактивного технеция (^{99m}Tc-Tectrotyd) в диагностике послеоперационных рецидивов, региональных и отдаленных метастазов НЭО у 23 больных, оперированных по поводу верифицированных НЭО различных локализаций (в том числе у 6 с опухолью червеобразного отростка). Из них у 22 (97,5%) были выявлены рецидивы заболевания или метастатические поражения. Авторы считают целесообразным применение данного метода для определения распространенности и стадии заболевания, показаний для радиометаболической или химиотерапии, контроля эффективности лечения и оценки прогноза.

5-летняя выживаемость больных при классических карциноидах с локальной формой составляет 88-94%, при регионарных метастазах – 78-85%, при метастазах в печени с карциноидным синдромом – 25-34%. При бокаловидно-клеточных карциноидах 5-летняя выживаемость зависит от типа опухоли: при типичных (группа А) – 100%, в группе В – 38%, в группе С – 0%, а средняя для всех с IV стадией заболевания – 42% [11, 16,27,28,30].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Корсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ижевск, 2009. – С.69-71.
2. Гусейнов А.Х., Гочабеков Э.Я., Алиев И.А. Карциноид червеобразного отростка // Хирургия. – 2010. – №6. – С.57.
3. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли / Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.

4. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Карциноиды и нейроэндокринные опухоли. – М.: Медицина, 2008. – 176 с.
5. Кундин В.Ю., Сатыр М.В., Новерко И.В. Скintiграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов в диагностике послеоперационных рецидивов и метастазов нейроэндокринных опухолей // Сучасни медицински технологии. – 2013. – №3. – С.92-94.
6. Alsaad K., Serra S., Schmitt A., et al. Cytokeratins 7 and 20 immunexpression profile in goblet cell and classical carcinoids of appendix // Endocr. Pathol. – 2007. – Vol. 18. – P.16-22.

7. Bamboat Z., Berger D. Is right hemicolectomy for 2.0 cm appendiceal carcinoids justified? // Arch. Surg. – 2006. – Vol. 41. – P.349-352.

8. Bucher P, Gervaz P, Ris F, et al. Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid) // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P.1436-1439.

9. Hof K., van der Wal H., Kasemier G., Lange J. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1485 consecutive emergency appendectomies // J. Gastrointest Surg. – 2008. – Vol. 12. – P.1436-1438.

10. Jonson T., Johansson J., Hallyrimson J. Carcinoid tumors of the appendix in children younger than 16 years. A retrospective clinical and pathologic study // Acta Chir. Scand. – 1989. – Vol. 155. – P.113-116.

11. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // Endocrinol. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P.458-511.

12. Kanthan R., Saxena A., Kanthan S. Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2001. – Vol. – 125. – P.386-390.

13. Komminoth P, Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasm of the appendix / In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, IARC, 2010. – P.126-128.

14. Marudanayagam R., Williams G., Ress B. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P.745-749.

15. Mc Cusker M., Cote T., Clegg L., Sodin L. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and results program, 1973-1998 // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P.3307-3312.

16. Mc Gory M., Maggard M., Kang H., et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports // Dis. Colon. Rectum. – 2005. – Vol. 48. – P.2264-2271.

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

18. Moertel C., Weiland L., Telander R. Carcinoid tumor of the appendix in the first two decades of life // J. Pediatr. Surg. – 1990. – Vol. 25. – P.1073-1075.

19. Murphy E., Farquharson S., Moran B. Management of an unexpected appendiceal neoplasm // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P.783-792.

20. O'Kane A., O'Donnell M., Shah R., et al. Small cell carcinoma of the appendix // World J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 6. – P.4.

21. Plockinger U, Convelard A, Falconi M., et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma // Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 87. – P.20-30.

22. Rossi G., Valli R., Bertolini F., et al. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases // Am. J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 120. – P.706-711.

23. Rossi G., Bertolini F., Sartori G., et al. Primary mixed adenocarcinoma and small cell carcinoma of the appendix: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of a hitherto unreported tumor // Am. J. Surg. Pathol. – 2004. – Vol. 28. – P.1233-1239.

24. Safioleas M., Moulakaais K., Kontzoglou K., et al. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy // Hepatogastroenterology. – 2005. – Vol. 52. – P.123-127.

25. Sandor A., Modlin I. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P.422-428.

26. Srivastava A., Hornick J. Immunohistochemical staining for CD-X, PDX-1, NESP-55 and TF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocriano and pulmonary carcinoid tumors // Am. J. Surg. Pathol. – 2009. – Vol. 33. – P.626-632.

27. Stinner B., Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19. – P.729-738.

28. Tang L., Klimstra D. Carcinoid Tumors of the Appendix / In: Nadiin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendokrine tumor Biology and Treatment – Switzerland, 2007. – P.112-123.

29. Tchanu-Sato V., Detry O., Polus M., et al. Carcinoid tumor of the appendix a consecutive series from 1237 appendectomies // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P.6699-6701.

30. Yao J., Hassan P., Phan A., et al. One hundred years after «carcinoid» epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.3063-3072.

REFERENCES

1. Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Korsakova N.A. Problems and achievements in modern morphological diagnosis of neuroendocrine tumors: own experience // Modern aspects of surgical endocrinology. – Izhevsk, 2009. – P.69-71. (in Russian)

2. Guseynov A.Kh., Gochabekov E.Ya., Aliyev I.A. Kartsinoid of a worm-shaped shoot // Khirurgia. – 2010. – №6. – P.57. (in Russian)

3. Keplin M., Kvols L. Neuroendocrine tumors. The management for doctors. – Moscow: Practical meditsina, 2011. – 224 p. (in Russian)

4. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Kartsinoida and neuroendocrine tumors. – Moscow: Meditsina, 2008. – 176 p. (in Russian)

5. Kongding V.Yu., Satyr M.V., Noverko I.V. Stsintigrifiya with analogs the somatostatinovykh of receptors in diagnostics of postoperative recurrence and metastasises of neuroendocrine tumors // Suchasni medichni tekhnologii. – 2013. – №3. – P.92-94. (in Russian)

6. Alsaad K., Serra S., Schmitt A., et al. Cytokeratins 7 and 20 immunexpression profile in goblet cell and classical carcinoids of appendix // Endocr. Pathol. – 2007. – Vol. 18. – P.16-22.

7. Bamboat Z., Berger D. Is right hemicolectomy for 2.0 cm appendiceal carcinoids justified? // Arch. Surg. – 2006. – Vol. 41. – P.349-352.

8. Bucher P, Gervaz P, Ris F, et al. Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid) // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P.1436-1439.

9. Hof K., van der Wal H., Kasemier G., Lange J. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1485 consecutive emergency appendectomies // J. Gastrointest Surg. – 2008. – Vol. 12. – P.1436-1438.

10. Jonson T., Johansson J., Hallyrimson J. Carcinoid tumors of the appendix in children younger than 16 years. A retrospective clinical and pathologic study // Acta Chir. Scand. – 1989. – Vol.

155. – P.113-116.

11. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // Endocrinol. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P.458-511.

12. Kanthan R., Saxena A., Kanthan S. Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2001. – Vol. – 125. – P.386-390.

13. Komminoth P, Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasm of the appendix / In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, IARC, 2010. – P.126-128.

14. Marudanayagam R., Williams G., Ress B. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P.745-749.

15. Mc Cusker M., Cote T., Clegg L., Sodin L. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and results program, 1973-1998 // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P.3307-3312.

16. Mc Gory M., Maggard M., Kang H., et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports // Dis. Colon. Rectum. – 2005. – Vol. 48. – P.2264-2271.

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

18. Moertel C., Weiland L., Telander R. Carcinoid tumor of the appendix in the first two decades of life // J. Pediatr. Surg. – 1990. – Vol. 25. – P.1073-1075.

19. Murphy E., Farquharson S., Moran B. Management of an unexpected appendiceal neoplasm // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P.783-792.

20. O'Kane A., O'Donnell M., Shah R., et al. Small cell carcinoma of the appendix // World J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 6. – P.4.

21. Plockinger U, Convelard A, Falconi M., et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive

neuroendocrine tumors: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma // *Neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 87. – P.20-30.

22. Rossi G., Valli R., Bertolini F., et al. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 120. – P.706-711.

23. Rossi G., Bertolini F., Sartori G., et al. Primary mixed adenocarcinoma and small cell carcinoma of the appendix: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of a hitherto unreported tumor // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P.1233-1239.

24. Safioleas M., Moulakaais K., Kontzoglou K., et al. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – Vol. 52. – P.123-127.

25. Sandor A., Modlin I. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93.

– P.422-428.

26. Srivastava A., Hornick J. Immunohistochemical staining for CD-X, PDX-1, NESP-55 and TF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrioid and pulmonary carcinoid tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2009. – Vol. 33. – P.626-632.

27. Stinner B., Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 19. – P.729-738.

28. Tang L., Klimstra D. Carcinoid Tumors of the Appendix / In: Nadlin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine tumor Biology and Treatment – Switzerland, 2007. – P.112-123.

29. Tchana-Sato V., Detry O., Polus M., et al. Carcinoid tumor of the appendix a consecutive series from 1237 appendectomies // *J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P.6699-6701.

30. Yao J., Hassan P., Phan A., et al. One hundred years after «carcinoid» epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P.3063-3072.

Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО, Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГМУ, заведующая кафедрой онкологии ИГМАПО.

Information About the Authors:

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; Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course; Batoroyev Yury Klimentyevich – MD, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria Vladimirovna – MD, professor, department of oncology and radiation therapy of IGMU, managing department of oncology.

© ИМАЕВА А.К., МУСТАФИН Т.И., ШАРИФГАЛИЕВ И.А. – 2014
УДК 616.37-002

ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Альфья Камилевна Имаева, Тагир Исламнурович Мустафин, Ильдар Асхадуллович Шарифгалиев
(Башкирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.Н. Павлов,
кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. Т.И. Мустафин)

Резюме. Представлен обзор литературных данных о роли различных факторов в развитии острого деструктивного панкреатита (ОДП), пато- и морфогенеза этого заболевания. В статье представлены современные сведения о классификации ОДП, рассмотрены критерии диагностики. В настоящее время растет уровень заболеваемости острым панкреатитом, в том числе инфицированных форм болезни. Для окончательной диагностики важно уточнение локализации повреждения панкреатического протока и соответственно границ распространения воспалительного процесса по забрюшинной клетчатке. Улучшение качества патологоанатомической диагностики ОДП позволяет рассчитывать на более полный клинико-анатомический анализ секционных случаев.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, классификация острого панкреатита, поджелудочная железа, забрюшинная клетчатка, панкреатический проток, оценка тяжести панкреатита, осложнения острого панкреатита, генетическая предрасположенность, методы диагностики, патологоанатомическая диагностика.

ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

A.K. Imaeva, T.I. Mustafin, I.A. Sharifgaliev
(Bashkirian State Medical University, Russia)

Summary. The present work was aimed to review state-of-the-art data concerning the effect of different factors on development of acute destructive pancreatitis (ADP), patho- and morphogenesis. The paper represents currently used classifications and diagnostics criteria of the ADP. At present, the ADP sickness rate is increasing and many researchers have noted a growth of infected forms of the ADP. Therefore, it is of great importance to localize pancreatic duct damage and to specify the inflammatory processes boundaries within retroperitoneal cellular tissue. Improvement of quality of pathologic anatomic diagnostics allows to count on full clinical anatomic analysis of section case.

Key words: acute destructive pancreatitis, acute pancreatitis classification, pancreas, retroperitoneal cellular tissue, pancreatic duct, pancreatitis severity assessment, acute pancreatitis complications, genetical predisposition, method of diagnostic, pathologic anatomic diagnosis.

В последние десятилетия острый деструктивный панкреатит (ОДП) является одной из самых актуальных проблем в абдоминальной хирургии, особенно осложненные его формы [12,48,58,61]. По заключению ведущих экспертов различных стран и на основании статистиче-

ских данных ВОЗ, отмечается тенденция к увеличению числа больных молодого и среднего возраста острым панкреатитом. Это является причиной не только медицинских, но и социально-экономических проблем, так как затрагивается преимущественно работоспособное

население [19,25]. Увеличение заболеваемости связано, с одной стороны, особенностями режима питания, возрастающим злоупотреблением алкоголя и его суррогатов, распространенностью желчно-каменной болезни и, как следствие, увеличением абсолютного количества больных, а с другой стороны, улучшением клинико-лабораторной и инструментальной диагностики заболевания [13,23,41,60]. Среди этиологических факторов острого панкреатита наиболее значимыми являются желчно-каменная болезнь и алкогольная интоксикация [33]. При механическом препятствии попадания желчи в двенадцатиперстную кишку, она может попасть в панкреатический проток, что активирует панкреатический сок. Данный факт приводит к разрушению протоковой системы поджелудочной железы и развитию некроза её паренхимы [41,44]. В результате алкогольной интоксикации происходит резкое нарушение жирового обмена, развивается первичная гиперлипидемия, которая играет важную роль в патогенезе острого панкреатита. Развивается нарушение транскапиллярного обмена, и алкоголь оказывает токсическое действие на стенку кровеносных сосудов [20,26]. Также причиной развития острого панкреатита могут быть травмы поджелудочной железы, операции в брюшной полости, инфекции (особенно у детей). Также панкреатиты могут развиваться как осложнения различных заболеваний, которые сопровождаются расстройствами микроциркуляции. К ним можно отнести шок различной этиологии, эндокринные изменения, избыточное употребление лекарственных препаратов, опухоли поджелудочной железы [1,43,46].

ОДП, несмотря на множество современных методов коррекции, сопровождается довольно высокой летальностью (30-80%) [5,9,13,58,65]. Тяжесть и распространенность патологического процесса при ОДП зависят от сочетания патогенетических факторов, степени поражения ацинозных клеток, количества выделенной цитокиназы, степени активации протеаз и функционального состояния поджелудочной железы [44,67].

В литературе имеется клиническая концепция и теория патогенеза ОДП, разработанная В.С. Савельевым и соавт. [35]. Выделены следующие положения:

- ведущая патобиохимическая роль в развитии заболевания принадлежит липолитической и протеолитической системам ферментов поджелудочной железы, калликреин-кининовой, плазминовой, тромбиновой, а также симпатико-адреналовой системам;
- панкреатогенная токсемия сопровождается глубокими нарушениями центральной и периферической гемодинамики;
- очаги панкреонекроза и воспалительная демаркационная реакция первично асептичны.

Для ферментативной фазы, длящейся первую неделю с момента начала заболевания и сопровождающейся асептическим некрозом, характерно развитие панкреатогенного шока и полиорганной недостаточности на фоне тяжелой интоксикации и выраженных гемодинамических нарушений. При развитии реактивной фазы с формированием секвестров, исходы могут зависеть от присоединения инфекции. Для нее характерно возникновение гнойных осложнений вплоть до сепсиса [41,50,60,67]. Известно, что гнойные осложнения возникают в 40-70% случаев, причем летальность при этом в 2-3 раза выше, чем при стерильном панкреонекрозе и составляет 70-85% [26,33,67]. Вовлечение в процесс забрюшинной клетчатки является важной причиной развития тяжелых форм заболевания. Отмечено также, что с увеличением количества пораженных анатомических зон забрюшинной клетчатки наблюдается рост летальности среди больных, погибших как от панкреатогенного шока, так и от гнойно-септических осложнений [20,43]. Дальнейшая разработка проблемы гнойных осложнений панкреонекроза не только имеет научное значение, но и является практической необходимостью. В этом направлении целесообразно усовершенствовать

техники хирургических вмешательств. В настоящее время верификация масштаба некроза в железе и забрюшинном пространстве в основном осуществляется посредством ультразвукового исследования и компьютерной томографии [9,21,63]. Во многом, тактические подходы хирургического ведения больных основаны на уже имеющемся поражении в поджелудочной железе, брюшной полости и забрюшинном пространстве. При этом отсутствует индивидуальный прогноз в отношении возможных путей дальнейшего распространения патологического процесса. В зависимости от локализации первоначального повреждения протоковой системы поджелудочной железы нами уточнялись варианты поражения клетчатки забрюшинного пространства [30], причем дальнейшая разработка данного направления исследований представляется актуальной.

Диагностика острого панкреатита основана на сборе анамнестических данных, проведении лабораторных методов исследования. Из косвенных методов используются рентгенологическое исследование желчевыводящих путей, желудка, двенадцатиперстной кишки, результаты эзофагогастроскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости [9]. Диагноз подтверждается специальными методами исследования, к которым относятся эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, лапароскопия, компьютерная томография [15,23,61,66]. Объем панкреонекроза (патоморфологический критерий) оценивается путем определения клинико-лабораторных проявлений токсикоза, куда входят показатели гемодинамики, диуреза, лейкоцитоза, среднемолекулярных пептидов в плазме крови, системной гипоксии и системной сосудистой проницаемости; иммунологических показателей – содержание Т-лимфоцитов, концентрации интерлейкинов, фагоцитарного числа и другие; специфических маркеров некроза (метгемальбумин, щелочная фосфатаза, фибронектин, прекальцитонин, факторы роста гепатоцитов); рентгенологических признаков деструкции, ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ); прямыми методами (лапароскопия или интраоперационно).

Динамика развития патологического процесса в поджелудочной железе при деструктивном панкреатите устанавливается с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Их применение значительно улучшает диагностику острого панкреатита и являются «золотым стандартом» в диагностике панкреатита и его осложнений [1,34,45,47,63]. Информативность УЗИ по данным различных авторов составляет 92-94,5%. Для определения распространенности патологического процесса в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке применяют ангиокомпьютерную томографию. Магнитно-резонансная томография дает более отчетливую визуализацию зон скопления жидкости в паренхиме поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке. Рентгенологическое исследование живота позволяет определить уровень жидкости в проекции луковицы двенадцатиперстной кишки, симптом «дежурной петли», симптом «вырезанной» или «отрезанной» петли ободочной кишки, увеличение расстояния между желудком и поперечной ободочной кишкой, затемнение верхней половины брюшной полости, смещение содержащего газ желудка вперед [13,47]. Эндоскопическая ретроградная холцистопанкреатография позволяет получить детальное рентгеновское изображение протоковой системы железы с характерными патологическими изменениями [46,50,55]. Селективная ангиография чревного ствола (целиакография) поджелудочной железы при остром панкреатите позволяет выявить признаки нарушения артериального кровотока в сосудах, кровоснабжающих поджелудочную железу [57].

Из общего анализа крови можно выявить лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Лейкоцитарный индекс интоксикации повышается в первые сутки забо-

левания, затем наступает постепенное его снижение до нормы. Как правило, чем тяжелее форма панкреонекроза, тем медленнее снижается данный показатель. В крови и моче определяется высокий показатель амилазы. Гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминаз в сочетании с азотемией свидетельствуют о присоединении почечно-печеночной недостаточности. За счет сгущения крови возможно повышенное содержание эритроцитов и гемоглобина. При прогрессировании деструктивных процессов в поджелудочной железе возникает ацидоз, снижается содержание хлоридов и натрия [67].

В последние годы исследователи обращают внимание на генетическую предрасположенность к тяжелым формам заболевания [2,14,25]. При этом применяют молекулярно-генетические методы исследования с выявлением групп больных, у которых определяют склонность к развитию тяжелых форм острого панкреатита с септическими осложнениями. Многие работы посвящены выявлению полиморфизма генов при хроническом и остром панкреатите. При анализе факторов, влияющих на развитие хронического панкреатита, выявили мутации в гене муковисцидоза (CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), панкреатический секреторный ингибитор трипсина. В литературе описаны и другие мутации в генах, оказывающие влияние на состояние поджелудочной железы – SPINK1 (serine protease inhibitor kazal type 1), гены, отвечающие за синтез алкогольдегидрогеназы и альфа-1-антитрипсина. В развитии тяжелых форм панкреатита авторы отмечают роль полиморфизма в генах TNF-2 и TNF-alpha (tumor necrosis factor) и IL-8 [29,60]. Описан способ определения тяжести острого идиопатического панкреатита, основанный на обнаружении гетерозиготных мутаций в генах SPINK1, PRSS1 и CFTR [53].

В развитии острого панкреатита отмечают участие цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФАТ (фактор активации тромбоцитов). Доказано, что они имеют большое значение в начальных стадиях заболевания, и низкий их уровень свидетельствует о слабой выраженности воспалительной реакции, что прогностически неблагоприятно [65].

Для оценки степени тяжести состояния больных используются прогностические системы, основанные на клинических и лабораторных данных. Качественный способ прогнозирования основывается на индивидуальности тяжести острого панкреатита и заключается в выявлении специфических маркеров тяжелого панкреатита [9,10,24,28].

Современные системы объективной оценки тяжести состояния больных классифицируют следующим образом [63]:

1. Системы, оценивающие тяжесть состояния больных по количеству и сложности методов исследования и лечения, необходимых для его проведения (TISS).
2. Методы, основанные на сборе объективных клинических показателей и лабораторных данных (APACHE, SAPS).
3. Методы, основанные на статистическом моделировании (ИПМ)

Система TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) оценивает тяжесть состояния больных по количеству и сложности методов исследования и лечения. При этом все диагностические и лечебные мероприятия делятся на 4 группы. К первой группе относятся больные, требующие наблюдения и ухода. Для второй группы больных предусмотрены профилактические мероприятия. К третьей группе относятся больные, нуждающиеся в мониторинге и интенсивной терапии силами медицинских сестер. Больным четвертой группы показана интенсивная терапия бригадой врачей и медицинских сестер. В настоящее время эта система используется для определения необходимого количества среднего медицинского персонала в отделениях интенсивной терапии [24,38,39] и прогнозирования экономических затрат.

Балльная оценка тяжести заболевания по APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) предполагает создание квалификационных групп больных [15]. Она основана на воспроизведении данных измерений физиологических и лабораторных параметров, которые проводятся на раннем этапе пребывания больного в отделении интенсивной терапии. Мангеймовский перитонеальный индекс был разработан специально для прогнозирования исхода перитонита [43]. Эта шкала, по данным различных авторов, обладает высокой чувствительностью и точностью в оценке тяжести течения и прогноза заболевания. При этом возможен ретроспективный анализ случая, так как для этого требуется только стандартная информация. Способ расчета коэффициента тяжести острого панкреатита, разработанный А.Н. Щербюком (1991), достаточно прост в применении и не занимает много времени. Данная система была разработана для определения сроков голодания при остром панкреатите. В более ранних работах нами освещены вопросы ретроспективной оценки тяжести ОДП, с описанием способа оценки тяжести острого панкреатита [32]. Последний основан на анатомическом анализе с учетом клинических проявлений болезни и статистического моделирования с определением возраста обследуемого, пола, наличия органной недостаточности, патологических изменений в поджелудочной железе, гнойно-некротических процессов в забрюшинной клетчатке. При этом учитывают распространность перитонита, его продолжительность, характер экссудата, а каждый показатель оценивают в баллах. Результаты оценки тяжести ОДП заносились в протокол аутопсии. Довольно распространенной системой интегральной оценки степени тяжести состояния больного и прогноза острого панкреатита является шкала Ranson. По нему, в зависимости от количества критериев, возможно определение процента летальности в определенной группе больных. Система SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) содержит критерии, включающие физиологические параметры, возраст, экстренность поступления, предшествующие заболевания [56]. Эта система обеспечивает оценку вероятности летального исхода без учета первичного диагноза. Для прогнозирования возможных осложнений и исхода болезни, определения состояния больного может использоваться синдром системной воспалительной реакции. Индекс «поражения» брюшной полости применяется для оценки тяжести состояния больного и эффективности проводимого лечения. На основании полученных интраоперационных и инструментальных данных рассчитывается индекс поражения поджелудочной железы, забрюшинного пространства и брюшной полости [47,56]. В начальный период острого панкреатита лечение направлено на купирование гнойно-некротических процессов в самой поджелудочной железе, предупреждение и снятие синдрома панкреатогенной токсемии, профилактику дальнейшего развития гнойно-септических осложнений. Консервативное лечение осуществляется в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [17,63]. Назначение ингибиторов протеаз сочетается с применением цитостатических препаратов, так как они угнетают синтез белка. Возможно эффективное лечение панкреатита соматостатином и его аналогами, снижающими панкреатическую секрецию, частоту осложнений и летальность [3,49,51]. Обезболивание достигается применением спазмолитиков, ненаркотических и наркотических анальгетиков [21]. Для предотвращения распространения инфекции целесообразно купирование пареза кишечника путем проведения забрюшинной новокаиновой блокады и применения антибиотиков [6,23,34]. Для снижения частоты гнойных осложнений желательно использовать иммуностимулирующую терапию [12,42,56,65].

В настоящее время широко используется концепция «обрыва» панкреонекроза [9,36,54], которая включает применение антиферментной терапии (октреотид),

выведение из организма ферментативных токсинов (форсированный диурез, плазмаферез) и микродренирование брюшной полости. Данная концепция совершенствуется и претерпевает изменения. Нередко используется регионарное трансортальное введение левокарнитина и сулодексида [7,12,27,52]. Оптимальным считается сочетание афферентной и эфферентной методик, когда возможно достижение нулевой летальности при лечении тяжелого панкреатита. На практике используется энергия низкочастотных ультразвуковых колебаний для удаления очагов некроза в поджелудочной железе и паранепанкреатической клетчатке после их формирования, но до развития гнойно-септических осложнений. Хорошо зарекомендовало себя применение гальванизации поджелудочной железы при лечении панкреатита. Признаки нарушения эвакуации секрета поджелудочной железы при остром панкреатите подталкивают на выполнение одномоментного наружного дренирования панкреатического протока с помощью фиброгастродуоденоскопии [18,45].

Большинство хирургов считают противопоказаниями ранние оперативные вмешательства в зонах стерильного некроза и неинфицированного инфильтрата [6,27,34,37]. При неэффективности эндоскопических методов операции показана лапаротомия, завершающаяся дренированием общего желчного протока [5,19,31].

Острый панкреатит в зависимости от этиологического фактора делят (В.С. Савельев и соавт., 1983) на дуоденобилиарный, холецистогенный, контактный, ангиогенный, посттравматический, криптогенный и другие [35]. В США используется классификация (Атланта, 1992) по клиническим проявлениям, что предполагает наличие следующих вариантов острого панкреатита: острый панкреатит средней степени тяжести; острый панкреатит с тяжелым течением; острые жидкостные образования; панкреонекроз стерильный и инфицированный; острая псевдокиста; панкреатогенный абсцесс. Острый панкреатит классифицируют по степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая, крайне тяжелая). По распространенности острого панкреатита определяют наличие локальной, субтотальной и тотальной форм. При этом выделены период гемодинамических нарушений (1-3 суток), функциональной недостаточности паренхиматозных органов (5-7 суток) и постнекротических осложнений (3-4 недели). Несмотря на многочисленные этиологические факторы, лишь в 60-80% случаев устанавливается истинная причина ОДП. В остальных случаях говорят об «идиопатическом» панкреатите [5,12,28].

По фазам морфологических изменений острый панкреатит подразделяется на отечный (серозный, серозно-геморрагический), некротический (геморрагический, жировой, смешанный) и гнойный панкреатиты (первично гнойный, вторично гнойный, обострение хронического гнойного панкреатита) [41,44]. При различных клинико-морфологических формах панкреонекроза имеются определенные различия. При отечном панкреатите поджелудочная железа увеличивается в размерах. Она становится бледной, «стекловидной». При гистологическом исследовании выявляется интерстициальный и внутриклеточный отек, дистрофические изменения ацинарных клеток. При геморрагиче-

ском панкреонекрозе имеет место резкое увеличение размеров поджелудочной железы. Причем вначале возникает геморрагическое пропитывание окружающей клетчатки. По мере прогрессирования заболевания орган становится плотным, синюшно-красноватым, рисунок строения сохраняется лишь частично. При микроскопическом исследовании выявляется увеличение масштаба некроза железистой паренхимы с геморрагическим пропитыванием некротизированной ткани. На этом фоне определяются аутолитические повреждения стенок кровеносных сосудов и признаки развития локального ДВС-синдрома. При жировом панкреонекрозе происходит развитие очагов жирового некроза различной величины преимущественно в местах скопления нейтрального жира. Очаги жирового панкреонекроза вначале появляются в самой железе, затем распространяются в перипанкреатические области. При жировом панкреонекрозе, в отличие от предыдущей формы, зоны протеолитического распада характеризуются выраженным лейкотаксисом. При этом отмечается интенсивная миграция полиморфноядерных лейкоцитов в очаги липолитических повреждений ацинарной и жировой ткани. За счет вовлечения в патологический процесс паранепанкреатической жировой ткани происходит увеличение границ деструкции поджелудочной железы. Некротизированные ткани расплавляются с формированием абсцессов, которые в начале процесса асептичны, а затем приобретают бактериальный характер [2,42,45]. Комплексное морфологическое исследование ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки с применением контрастирования протоковой и сосудистой систем в эксперименте и клинике представляет научно-практический интерес.

Таким образом, проблема острого панкреатита не теряет свою актуальность, несмотря на достижение успехов в его диагностике и лечении. На практике часто встречаются инфицированные формы болезни, характеризующиеся высокой интоксикацией организма и диффузным, без четких границ распространением инфекционного процесса по забрюшинной клетчатке. Целесообразно более тщательное исследование путей распространения патологического процесса за пределы поджелудочной железы с учетом этапности их возникновения. Важно изучение генетической предрасположенности лиц к возникновению гнойно-некротических форм заболевания в корреляции с типом ОДП. Четкий и полный клинико-анатомический анализ ОДП позволит выйти на более качественный уровень оказания медицинской помощи данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11. №1 – С.60-66.
2. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // *Медицинская генетика*. – 2004. – №3. – С.102-112.
3. Бархатов И.В. Лапароскопия и прямая панкреатоскопия в диагностике и лечении острого панкреатита: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Челябинск, 2003. – 22 с.
4. Бебуришвили А.Г., Бурчуладзе Н.Ш., Мандриков В.В. и др. Малоинвазивные технологии в лечении исходов панкреонекроза // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – №1. – С.185-186.
5. Бебуришвили А.Г., Михин С.В., Спиридонов Е.Г. Клиническая эффективность сандостатина и октреотида в хирургической панкреатологии // *Хирургия*. – 2002. – №10. – С.50-52.
6. Бондарев Г.А. Комплексное хирургическое лечение панкреонекроза: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Курск, 2005.

– 46 с.

7. Борисов Е.А., Кубачев К.Г., Сергеев П.В. и др. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и папиллосфинктеротомия при остром билиарном панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14. №1. – С.80-84.

8. Брехов Е.И., Миронов А.С., Павленко И.А. Использование эндоскопических технологий и методик экстракорпоральной детоксикации в лечении панкреонекроза, осложненного перитонитом // *Эндоскопическая хирургия*. – 2006. – №2. – С.22-23.

9. Бурневич С.З. Факторный анализ результатов хирургического лечения больных стерильным панкреонекрозом // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2004. – №1. – С.135-141.

10. Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б. и др. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // *Вестник хирургии*. – 2000. – №2. – С.116-122.

11. Ваккасов М.Х. Пути улучшения диагностики и хирургического лечения распространенного панкреонекроза и его последствий: Автореф. дис....д-ра мед. наук. – Ташкент, 2003. – 32 с.

12. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: Руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 309 с.

13. Винник Ю.С., Гульман М.И., Попов В.О. Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения. – Красноярск-Зеленогорск, 1997. – 208 с.

14. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Маркова Е.В. и др. Генетические аспекты панкреатита // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2004. – №2. – С.12-17.

15. Галимов О.В., Шарафутдинов А.Н., Зиангиров Р.А. и др. Эндоскопические методики в комплексном лечении больных с острым панкреатитом // *Хирургия*. – 2002. – №9. – С.37-40.

16. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. Минимальноинвазивные вмешательства на сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке в профилактике и лечении инфицированного панкреонекроза // *Актуальные проблемы современной хирургии: сборник тезисов международного Конгресса хирургов*. – М., 2003. – С.56.

17. Горбунов Ю.В. Оптимизация хирургической тактики при остром панкреатите: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Самара, 2003. – 25 с.

18. Ерамищанцев А.К., Молитвославов А.Б., Бокарев М.И. и др. Программная санация забрюшинного пространства в лечении парапанкреатических флегмон // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – №1. – С.202.

19. Иванов Ю.В., Алехнович А.В., Пастухов А.И. Новые подходы к комплексному лечению билиарного панкреатита // *Анналы хирургии*. – 2005. – №4. – С.43-47.

20. Кайсаров В.Р. Особенности поражения забрюшинной клетчатки при остром деструктивном панкреатите: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 20 с.

21. Колокольцев В.Б., Арестович Р.А. Ранняя эндоскопическая диагностика и лечение острого билиарного панкреатита // *Эндоскопическая хирургия*. – 2006. – №2. – С.59-60.

22. Красильников Д.М., Абулянов А.В., Бородин М.А. Лечебно-диагностическая тактика у больных с деструктивным панкреатитом // *Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского*. – 2008. – Т. 3 №3. – С.113-123.

23. Кубышкин В.А. Панкреонекроз: Дис.... д-ра мед. наук. – М., 1986. – 384 с.

24. Левит А.Л., Прудков М.И. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. – №3. – С.26-28.

25. Маев И.В. Наследственный панкреатит // *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* – 2004. – №1. – С.20-25.

26. Малиновский Н.Н., Агафонов Н.П. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита // *Хирургия*. – 2000. – №1. – С.4-7.

27. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Кришин А.П. Малоинвазивные вмешательства в лечении больных с локализованными инфицированными формами панкреонекроза // *Анналы хирургии*. – 2005. – №4. – С.47-50.

28. Мамчиц В.И., Паламарчук В.И., Тарахонич А.И. Взгляд на классификацию острого панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – №3. – С.332-337.

29. Маркова Е.В., Зотова Н.В., Титова Н.М. и др. Наследование панкреатита: современные аспекты //

Актуальные проблемы биологии, медицины, экологии. – 2004. – №1-3. – С.49-51.

30. Мустафин Т.И., Имаева А.К. Вопросы оптимизации патологоанатомической диагностики при остром деструктивном панкреатите // *Клиническая и профилактическая медицина*. – 2013. – №3. – С.82-84.

31. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Ваккасов М.Х. Результаты дренирующих операций по поводу деструктивного панкреатита // *Клиническая хирургия*. – 2002. – №9. – С.29-31.

32. Пат. 2266055, МПК А 61 В 10/00. Способ балльной оценки тяжести острого панкреатита / Т.И. Мустафин, В.М. Тимербулатов, А.К. Галиева, Л.Ш. Сафинова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава. – №2004111941/14, заявл. 19.04.04; опубл.20.12.06, Бюл. № 35.

33. Протт А.Р. и др. Технические решения при устранении протоковой гипертензии поджелудочной железы // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. – 2011. – №6. – С.32-37.

34. Пыхтин Е.В. Комбинированное применение малоинвазивных методик в диагностике и комплексном лечении панкреонекроза: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.

35. Савельев В.С. Острый панкреатит / В.С. Савельев, В.М. Буянов, В.Ю. Огнев. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.

36. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Хирургическая тактика при панкреонекрозе // *Анналы хирургии*. – 2003. – №3. – С.30-36.

37. Саксин А.А. Роль хирургической агрессии в прогрессировании экспериментального панкреатита: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Саранск, 2013. – 17 с.

38. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 1 // *Хирургия*. – 2002. – №9. – С.51-57.

39. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 2 // *Хирургия*. – 2002. – №10. – С.60-69.

40. Сингур Г.Л. Лекарственный патоморфоз эндокринной части поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 19 с.

41. Сотников А.А. Локализация очагов геморрагического панкреонекроза при различных вариантах протоковой системы железы // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. – 2002. – №2. – С.45-49.

42. Сотниченко Б.А., Салиенко С.В., Маркелова Е.В. Деструктивный панкреатит: профилактика и лечение гнойных осложнений // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – №1. – С.67-71.

43. Тимербулатов В.М., Мустафин Т.И., Тимербулатов М.В. и др. Сравнительный анализ балльной оценки тяжести острого панкреатита // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2008. – №2. – С.79-81.

44. Титова Г.П. Патологическая анатомия панкреонекроза: морфогенез, лекарственный патоморфоз, осложнения: Дисс....д-ра мед. наук. – М., 1989. – 257 с.

45. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б. и др. Парапанкреатит. – СПб.: Ясный свет, 2003. – 256 с.

46. Шабанов В.В., Цветков Б.Ю., Бенян А.С. Профилактика острого послеоперационного панкреатита при лапароскопической холецистэктомии // *Эндоскопическая хирургия*. – 2006. – №1. – С.9-11.

47. Шалаева Т.И. Оценка особенностей течения острого панкреатита и прогнозирование тяжести и исхода заболевания: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.

48. Шапошников В.И., Зорик В.В., Ралко С.Н. К вопросу лечения панкреонекроза // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – №4(86). – С.143-148.

49. Шатверян Г.А., Ратникова Н.П., Михайлов Ю.Е. и др. Роль октреотида в профилактике осложнений после панкреатодуоденальных резекций // *Хирургия*. – 2004. – №2. – С.56-60.

50. Шугаев А.И., Гера И.Н., Мосоян С.С. и др. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого панкреатита в реактивную фазу // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2009. – №1. – С.54-56.

51. Aguilera V., Mora J., Sala T., et al. Endoscopic treatment of pancreatitis and its complications // *J. Gastroenterol Hepatol*. – 2003. – №1. – P.13-18.

52. Baron T.H., Morgan D.E. Organized pancreatic necrosis, definition, diagnosis and management // *J. Gastroenterol. Int.* – 1997. – Vol. 10. – P.167-178.

53. Bernardino A.L.F., Guarita D.R., Carlos B.M., et al. CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the Development of Pancreatitis in Brazilian Patients // *J. Pancreas.* – 2003. – Vol. 4. №5. – P.169-177.

54. Buchler M.W., Binder M. Potential role of somatostatin and octreotide in the management of acute pancreatitis // *J. Digestion.* – 1994. – №1 – P.16-19.

55. Buchler M.W., Gloor B., Muller C.A., et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection // *J. Ann Surg.* – 2000. – №5. – P.619-626.

56. Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Vlachonikolis I.G. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis // *J. Pancreas.* – 2002. – №4. – P.331-335.

57. Coyle W.J., Pineau B.C., Tarnasky P.R. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound // *J. Endoscopy.* – 2002. – №8. – P.617-623.

58. Dietze M.A., Delforge M. Evaluation criteria for acute pancreatitis // *J. Rev Med Liege.* – 2002. – №11. – P.701-709.

59. Ho H.S., Frey C.F. Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis // *J. Arch Surg.* – 1995. – Vol. 130. – P.617-623.

60. Howes N., Greenhalf W., Rutherford S., et al. A new polymorphism for the R122H mutation in hereditary pancreatitis // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. №2. – P.247-250.

61. King N.K., Powell J.J., Redhead D. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis // *Scand J Gastroenterol.* – 2003. – №4. – P.433-436.

62. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on European/North American multicentre study // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P.2957-2963.

63. Louis C., Loire J., Manganas D. Surgical treatment of acute pancreatitis with infected necrosis by necrosectomy-pancreatostomy // *J. Ann Chir.* – 2002. – №8. – P.606-611.

64. Mithofer K., Mueller P.R., Warshaw A.L. Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess // *World J. Surg.* – 1997. – №2. – P.162-168.

65. Pitchumoni C.S., Patel N.M., Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? // *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. – Vol. 39. №9. – P.798-814.

66. Salem M.Z., Cunha J.E., Coelho A.M., et al. Effects of octreotide pretreatment in experimental acute pancreatitis // *J. Pancreatol.* – 2003. – №2. – P.164-168.

67. Werner J., Hartwig W., Uhl W., et al. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis // *J. Pancreatol.* – 2003. – №2. – P.115-127.

REFERENCES

1. Bagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnogorov V.B., et al. Acute pancreatitis: diagnostic and treatment protocol // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii.* – 2006. – Vol. 11. №1. – P.60-66. (in Russian)

2. Baranov B.C. Basis of genetic predispositions to some multifactorial diseases // *Meditsinskaya genetika.* – 2004. – №3. – P.102-112. (in Russian)

3. Barhatov I.V. Laparoscopy and direct pancreatoscopy in diagnostic and treatment of acute pancreatitis: Abstract of the candidate of medical sciences. – Chelyabinsk, 2003. – 22 p. (in Russian)

4. Beburishvili A.G., Burchuladze N.Sh., Mandrikov V.V., et al. Microinvasive technologies in treatment of pancreonecrosis outcomes // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii.* – 2002. – №1. – P.185-186. (in Russian)

5. Beburishvili A.G., Mihin S.V., Spiridonov E.G. Clinical efficiency of sandostatin and octreotide in surgical pancreatology // *Hirurgiya.* – 2002. – №10. – P.50-52. (in Russian)

6. Bondarev G.A. Complex surgical pancreonecrosis treatment: Thesis of the doctor of medical sciences. – Kursk, 2005. – 46 p. (in Russian)

7. Borisov E.A., Kubachev K.G., Sergeev P.V., et al. Endoscopic retrograde holangiopancreatography and papillosfincterotomy in acute biliary pancreatitis // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii.* – 2009. – Vol. 14. №1. – P.80-84. (in Russian)

8. Brehov E.I., Mironov A.S., Pavlenko I.A. Endoscopic technology and the methods of extracorporeal detoxication using in complicated by peritonitis pancreonecrosis treatment // *Endoskopicheskaya hirurgiya.* – 2006. – №2. – P.22-23. (in Russian)

9. Burnevich S.Z. Factorial analysis of the results of surgical treatment patients suffering by sterile form of pancreonecrosis // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii.* – 2004. – №1. – P.135-141. (in Russian)

10. Burnevich S.Z., Gelfand B.R., Orlov B.B., et al. Destructive pancreatitis: modern condition of a problem // *Vestnik hirurgii.* – 2000. – №2. – P.116-122. (in Russian)

11. Vakkasov M.H. Ways of improvement of diagnostics and treatment of the widespread form of pancreonecrosis and its consequences: Thesis of the doctor of medical sciences. – Tashkent, 2003. – 32 p. (in Russian)

12. Vashetko R.V., Tolstoy A.D., Kuryigin A.A., et al. Acute pancreatitis and injuries of pancreas: The management for doctors. – St. Petersburg: Piter, 2000 – 309 p. (in Russian)

13. Vinnik Yu.S., Gulman M.I., Popov V.O. Acute pancreatitis: Questions of pathogenesis, clinic and treatment. – Krasnoyarsk-Zelenogorsk, 1997. – 208 p. (in Russian)

14. Vinnik Yu.S., Cherdantsev D.V., Markova E.V. etc. Genetic aspects of pancreatitis // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* – 2004. – №2. – P.12-17. (in Russian)

15. Galimov O.V., Sharafutdinov A.N., Ziangirov R.A., et al. Endoscopic methods in complex treatment in patients with acute

form of pancreatitis // *Hirurgiya.* – 2002. – №9. – P.37-40. (in Russian)

16. Galperin E.I., Dyuzheva T.G., Dokuchaev K.V. Miniinvasive intervention in omental bursa and in retroperitoneal cellular tissue in prophylaxis and treatment of infective pancreonecrosis // *Actual problems of modern surgery: Collection of Abstracts of International Surgeons congress.* – Moscow, 2003. – P.56. (in Russian)

17. Gorbunov Yu.V. Surgical tactic optimization in acute pancreatitis: Abstract of the doctor of medical sciences. – Samara, 2003. – 25 p. (in Russian)

18. Eramishantsev A.K., Molitvoslavov A.B., Bokarev M.I., et al. The program sanitation of retroperitoneal tissue in parapancreatic phlegmon treatment // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii.* – 2002. – №1. – P.202. (in Russian)

19. Ivanov Yu.V., Alehnovich A.V., Pastuhov A.I. New approaches to complex treatment of biliary pancreatitis // *Annalyi hirurgii.* – 2005. – №4. – P.43-47. (in Russian)

20. Kaysarov V.R. Retroperitoneal cellular tissue damaging features in acute destructive pancreatitis: Thesis of the candidate of medical sciences. – St. Petersburg, 2005. – 20 p. (in Russian)

21. Kolokoltsev V.B., Arestovich R.A. Early endoscopic diagnostic and treatment of acute biliary pancreatitis // *Endoskopicheskaya hirurgiya.* – 2006. – №2. – P.59-60. (in Russian)

22. Krasilnikov D.M., Abdulyanov A.V., Borodin M.A. Treatment and diagnostic tactics in patients suffering by destructive pancreatitis. // *Almanah Instituta hirurgii imeni A.V. Vishnevskogo.* – 2008. – Vol. 3 №3. – P.113-123. (in Russian)

23. Kubyshkin V.A. Pancreonecrosis: Thesis of the doctor of medical sciences. – Moscow, 1986. – 384 p. (in Russian)

24. Levit A.L., Prudkov M.I. Assessment scale of multiorgan dysfunction in surgical patients // *Anesteziologya i reanimatologiya.* – 2000. – №3. – P.26-28. (in Russian)

25. Maev I.V. Hereditary pancreatitis // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii.* – 2004. – №1. – P.20-25. (in Russian)

26. Malinovskiy N.N., Agafonov N.P. The treatment of acute destructive pancreatitis // *Hirurgiya.* – 2000. – №1. – P.4-7. (in Russian)

27. Malkov I.S., Zaynutdinov A.M., Krishin A.P. Miniinvasive investigations in treatment of patients with localized infective forms of pancreonecrosis // *Annalyi hirurgii.* – 2005. – №4. – P.47-50. (in Russian)

28. Mamchich V.I., Palamarchuk V.I., Tarahonich A.I. View of classification of acute pancreatitis // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii.* – 1998. – №3. – P.332-337. (in Russian)

29. Markova E.V., Zotova N.V., Titova N.M. et al. Inheritance of pancreatitis: modern aspects // *Aktualnyye problemy biologii, meditsiny, ekologii.* – 2004. – №1-3. – P.49-51. (in Russian)

30. Mustafin T.I., Imaeva A.K. Question of pathologic anatomic diagnosis optimization in acute destructive pancreatitis // *Klinicheskaya i profilakticheskaya meditsina.* – 2013. – №3. –

P.82-84. (in Russian)

31. *Nazyirov F.G., Akilov H.A., Vakkasov M.H.* Results of the draining operations in destructive pancreatitis // *Klinicheskaya hirurgiya*. – 2002. – №9. – P.29-31. (in Russian)

32. Pat. 2266055, MPK A 61 V 10/00. The method of mark assessment of acute pancreatitis severity / T.I. Mustafin, V.M. Timerbulatov, A.K. Galieva, L.Sh. Safinova; patent holder SEE for APT BGMU of Russian Federation Ministry of Health. – №2004111941/14, appl. 19.04.04; publ.20.12.06, Bull. № 35. (in Russian)

33. *Propp A.R., et al.* Technical solution in elimination of duct hypertension of pancreas // *Hirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. – 2011. – №6. – P.32-37. (in Russian)

34. *Pyihin E.V.* The combined application of miniinvasive methods in diagnostic and complex treatment of pancreonecrosis: Thesis of the candidate of medical sciences. – Moscow, 2003. – 24 p. (in Russian)

35. *Savelev V.S.* Acute pancreatitis / V.S. Savelev, V.M. Buyanov, V.Yu. Ognev – Moscow: Meditsina, 1983. – 240 p. (in Russian)

36. *Savelev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z.* Surgical tactic in pancreonecrosis // *Annalyi hirurgii*. – 2003. – №3. – P.30-36. (in Russian)

37. *Saksin A.A.* The role of surgical aggression in progression of experimental pancreatitis: Thesis of the candidate of medical sciences. – Saransk, 2013. – 17 p. (in Russian)

38. *Svetuhin A.M., Zvyagin A.A., Slepnev S.Yu.* The systems of objective assessment of the patients severity condition. Part 1 // *Hirurgiya*. – 2002. – №9. – P.51-57. (in Russian)

39. *Svetuhin A.M., Zvyagin A.A., Slepnev S.Yu.* The systems of objective assessment of the patients severity condition. Part 2 // *Hirurgiya*. – 2002. – №10. – P.60-69. (in Russian)

40. *Singur G.L.* Medicinal pathomorphism of endocrine part of pancreas in experimental Diabetes mellitus: Thesis of the candidate of medical sciences. – Volgograd, 2012. – 19 p. (in Russian)

41. *Sotnikov A.A.* Localization of hemorrhagic pancreonecrosis focuses in different types of pancreas duct system // *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy hirurgii*. – 2002. – №2. – P.45-49. (in Russian)

42. *Sotnichenko B.A., Salienco S.V., Markelova E.V.* Destructive pancreatitis: prophylaxis and treatment of purulent complications // *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii*. – 2006. – №1. – P.67-71. (in Russian)

43. *Timerbulatov V.M., Mustafin T.I., Timerbulatov M.V., et al.* Comparative analysis of mark assessment of acute pancreatitis severity // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. – 2008. – №2. – P.79-81. (in Russian)

44. *Titova G.P.* Pathologic anatomy of pancreonecrosis: morphogenesis, medicinal pathomorphism, complications: Thesis of the doctor of medical sciences. – Moscow, 1989. – 257 p. (in Russian)

45. *Tolstoy A.D., Panov V.P., Krasnorogov V.B., et al.* Parapancreatitis. – St. Petersburg: Yasnyy svet, 2003. – 256 p. (in Russian)

47. *Shabanov V.V., Tsvetkov B.Yu., Benyan A.S.* Prophylaxis of acute postoperative pancreatitis in laparoscopic cholecystectomy // *Endoskopicheskaya hirurgiya*. – 2006. – №1. – P.9-11. (in Russian)

47. *Shalaeva T.I.* Assessment of acute pancreatitis course feature and prediction of severity and outcome of disease: Abstract of the candidate of medical sciences. – Moscow, 2003. – 24 p. (in Russian)

48. *Shaposhnikov V.I., Zorik V.V., Ralko S.N.* To a question of treatment of pancreonecrosis // *Bulletin Vostochno-Sibirskogo*

Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2012. – №4. – P.143-148. (in Russian)

49. *Shatveryan G.A., Ratnikova N.P., Mihaylov Yu.E., et al.* The role of Oktreotid in prophylaxis of complications after pancreatoduodenal resections // *Hirurgiya*. – 2004. – №2. – P.56-60. (in Russian)

50. *Shugayeva A.I., Gera I.N., Mosoyan S.S., et al.* The defining factors of purulent complications development in reactive phase of acute pancreatitis // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. – 2009. – №1. – P.54-56. (in Russian)

51. *Aguilera V., Mora J., Sala T., et al.* Endoscopic treatment of pancreatitis and its complications // *J. Gastroenterol Hepatol*. – 2003. – №1. – P.13-18.

52. *Baron T.H., Morgan D.E.* Organized pancreatic necrosis, definition, diagnosis and management // *J. Gastroenterol. Int.* – 1997. – Vol. 10. – P.167-178.

53. *Bernardino A.L.F., Guarita D.R., Carlos B.M., et al.* CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the Development of Pancreatitis in Brazilian Patients // *J. Pancreas*. – 2003. – Vol. 4. №5. – P.169-177.

54. *Buchler M.W., Binder M.* Potential role of somatostatin and octreotide in the management of acute pancreatitis // *J. Digestion*. – 1994. – №1 – P.16-19.

55. *Buchler M.W., Gloor B., Muller C.A., et al.* Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection // *J. Ann Surg*. – 2000. – №5. – P.619-626.

56. *Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Vlachonikolis I.G.* Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis // *J. Pancreas*. – 2002. – №4. – P.331-335.

57. *Coyle W.J., Pineau B.C., Tarnasky P.R.* Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound // *J. Endoscopy*. – 2002. – №8. – P.617-623.

58. *Dietze M.A., Delforge M.* Evaluation criteria for acute pancreatitis // *J. Rev Med Liege*. – 2002. – №11. – P.701-709.

59. *Ho H.S., Frey C.F.* Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis // *J. Arch Surg*. – 1995. – Vol. 130. – P.617-623.

60. *Howes N., Greenhalf W., Rutherford S., et al.* A new polymorphism for the R122H mutation in hereditary pancreatitis // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. №2. – P.247-250.

61. *King N.K., Powell J.J., Redhead D.* A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis // *Scand J Gastroenterol*. – 2003. – №4. – P.433-436.

62. *Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.* A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on European/North American multicentre study // *JAMA*. – 1993. – Vol. 270. – P.2957-2963.

63. *Louis C., Loire J., Manganas D.* Surgical treatment of acute pancreatitis with infected necrosis by necrosectomy-pancreatostomy // *J. Ann Chir*. – 2002. – №8. – P.606-611.

64. *Mithofer K., Mueller P.R., Warsaw A.L.* Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess // *World J. Surg*. – 1997. – №2. – P.162-168.

65. *Pitchumoni C.S., Patel N.M., Shah P.* Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? // *J.din. Gastroenterol*. 2005. – Vol. 39. №9. – P.798-814.

66. *Salem M.Z., Cunha J.E., Coelho A.M., et al.* Effects of octreotide pretreatment in experimental acute pancreatitis // *J. Pancreatol*. – 2003. – №2. – P.164-168.

67. *Werner J., Hartwig W., Uhl W., et al.* Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis // *J. Pancreatol*. – 2003. – №2. – P.115-127.

Информация об авторах:

Имаева Альфия Камилевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3, e-mail: Galieva_a@mail.ru; Мустафин Тагир Исламнурович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3, Шарифгалиев Ильдар Асхадulloевич – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, 45001, г. Уфа, Лесной проезд, 3, e-mail: ildarado@bk.ru.

Information About the Authors:

Imaeva Alfa Kamilevna – MD, PhD, associate professor of the Department of pathologic Anatomy, 450071, Russia, Ufa, Lesnoy proyezd, 3, e-mail: Galieva_a@mail.ru; Mustafin Tagir Islamnurovich – MD, PhD, DSc, the Head of Department of pathologic Anatomy; Sharifgalieva Ildar Aschadulloevich – MD, PhD, associate professor of the Department of pathologic Anatomy, e-mail: ildarado@bk.ru.

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯЕлена 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 BURYATIAE.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, Department of Cytology and Genetics)

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 составом (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

Таблица 1
Демографические показатели, характеризующие некоторые репродуктивные показатели по данным официальной статистики*

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

Примечание: * использованы данные [11].

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 поселениях 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).

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 поселениях 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 отдельного 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 как у 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 растёт 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 тоже 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 связано с особенностями гендерного поведения: поздним возрастом сексуального дебюта, меньшим числом брачных половых связей, более стабильными брачными отношениями, родами, как исходом первой беременности и меньшим числом абортотворений [3,29]. Межэтнические различия в клинической картине осложненной 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 маркерных систем (рис. 1) 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 территории Бурятии, Иркутской и Читинской областей. К исследованию были привлечены морфо-физиологические иммунологические и биохимические маркерные систе-

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 (группоспецифический компонент) Rh*d- (группа крови Rh) Ser*W (консистенция ушной серы Serumen) PTC*t (чувствительность к фенилтиокарбамиду) TF*D (система трансферрина) 	<ul style="list-style-type: none"> TF*C3 и TF*C2 (система трансферрина) PI*Z (система ингибитора протеиназ PI (α1-антитрипсина) Ser*d (консистенция ушной серы Serumen) отсутствие Rh(-) индивидов 	<ul style="list-style-type: none"> группы крови ABO и MN E1 (сывороточный фермент псевдохолинэстеразы 1-го локуса) ACP1 (кислая эритроцитарная фосфатаза) PGM1 (фосфофогликомутаза) 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].

мы. 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 исключать 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 вы-

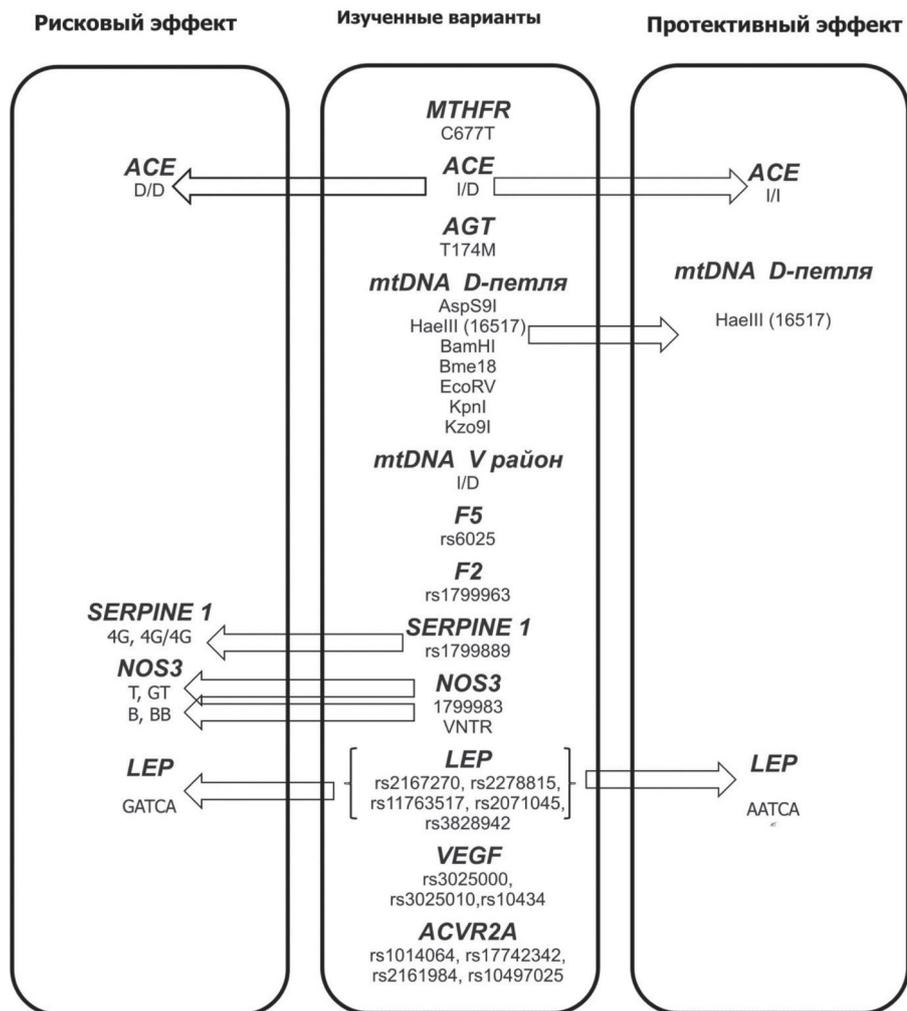


Рис. 2. Результаты ассоциативных исследований ПЭ у женщин-буряток [по 6, 7, 12, 23].

боркой 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 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 V и генотип ВВ VNTR-полиморфизма ($p < 0,01$ в обоих случаях), а также аллель T и генотип ТТ замены – G894T 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) – рисковым 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 (AspS9I, BamHI, BmeI8I, 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.

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. – 223 с.
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. Бурятия / Под ред. Л.Л. Абаева, Н.Л. Жуковской. – М.: Наука, 2004. – 633 с.
6. Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2014. – 23 с.
7. Голубенко М.В., Косянкова 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 дизрегуляторных состояниях у представительниц различных этнических групп Восточной Сибири: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2014. – 46 с.
9. Дашиев Б.Г., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю. Нозологическая структура заболеваемости мужчин русской и бурятской национальностей из бесплодных супружеских пар по данным обращаемости // 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. – 24 с.
11. Демографический ежегодник России. Статистический сборник – М., 2010. – 525 с.
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. Лябыгина 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. Запорожца, 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. – 187 с.

19. Показатели службы охраны матери и ребенка за 2009-2013 гг. в Республике Бурятия: Сборник статистических данных. – Улан-Удэ, 2013. – 50 с.

20. Порошина Н.И. Анатомо-антропологическая характеристика женщин при эндокринной форме бесплодия: Автореф. дисс. ... 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., Еремина 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 PI 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. Тудунова 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 обращения 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. – Vol. 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. – Vol. 24. №4. – P.782-786.

34. Zintaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies // J. Hum. Genet. 2008. – Vol. 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. №3. – P.330-340. (in Russian)

2. Basayeva K.D. Family and marriage at the Buryat. – Novosibirsk: Nauka, 1980. – 223 p. (in Russian)

3. Belokrinitskaya N.I., Belokrinitskaya T.E., Suturina L.V. The status of fertility, gender behavior and gynecologic incidence in various ethnic groups of Zabaykalskij Territory // Zabaikalskij medicinskij vestnik. – 2009. – №1. – P.37-39. (in Russian)

4. Belokrinitskaya 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. – №1 (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 dizregulation states at representatives of various ethnic groups of Eastern Siberia: Thesis of PhD. – Irkutsk, 2014. – 46 p. (in Russian)

9. Dashiyev B.G., Suturina 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. – №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., Suturina 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. – №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. №12. – P.1718-1726. (in Russian)

15. Labygina A.V., Zagarskaja E.Y., Suturina 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. – №4 (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 // *Bulleten sibirskoi medicinji*. – 2002. – №4. – P.7-10. (in Russian)

22. *Rinchindorzhiyeva M.P., Darzhayev Z.Y., Suturina 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 // *Genetica cheloveka i patologija*. – Tomsk: Pechatnaja manufactura, 2004. – P.220-227. (in Russian)

24. *Spitsyn V.A., Novorodovsky A.G., Spitsyna N.H., et al.* The polymorphism $\alpha 1$ -antitripsin in populations of Pamir: reproductive compensation – the possible mechanism of maintenance of a genetic variety on PI genes // *Genetika*. – 1989. – Vol. 25. №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 // *Medicinskaj genetika*. – 2007. – Vol. 6. №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. №11. – 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., Belokrinskaya T.E.* Reproductive health and gender behavior of girls – students of Zabaykalsky Krai. – Chita, 2011. – 160 p. (in Russian)

30. *Shiphkineeva 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. – Vol. 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. – Vol. 24. №4. – P.782-786.

34. *Zintaras E., Lau J.* Trends in meta-analysis of genetic association studies // *J. Hum. Genet.* 2008. – Vol. 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

Информация об авторах

Elena Robertovna Eremina – PhD, associate professor, Buryat State University Department of hospital surgery, Ulan-Ude; Republican Perinatal Centre, manager of medical genetic consultation, Ulan-Ude, Russia; 670009 Russia, Ulan-Ude, box 729, f. (3012) 428255, e-mail: ereelrob@rambler.ru; Nadezhda Petrovna Babushkina – 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; Aksana Nikolaevna Kucher – 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

© БЫКОВ Ю.Н., ЛЕВИНА Г.Ю., БОРИСОВ А.С. – 2014
УДК 616.833-009.7

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Юрий Николаевич Быков, Галина Юрьевна Левина, Алексей Сергеевич Борисов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. В статье приведены литературные данные об этиологии, патогенезе и клинике заболеваний периферической нервной системы с нейропатическим болевым синдромом.

Ключевые слова: нейропатическая боль, периферическая нервная система.

NEUROPATHIC PAIN IN PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Y.N. Bykov, G.Y. Levina, A.S. Borisov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article presents the data from the literature on etiology, pathogenesis and clinical features of neuropathic pain in peripheral nervous system disease.

Key words: neuropathic pain, peripheral nervous system.

Согласно данным эпидемиологического исследования EPIC, проведенного в 2008 году, из 33664 пациентов, обратившихся за неврологической помощью с жалобами на боль, нейропатический болевой синдром (НБ) наблюдался у 15301, а это 45,5%. У 19,3% болевой синдром наблюдался длительно, в среднем около 18 месяцев [18].

Зарубежные данные несколько отличаются: во Франции, например, при оценке хронической боли у 23712 человек в общей популяции с использованием опросника DN4 по почтовому опросу было выявлено 6,9% случаев с НБ [19,20]. В Англии с использованием опросника S-LANSS по выборке и почтовому опросу из 3002 человек «боль преимущественно нейропатического происхождения» была у 8,2% [21]. В Канаде с использованием телефонного опроса 1207 человек по случайной выборке из генеральной совокупности по опроснику DN4 нейропатическая боль в структуре хронической оказалась в 17,9% [20,23].

В отличие от ноцицептивной боли, невропатическая не соответствует тяжести и характеру повреждений, чаще сопряжена с коморбидными состояниями (диссомния, тревожные расстройства, депрессия и др.), что еще более отягощает течение заболевания и усиливает угнетающее влияние на качество жизни, трудоспособность, социальную активность, имеет трудности в диагностике и лечении, внося тем самым значительный вклад в социально-экономические потери.

Представленный обзор литературы построен с акцентом на нейропатическую боль при заболеваниях периферической нервной системы. Повреждение периферического звена соматосенсорной нервной системы, ведущее к появлению НБ, встречается чаще и происходит вследствие различных причин.

Выделяют следующие основные причинные факторы [1,4,6,8,10,11,22]:

- Травматическое повреждение (механическая, термическая, химическая травмы, краш-синдром, послеоперационные осложнения);
- Инфекционные заболевания вирусной природы (herpes zoster, ВИЧ-инфекция, нейроборрелиоз, лепра, гепатиты В и С и пр.);
- Ишемические повреждения (компрессионные сдавления в т.ч. при ревматоидном артрите, туннельных синдромах, тригеминальной невралгии; различных микроангиопатиях *vasa nervorum*, при васкулитах и др. состояниях);
- Токсико-дисметаболические нарушения (диабетическая полинейропатия, гипотериоз, уремия, алкогольная полинейропатия, алиментарная недостаточность витамина В₁, В₁₂, липоматозные невропатии, лекарственные невропатии при применении нейротоксичных препаратов – цитостатиков, нуклеозидов, метронидазола и пр., хроническое отравление ртутью, мышьяком, таллием, некоторыми фосфорорганическими веществами);
- Аутоиммунные повреждения (паранеопластическая невропатия, криоглобулинемия, системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена и пр.);
- Наследственные невропатии (семейная амилоидная невропатия, болезнь Фабри, болезнь Шарко-Мари, порфирия и пр.);
- Демиелинизирующие заболевания (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия);
- Объемные образования (шванномы, нейрофибромы и пр.);
- Комплексный регионарный болевой синдром;
- Фантомные боли.

Сложно однозначно отнести определенные заболе-

вания к одной группе факторов в силу их комплексного деструктивного действия на нервные клетки.

В адаптивном «сценарии» болевая информация воспринимается через термо- (при длительном воздействии) и механоноцицепторы (компрессия, растяжение нервных волокон, травма тканей), проводится по А-дельта тонким миелинизированным волокнам диаметром 1,0-5,0 мкм, со скоростью проведения 20 м/с. А-дельта («быстрые») волокна проводят импульсы через задние корешки в задние рога спинного мозга и далее по латеральному спиноталамическому тракту через ядра вентробазального комплекса таламуса по таламокортикальным путям в соматосенсорную кору. Там формируется ощущение «быстрой», «первичной», коротколатентной боли, имеющей четкую локализацию, адекватную интенсивность и продолжительность. Она имеет чаще острый, резкий характер, выполняя функцию защиты в условиях агрессивной окружающей среды [4,6,11,17].

При тканевом повреждении развивается каскад патофизиологических реакций. Включаются так называемые «молчащие» или «спящие» ноцицепторы (С-ноцицепторы). Они имеют более обширные рецептивные поля, воспринимают температурные, механические и химические воздействия, могут быть полимодальными – активируясь при воздействии двух и более различных по природе раздражителей. Особенностью ноцицепторов является способность к сенсibilизации (периферической сенситизации), при которой снижается порог чувствительности [4,11]. Но если у А-дельта механоноцицепторов повторные стимулы не вызывают сенсibilизацию, а у А-дельта термоноцицепторов порог снижается только при длительном термическом воздействии, то С-ноцицепторы сенсibilизируются уже после повторных раздражений. Механизм сенсibilизации обусловлен воздействием аллогенов, вырабатываемых при повреждении тканей. Это тканевые и плазматические субстанции, продуцируемые эндотелием сосудов и поврежденными нервными структурами, выделяющими нейрогенные химические активные вещества [4]. К аллогенным соединениям относятся брадикинин, каллидин, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, гистамин, серотонин, цитокины (интерлейкин-1), ионы калия, водорода, ацетилхолин, субстанция Р и др. [11,12,17].

Они имеют разные точки приложения: потенцирование действия или выработки других активных веществ, активация свободных окончаний, развитие «нейрогенного воспаления» за счет формирования отека и вазодилатации [11,12]. В результате повышения концентрации аллогенных соединений в тканях, изменения их соотношений увеличивается продолжительность периферической импульсации, подпороговые раздражения (в том числе неболевого характера) воспринимаются как болевые, развивается первичная гипералгезия в месте повреждения. Кроме того, после повреждения нервных структур повышается экспрессия натриевых и потенциалозависимых кальциевых каналов, что приводит к гипервозбудимости нейронов [4,12]. При прохождении кальция по потенциалозависимым кальциевым каналам высвобождается субстанция Р и глутамат, дополнительно включаясь в патофизиологическую цепочку. Поврежденные нейроны могут генерировать спонтанную эктопическую активность по ходу волокна. Норадреналин, высвобождающийся в синаптических терминалах в условиях возбуждения периферической вегетативной нервной системы (преимущественно симпатического отдела), стимулирует окончания чувствительных нервов, вызывая болевые ощущения [4,6].

В результате суммации всех указанных реакций фор-

мируется надпороговый сигнал, поступающий в задние рога спинного мозга, где развивается феномен wind-up – «взвинчивания» (усиление чувствительности нейронов к последующим импульсам), увеличение амплитуды и продолжительности ответа, снижение порога возбуждения, в том числе выходящее за пределы иннервируемых пораженными нервами зон (так называемая вторичная гипералгезия) [13-16]. В патофизиологической основе феномена взвинчивания лежит активация рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), возбуждаемыми медиатором глутаматом, приводящим к спонтанному возбуждению в С-волокнах, сенситизации и гипервозбудимости нейронов задних рогов. В задних рогах присутствует один из важных компонентов восходящей антиноцицептивной системы – желатинозная субстанция. Она регулирует проведение чувствительности, участвует в формировании ноцицептивного потока на сегментарном уровне, сокращает поток восходящей ноцицептивной информации, при возбуждении оказывая ингибирующее влияние на релейные нейроны («воротный контроль боли») [4,7,11]. На данном уровне также значительна роль тормозных нейромедиаторов – эндогенные энкефалины, гамма-аминомасляная кислота. От нейронов заднего рога импульсы от С-ноцицепторов поступают по спиноретiculo-таламическому, спиномезенцефалическому трактам в ретикулярную формацию, гипоталамус, лимбическую систему, ядра таламуса (медиальные, интралямнарные и задние), и далее – диффузно распространяются по всем отделам коры. К модулирующим нисходящим системам относятся средний мозг, мост (дорсолатеральный отдел), продолговатый мозг (ростровентральная часть, ядро шва), соматические участки коры, таламус, ядра ретикулярной формации. Стимуляция указанных структур может снижать боль или вызывать аналгезию. Основными модулирующими нейротрансмиттерами, обладающими антиноцицептивными эффектами вследствие их угнетающего действия на ноцицептивные нейроны задних рогов, являются норадреналин, серотонин; анальгетический эффект эндогенных опиоидов осуществляется благодаря их воздействию на опиатные рецепторы головного мозга – а именно серого вещества перивентрикулярной и периаквадуктальной областей, продолговатого мозга [8]. Дефицит антиноцицептивных систем в литературе обозначается термином «дезингибция» [4,5,11]. Особенное значение придается указанным выше нисходящим антиноцицептивным влияниям: недостаточность опиатной, норадренергической, серотонинергической систем приводит к увеличению продолжительности, интенсивности, изменению характера болевого синдрома [7,9,11]. Отдельного внимания заслуживает феномен деафферентации: при перерыве путей, проводящих ноцицептивные сигналы (дисфункция нейронов 1 и 2 порядка), провоцируется спонтанная генерация болевых импульсов в вышестоящих отделах. Данный феномен имеет место при постгерпетической, диабетической полинейропатиях, при фантомных болях [1,4].

Вышеуказанные периферические и центральные механизмы ноцицепции в норме и патологии неразрывно связаны и взаимоотягощают друг друга, формируя своеобразный порочный круг. Однако преобладающими для НБ являются периферическая и центральная сенситизация, эктопические разряды в поврежденных волокнах. Трудности диагностики без учета технических особенностей вопроса связаны с тем, что, с одной стороны, не каждое нарушение целостности и функций соматосенсорной нервной системы приводит к развитию нейропатического болевого синдрома. С другой стороны, один и тот же симптом развивается при действии отличных друг от друга причин или их совокупности у разных пациентов, клиническая картина имеет много общих черт при большом этиологическом разбросе заболеваний и дисфункциональных состояний. С третьей стороны, напротив, появление нескольких чувствитель-

ных нарушений может развиваться вследствие одного и того же патогенетического звена. Характер и интенсивность чувствительных нарушений также может меняться в течение заболевания.

Клинические проявления НБ представлены позитивными (плюс) и негативными (минус) симптомами. К негативным симптомам относятся анестезия и гипестезия в зоне поврежденных тканей или тканей, иннервируемых заинтересованным нервом. В рассмотренной литературе минус-симптомы подробно не рассматриваются. Особый интерес представляет позитивная симптоматика, проявляющаяся в виде болевых и неприятных ощущений. Плюс-симптомы могут быть вызванными (стимул-зависимыми) и спонтанными (стимул-независимыми); спонтанные в свою очередь – симпатически независимыми и симпатически поддерживаемыми [2-8,11,12,16,22].

К стимул-зависимым (индуцированным) симптомам относятся:

1) Аллодиния – появление боли в ответ на неболевое температурное либо механическое раздражение. Механическая аллодиния делится на статическую (при локальном воздействии на фиксированную точку – надавливание, прикосновение) и динамическую (при протяженном движущемся воздействии – дуновение ветра, проведение кисточкой). Патофизиологическая основа – эктопические разряды в поврежденном нервном волокне, повышенная экспрессия α -2- δ субъединицы потенциалозависимых кальциевых каналов (Б). А.Б. Данилов, О.С. Давыдов выделяют также температурную и механическую аллодинию.

2) Гипералгезия (первичная и вторичная) – увеличение выраженности болевых ощущений, не соответствующих силе нанесенного стимула. Первичная гипералгезия локализуется в зоне поврежденных тканей и обусловлена механизмами периферической сенситизации. Клинически помимо увеличения болевой чувствительности, субъективно отмечается снижение порога чувствительности к неболевому стимулу (гиперестезия). Вторичная гипералгезия распространяется на здоровые ткани расположенные вблизи поврежденных, значительно реже – на отдаленные участки (увеличение рецептивных полей), появляется только на повторное механическое раздражение. В ее развитии играет роль центральная сенситизация, развитие нейрогенного воспаления, активность первичных немиелинизированных афферентов при сенсбилизации С-волокон.

Гипералгезия может быть механической, тепловой (при прикосновении с поверхностями от 360), холодной (при охлаждении пораженной поверхности), химической (при взаимодействии со слабыми растворами лимонной, уксусной кислоты). Однако не стоит забывать, что гипералгезия субъективна по восприятию, при ее оценке следует учитывать личностные особенности пациента.

3) Гиперестезия – усиленное восприятие стимула.

4) Гиперпатия – симптом, когда после прекращения повторного воздействия болевого или неболевого стимула отмечается длительное выраженное болевое ощущение.

К стимул-независимым проявлениям соответственно относятся:

1) Дизестезическая симпатически поддерживаемая (зависимая) боль – чаще носит характер жжения, сопровождается вегетативными реакциями: локальными трофическими нарушениями, нарушениями микроциркуляции, терморегуляции, потоотделения, нарушениями мышечного тонуса (в т.ч. усиление физиологического тремора); развивается в результате активации вегетативной нервной системы, выброса норадреналина из симпатических терминалей. После блокады анальгетиками данный вид боли возвращается.

Чувство жжения также может поддерживаться за счет суммации эктопических спонтанных стимулов в поврежденных нервных волокнах.

2) Дизестезическая симпатически неподдерживаемая (независимая) боль – стреляющего, дергающего характера, как «удар током». Колющий, стреляющий характер боли появляется в результате обработки стимулов от эктопических разрядов. Спонтанная активность распространяется вдоль волокон, чаще – в поврежденных, но может затрагивать и здоровые нейронные оторстки. Боль купируется или значительно снижается при введении местных анестетиков при блокадах.

3) Дизестезия – извращенное восприятие стимулов, например, прикосновение холодного (пробирки, термомолика) вызывает чувство жжения, покалывания.

4) Аллохеярия – при нанесении стимула сенсорные ощущения появляются не только в области воздействия, но и в отдаленных областях.

5) Полиестезия – один стимул воспринимается как множественный.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Филатова Е.С., Эрдес Ш.Ф. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите // Лечащий врач. – 2011. – №4. – С.37-40.
2. Березовская А.П., Быков Ю.Н. Невропатическая боль (Сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 79. №4. – С.13-16.
3. Березовская А.П., Быков Ю.Н. Невропатическая боль (Сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 80. №5. – С.5-8.
4. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Невропатическая боль. – М.: Боргес, 2007. – 192 с.
5. Данилов А.Б. Боль смешанного типа. Патфизиологические механизмы – значение для клинической практики. Подходы к диагностике и лечению смешанных типов болевых синдромов. // Русский медицинский журнал. – 2014. – Специальный выпуск «Болевой синдром» – С.10-16.
6. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. – М.: АМА-ПРЕСС, 2012. – 580 с.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топико-нозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезни модифицирующей комплексной терапии // Consilium Medicum. – 2014. – №2. – С.15-23.
8. Левин О.С. Полинейропатии. – М.: МИА, 2005. – 496 с.
9. Мурашко Н.К. Невропатическая боль: междисциплинарный подход в диагностике и лечении. Рекомендации EFNS // Мистецтво лікування. – 2013. - №6. – URL: http://www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2013-07-24/neuropat_bol.pdf.
10. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Хроническая боль: патогенез клиника лечение: Учебное пособие для врачей. – М.: АМА-ПРЕСС, 2009. – 84 с.
11. Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Князькин И.В. и др. Боль. Молекулярная нейроиммуноэндокринология и клиническая патофизиология. – СПб.: Деан, 2006. – 304 с.
12. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Сенсорные нейропатии: этиология, патогенез, классификация, клинические проявления, диагностика // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – № 64. – С.28-33.

13. Топчий Н.В., Топорков А.С. Выбор оптимального НПВП для решения проблемы боли в общей врачебной практике // Российский медицинский журнал. – 2014. – №28. – С.2048-2055.
14. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №4. – С.438-444.
15. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – №12. – С.45-49.
16. Халикова Е.Ю. Невропатическая боль как компонент острой и хронической постоперационной и посттравматической боли: от диагностики к рациональной фармакотерапии // Российский медицинский журнал. – 2014. – Специальный выпуск «Болевой синдром». – С.38-43.
17. Цурко В.В., Шавловская О.А., Малышева Н.В. Боль как периферический феномен дорсопатии: приоритет местной терапии // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21. №21. – С.1051-1058.
18. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причины и характеристики в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу // Боль. – 2008. – №3 (20). – С.24-32.
19. Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N., et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // Pain. – 2008. – Vol. 136. – P.380-387.
20. Smith B.H., Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life // Curr Pain Headache Rep. – 2012. – Vol. 16. – P.191-198.
21. Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I., Lee A.J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey // J Pain. – 2006. – №7. – P.281-289.
22. Toth S., Moulin D.E. Neuropathic Pain: Causes, Management and Understanding. – Cambridge University Press, 2014. – 378 p.
23. Toth C., Lander J., Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population // Pain Med. – 2009. – №10. – P.918-929.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Filatova E.S., Jerdes Sh.F. Features of pain syndrome in rheumatic arthritis // Lechashij vrach. – 2011. – № 4. – P.37-40. (in Russian)
2. Berzovskaja A.P., Bykov Ju.N. Neuropathic pain (Part 1) // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 79. №4. – P.13-16. (in Russian)
3. Berzovskaja A.P., Bykov Ju.N. Neuropathic pain (Part 2) // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 80. №5. – P.5-8. (in Russian)
4. Danilov A B., Davydov O.S. Neuropathic pain. – Moscow: Borges, 2007. – 192 p. (in Russian)
5. Danilov A.B. Combined type of pain. Pathophysiological mechanisms – importance for clinical practice. Approaches in diagnostics and treatment of pain syndromes. // Rossijskij

- medicinskij zhurnal. – 2014. – Special'nyj vypusk "Bolevoj sindrom" – P.10-16. (in Russian)
6. Danilov A.B., Danilov A.B. Pain manage. Biopsychosocial method. – Moscow: AMA-PRESS, 2012. – 580 p. (in Russian)
7. Zhivolupov S.A., Samarcev I.N., Jakovlev E.V. Basic routes in treatment optimization of pain syndromes in neurological patients: neurophysiological analyses, topical and nosological interpretation, algorithm of disease modified complex therapy // Consilium medicum. – 2014. – №2. – P.15-23. (in Russian)
8. Levin O.S. Polyneuropathies. – Moscow: MIA, 2005. – 496 p. (in Russian)
9. Murashko N.K. Neuropathic pain: interdisciplinary approaches in diagnostics and treatment. Guideline of EFNS // Misteztvo lukovannia. – 2013. – №6. – URL: [http://www.health-](http://www.health-medix.com/articles/mistetzvo/2013-07-24/neuropat_bol.pdf)

medix.com/articles/mistestzvo/2013-07-24/neuropat_bol.pdf. (in Russian)

10. Podchufarova E.V., Jahno N.N. Chronic pain: pathogenesis, clinics, treatment. – Moscow: AMA-PRESS, 2009. – 84 p. (in Russian)

11. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Knjaz'kin I.V., et al. Pain. Molecular neuro-immuno-endocrinology and clinical pathophysiology. – St. Petersburg: Dean, 2006. – 304 p. (in Russian)

12. Sakovec T.G., Bogdanov Je.I. Sensor neuropathies: etiology, pathogenesis, classification, clinical features, diagnostics // Aktual'nye problemy mediciny. – 2012. – №64. – P.28-33. (in Russian)

13. Topchij N.V., Toporkov A.S. Optimal choice of NSAID for pain resolving in general practice // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2014. – №28. – P.2048-2055. (in Russian)

14. Turovskaja E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G. Contemporary attainments about pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. – 2014. – № 4. – P.438-444. (in Russian)

15. Filatova E.S., Turovskaja E.F. Neurogenetic mechanisms of chronic joint pain // Zhurnal nevrologii i psihatrii im. S.S. Korsakova. – 2013. – №12. – P.45-49. (in Russian)

16. Halikova E.Ju. Neuropathic pain as a component of acute and chronic post-operation and post-traumatic pain: from diagnostics to rational pharmacotherapy // Rossijskij medicinskij

zhurnal. – 2014. – Special'nyj vypusk "Bolevoj sindrom". – P.38-43. (in Russian)

17. Curko V.V., Shavlovskaja O.A., Malysheva N.V. Pain as peripheral phenomenon of dorsopathy: priority of local therapy // Russkij medicinskij zhurnal. – 2013. – Vol. 21. №21. – P.1051-1058. (in Russian)

18. Jahno N.N., Kukushkin M.L., Danilov A.B., et al. Rezul'taty Rossijskogo jepidemiologicheskogo issledovanija rasprostranennosti nejropaticheskoi boli, ee prichiny i harakteristiki v populjacii ambulatornyh bol'nyh, obrativshisja k vrachu nevrologu // Bol'. – 2008. – №3. – P.24-32. (in Russian)

19. Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N., et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // Pain. – 2008. – Vol. 136. – P.380-387.

20. Smith B.H., Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life // Curr Pain Headache Rep. – 2012. – Vol. 16. – P.191-198.

21. Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I., Lee A.J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey // J Pain. – 2006. – №7. – P.281-289.

22. Toth S., Moulin D.E. Neuropathic Pain: Causes, Management and Understanding. – Cambridge University Press, 2014. – 378 p.

23. Toth C., Lander J., Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population // Pain Med. – 2009. – №10. – P.918-929.

Информация об авторах:

Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой нервных болезней, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 200841, e-mail: bykov1971@mail.ru; Левина Галина Юрьевна – ординатор кафедры нервных болезней, e-mail: neurolevinabacter@mail.ru; Борисов Алексей Сергеевич – врач-невролог клиники нервных болезней.

Information About the Authors:

Bykov Yuri – Head of the Department of Nervous Diseases, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, tel. (3952) 200841, e-mail: bykov1971@mail.ru; Galina Y. Levin – ordinator of the Department of Nervous Diseases, e-mail: neurolevinabacter@mail.ru; Borisov Alex S. – neurologist clinic of nervous diseases.

© СЕМИНСКИЙ И.Ж., СЕРЕБРЕННИКОВА С.Н., ГУЗОВСКАЯ Е.В., СЕМЕНОВ Н.В. – 2014
УДК [612.014+516.33.04]:616-092

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ (СООБЩЕНИЕ 1)

Игорь Жанович Семинский, Светлана Николаевна Серебрянникова,
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 1)

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.

Цитокины представляют собой универсальную регуляторную систему медиаторов, контролирующую процессы пролиферации и дифференцировки клеточных элементов в кроветворной, иммунной и других гомеостатических системах организма [26]. Нарушение регуляторных механизмов является условием развития патологических состояний и заболеваний [30], и в этих случаях цитокины играют роль патогенетических факторов [5].

Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 1 типа (Th1), являются важнейшими индукторами клеточного иммунного ответа [11,15,23], гемопоэза и репаративных

процессов [6]. Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2 типа (Th2), способствуют активации В-клеток и продукции антител [10], т.е. они активируют гуморальный иммунный ответ [11,15]. Th2-цитокины принимают участие в развитии аллергических реакций и оказывают противовоспалительное действие [13]. Недостаток Th1-цитокинов в совокупности с высоким уровнем Th2-цитокинов является признаком иммуносупрессии и анергии иммунного ответа [6]. В некоторых случаях критерием дисрегуляции иммунной системы является именно дисбаланс цитокинов оппозитных пулов, а не уровень гиперцитокинемии отдельно взятого медиато-

ра. Для определения дисбаланса важное значение имеет оценка соотношения прежде всего интерферона γ (ИФН γ)/интерлейкина-10 (ИЛ-10) – ведущих цитокинов в своих группах [14].

Чрезмерная продукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции и вовлечению отдаленных органов [12]. Классические провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) – в избыточных концентрациях за счет системных эффектов участвуют в формировании полиорганной недостаточности [14,33], продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности [2]. Высокий уровень секреции этих цитокинов служит непосредственной причиной развития септического шока [34]. Бактериemia приводит к избыточной стимуляции моноцитов/макрофагов и гиперпродукции ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, вызывающих запредельную активацию нейроэндокринной системы, избыточное образование метаболитов цикла арахидоновой кислоты и оксида азота, внутрисосудистое свертывание крови. Клинически это проявляется в характерных симптомах септического шока, нарушении микроциркуляции и снижении артериального давления [27].

Показано наличие раннего феномена «цитокиновой бури» при панкреонекрозе в виде одновременной гиперпродукции Th1- и Th2-цитокинов, что во многом определяет характер течения и исход острого панкреатита. Аналогичные данные представлены в исследованиях по цитокиновому статусу при хирургическом сепсисе [16], разлитом перитоните [9,21], деструктивном холецистите [8], что свидетельствует о стереотипной реакции иммунной системы в ответ на ее «гиперстимуляцию» патогеном в виде разбалансировки цитокиновой сети с одновременной активацией оппозитных пулов цитокинов и последующим развитием иммуносупрессии вплоть до иммунопаралича [21]. Прогрессирование воспалительного процесса при данных заболеваниях, нарастание эндогенной интоксикации на фоне нарушений в иммунной системе приводят к развитию синдрома системной воспалительной реакции [7,29]. В результате преобладания системного эффекта провоспалительных цитокинов происходит резкое снижение функций регулирующих систем, поддерживающих гомеостаз, в результате которого реакция организма на воспаление становится системной [18]. При тяжелой травме [22], тяжелом сепсисе [16] возможен сдвиг баланса в сторону Th2-цитокинов, максимально выраженный у пациентов с септическим шоком [14]. Ряд авторов в данном ракурсе называют «ведущий» Th2-цитокин ИЛ-10 «интерлейкином смерти» [6].

Важная роль в регуляции процессов пролиферации и апоптоза клеток, результатом дисбаланса которых является опухолевый рост, принадлежит цитокинам [4]. При злокачественном росте с цитокинами взаимодействуют две системы: «неоплазма – цитокины» и «иммунная система – цитокины» [1]. При этом опухолевые клетки могут и продуцировать цитокины и экспрессировать соответствующие рецепторы [1,34]. Так, в частности, опухолевые клетки могут секретировать ИЛ-1, интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ФНО α , др., и использовать их в качестве аутокринных факторов роста, способствующих экспансии опухоли [34]. В цитоплазме малигнизированных клеток выявляется практически весь спектр молекул, участвующих в обработке регуляторных сигналов цитокинов и во включении определенных клеточных функций [31]. В опухолевом процессе большую роль играют ИЛ-1 β и ФНО α . Безусловное противоопухолевое влияние ФНО α опровергнуто убедительными доказательствами его участия в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. При росте опухоли уровень содержания ФНО α в крови может повышаться

как за счет его продукции опухолевыми клетками, так и в результате усиленного выделения макрофагами [24]. Наиболее значимыми для усиления биологического потенциала опухоли являются такие эффекты цитокинов, особенно ИЛ-1 β и ФНО α , как стимулирование пролиферации опухолевых клеток, образование сосудов в зоне опухолевого роста [1,37], экспрессия адгезионных молекул, вовлеченных в метастазирование трансформированных клеток [37]. Известно, что ИЛ-6 активно способствует формированию канцерогенного потенциала базалиом, подавляя апоптоз опухолевых клеток и одновременно стимулируя процессы ангиогенеза; увеличение содержания ИЛ-6 в тканях опухоли и крови рассматривается как прогностически неблагоприятный признак [17]. Противоопухолевое действие оказывают такие цитокины как ИЛ-2, интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-12 (ИЛ-12), а также ИФН γ [1]. ИЛ-12 широко используется для противоопухолевой терапии [38].

Имеются многочисленные данные, что при синдроме хронической усталости резко усиливается синтез лейкоцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО α . Однако, эти цитокины при данном заболевании синтезируются не только клетками крови, но и в ЦНС, особенно в гипоталамусе. Отмечена способность клеток передней доли гипофиза к синтезу и высвобождению ИЛ-6, которые усиливаются под влиянием ИЛ-1 и некоторых пептидов тимуса. При синдроме хронической усталости увеличивается уровень провоспалительных цитокинов в ЦНС и падает уровень ИФН γ , что обеспечивает развитие таких симптомов заболевания, как анорексия, пирогенные, сомногенные и поведенческие эффекты [20]. Фармакологическое использование интерферона α (ИФН α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в высоких дозах может приводить к развитию симптомов тревоги, психоза и депрессии [35].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов, свободных окислительных радикалов, активация системы комплемента в месте повреждения запускают продукцию хемокинов – большой группы цитокиновых молекул, отвечающих за рекрутирование лейкоцитов в очаг поврежденной ткани [25,36] и в места проникновения инфекции [19]. Однако хроническое накопление лейкоцитов при персистирующей инфекции или при асептическом воспалении играет патогенетическую роль в развитии ряда заболеваний человека (псориаз, ревматоидный артрит, др.) [28].

Важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний играют ФНО α [24], ИЛ-12 [32], ИЛ-1 [27]. Концентрация ФНО α в крови коррелирует с тяжестью и исходом воспалительного процесса и поэтому может служить маркером активности заболевания [3]. Также повышенная продукция ФНО α может быть причиной развития осложнений острых воспалительных процессов и реакций отторжения трансплантата [24].

Таким образом, цитокины играют важную роль в патогенезе различных заболеваний, и их изучение является перспективным для понимания механизмов развития патологических процессов с возможностью лечебной коррекции.

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. Антонеева 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 полимодальных локальных и дистантных эффектов при прогрессирующих формах рака яичника // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. №4. – С.43-49.
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. №1. – С.8-19.
3. Аутенилюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова Г.Г. и др. Содержание цитокинов IL-1 β , TNF α и уровни антител к TNF α у больных с онкологическими и воспалительными заболеваниями // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. №3. – С.11-15.
4. Белокрыницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н. и др. Фактор некроза опухолей α и трансформирующий фактор роста β в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. №1. – С.31-33.
5. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. – 2000. – №5 – С.11-17.
6. Демин Д.Б., Смолягин А.И., Попова Е.В. и др. Влияние перфторана, высоких доз аскорбиновой кислоты и их комбинации на цитокиновый профиль и уровень сывороточных иммуноглобулинов при остром панкреатите // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. №3. – С.59-63.
7. Джафаров Ч.М., Абдуллаев И.А. Влияние озонированного перфторана на показатели иммунного статуса и цитокинового профиля при распространенных перитонитах // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12. №4. – С.87-91.
8. Жидовинов А.А., Журнаджьянц В.А., Жидовинов Г.И., и др. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. №3. – С.27-33.
9. Жидовинов А.А., Чуров П.И., Чукарев С.В. и др. Клинико-лабораторная стратификация эндогенной интоксикации и SIRS у больных с распространенной формой аппендикулярного перитонита // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. №1. – С.25-30.
10. Заргарова Т.А., Фаворова О.О. Исследование роли цитокинов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и рассеянном склерозе // Иммунология. – 1999. – №5. – С.9-13.
11. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – №2. – С.77-79.
12. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. №4. – С.45-49.
13. Козлов В.А., Душкин М.И., Верещагин Е.И. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. №1. – С.8-14.
14. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. №2. – С.15-29.
15. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В. Динамика цитокинов при антигенемии вируса клещевого энцефалита у лиц после укуса клеща // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. №1. – С.35-39.
16. Кузнецов В.П., Чихладзе М.В., Сепиашвили Я.Р. Тактика иммунокорректирующего лечения при инфекциях // Аллергол. иммунол. – 2001. – Т. 2. №1. – С.92-104.
17. Кузякина Л.В., Снарская Е.С., Дорофеев А.Е. и др. Особенности цитокинового спектра крови у больных с базалиомами кожи: патогенетические и клинические аспекты // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. №3. – С.21-26.
18. Лобанов С.Л., Цыбилов Н.Н., Ханина Ю.С. и др. Динамика провоспалительных цитокинов при панкреатогенном ферментативном перитоните // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – №1. – С.81-85.
19. Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов // Успехи соврем. биологии. – 2001. – Т. 121. №6. – С.589-603.
20. Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А. и др. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5. №2. – С.3-14.
21. Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Plax-анализа) // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. №1. – С.20-27.
22. Пичугина Л.В., Пинегин Б.В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение // Иммунология. – 2008. – №1. – С.55-64.
23. Поддубняк О.П., Галицкий Л.А., Симбирцев А.С. и др. Оценка клинической эффективности и иммуномодулирующего действия беталейкина в комплексном лечении туберкулеза легких у впервые выявленных больных // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. №4. – С.48-53.
24. Рыдоловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. №3. – С.4-10.
25. 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.
26. Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний // Иммунология. – 2002. – №4. – С.243-247.
27. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. – 1998. – №3. – С.9-17.
28. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология. – 1999. – №4. – С.9-14.
29. Стунин В.А., Гивировская Н.Е., Жидких Н.В. Клиническая эффективность применения индукторов интерферона у хирургических больных // Хирургия. – 2010. – №6. – С.52-56.
30. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – №12. – С.3-10.
31. Турпаев К.Т., Литвинов Д.Ю. Редокс-зависимая регуляция экспрессии генов, индуцируемых окисью азота // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38. №1. – С.56-68.
32. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. – 1999. – №4. – С.5-9.
33. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. №3. – С.361-368.
34. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998. – №2. – С.9-13.
35. Asnis G.M., De la Garza R., 2nd, Kohn S.R., et al. IFN-induced depression: a role for NSAIDs // Psychopharmacol Bull. – 2003. – Vol. 37. №3. – P.29-50.
36. Kinsley G.R., Okusa M.D. Inflammation in acute kidney injury // Nephron. Exp. Nephrol. – 2008. – Vol. 109. №4. – P.e102-e107.
37. Leek R.D., Landers R., Fox S.B., et al. Association of tumor necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P.2246-2251.
38. Trinchieri G. Function and clinical use of interleukin-12 // Curr. Opin. Hematol. – 1997. – Vol. 4. №1. – P.59-66.

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. Antonov V.G., Kozlov V.K. Pathogenesis of oncologic diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunodepression and immune resistance // Cytokini i vospalenie. – 2004. – Vol. 3. №1. – P.8-19. (in Russian)
3. Autenshlus A.I., Shkunov A.N., Ivanova G.G., et al. IL-1 β and TNF α cytokines content and the level of anti-TNF α antibodies in patients with oncological and inflammatory diseases // Cytokini i vospalenie. – 2005. – Vol. 4. №3. – P.11-15. (in Russian)
4. Belokrinskaya T.E., Vitkovsky Yu.A., Ponomaryova Yu.N., et al. TNF α and TGF β in regulation of apoptosis and cell proliferation in cervical intra-epithelial neoplasia and carcinoma of uterine cervix // Cytokini i vospalenie. – 2006. – Vol. 5. №1. – P.31-33. (in Russian)
5. Vasilyeva G.I., Ivanova I.A., Tyukavkina S.Yu. Mononuclear and polymorphonuclear phagocytes cooperation mediated by mono- and neutrophilokines // Immunologiya. – 2000. – №5. – P.11-17. (in Russian)
6. Demin D.B., Smoliagin A.I., Popova E.V., et al. Influence of perfortan, high doses of ascorbic acid and their combination on cytokine profile and level of serum immunoglobulins in acute pancreatitis // Cytokini i vospalenie. – 2009. – Vol. 8. №3. – P.59-63. (in Russian)
7. Jafarov C.M., Abdullaev I.A. The influence of ozonatedperfortan on indicators of immune status and cytokine profile in generalized peritonitis // Cytokini i vospalenie. – 2013. – Vol. 12. №4. – P.87-91. (in Russian)
8. Zhidovinov A.A., Zurnadzhants V.A., Zhidovinov G.I., et al. Importance of endotoxic shock markers and cytokine profile for diagnosis and effective treatment in complicated cholecystitis // Cytokini i vospalenie. – 2006. – Vol. 5. №3. – P.27-33. (in Russian)
9. Zhidovinov A.A., Chuprov P.I., Chukarev S.V., et al. Clinical and laboratory test-based stratification of endogenous intoxication and SIRS in patients with diffuse form of appendicitis-related peritonitis // Cytokini i vospalenie. – 2007. – Vol. 6. №1. – P.25-30. (in Russian)
10. Zargarova T.A., Phavorova O.O. The study of role of cytokines in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis // Immunologiya. – 1999. – №5. – P.9-13. (in Russian)
11. Ketlinskiy S.A. The role of T-helpers 1 and 2 in humoral and cell-mediated immunity regulation // Immunologiya. – 2002. – №2. – P.77-79. (in Russian)
12. Knorring G.Yu. Cytokine network as a target for systemic enzyme therapy // Cytokini i vospalenie. – 2005. – Vol. 4. №4. – P.45-49. (in Russian)
13. Kozlov V.A., Dushkin M.I., Vereschagin E.I. Vaccines against atherosclerosis: the state of the problem and perspectives // Cytokini i vospalenie. – 2008. – Vol. 7. №1. – P.8-14. (in Russian)
14. Kozlov V.K. Immune system dysfunction in sepsis: diagnostic possibilities // Cytokini i vospalenie. – 2006. – Vol. 5. №2. – P.15-29. (in Russian)
15. Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V. Dynamics of cytokines and tick-borne encephalitis virus antigenemia in individuals after stinging of the tick // Cytokini i vospalenie. – 2008. – Vol. 7. №1. – P.8-14. (in Russian)
16. Kuznetsov V.P., Chikhladze M.V., Sepiashvili Ya.R. The strategy of immunocorrection in patients with infection // Allergol. immunol. – 2001. – Vol. 2. №1. – P.92-104. (in Russian)
17. Kuziakina L.V., Snarskaia E.S., Dorofeev A.E., et al. Blood cytokine patterns in patients with basal-cell carcinoma: pathogenetic and clinical aspects // Cytokini i vospalenie. – 2006. – Vol. 5. №3. – P.21-26. (in Russian)
18. Lobanov S.L., Tsybikov N.N., Khanina Yu.S., et al. Proinflammatory cytokines dynamics in enzyme pancreatogenic peritonitis // Zabaikalskiy medicinskiy vestnik. – 2012. – №1. – P.81-85 (in Russian)
19. Lyashenko A.A., Uvarov V.Yu. About systematization of cytokines // Uspehisovr. biologii. – 2001. – Vol. 121. №6. – P.589-603. (in Russian)
20. Nesterova I.V., Balmasova I.V., Kozlov V.A., et al. Chronic fatigue syndrome and immune dysfunction in patients with recurrent viral infections: clinical immunologic characteristic and features of serotonin regulation // Cytokini i vospalenie. – 2006. – Vol. 5. №2. – P.3-14. (in Russian)
21. Ostanin A.A., Leplina O.Yu., Shevela E.Ya., et al. The assessment of cytokine pattern in patients with severe sepsis using the Bio-Plex-protein assay system // Cytokini i vospalenie. – 2004. – Vol. 3. №1. – P.20-27. (in Russian)
22. Pichugina L.V., Pinegin B.V. Intracellular cytokines: problems of detection and clinical significance // Immunologiya. – 2008. – №1. – P.55-64. (in Russian)
23. Poddubnyak O.P., Galizky L.A., Simbirtsev A.S., et al. Evaluation of Betaleukin clinical effectiveness and immunomodulatory activity in primarily diagnosed tuberculosis patients // Cytokini i vospalenie. – 2007. – Vol. 6. №4. – P.48-53. (in Russian)
24. Rydlovskaya A.V., Simbirtsev A.S. TNF α functional gene polymorphism and pathology // Cytokini i vospalenie. – 2005. – Vol. 4. №3. – P.4-10. (in Russian)
25. 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)
26. Sennikov S.V., Silkov A.N., Kozlov V.A. Allelic variants and isoforms of cytokines in diagnosis and pathogenesis of immune disorders // Immunologiya. – 2002. – №4. – P.243-247. (in Russian)
27. Simbirtsev A.S. The biology of human interleukin-1 family // Immunologiya. – 1998. – №3. – P.9-17. (in Russian)
28. Simbirtsev A.S. Interleukin-8 and others chemokines // Immunologiya. – 1999. – №4. – P.9-14. (in Russian)
29. Stupin V.A., Givirovskaia N.E., Zhidkikh N.V. Clinical efficiency of the use of interferon inducers in surgical patient // Khirurgiia (Mosk.). – 2010. – №6. – P.52-56. (in Russian)
30. Titov V.N. The significance of macrophages in the onset of inflammation; the effects of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of hypothalamo-hypophysis system (a survey) // Clinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2003. – №12. – P.3-10. (in Russian)
31. Turpaev K.T., Litvinov D.Yu. Redox-dependent regulation of gene expression induced by nitric oxide // Mol. Biol. (Mosk.). – 2004. – Vol. 34. №1. – P.56-68. (in Russian)
32. Freidlin I.S. Interleukin-12 – the key cytokine of immunoregulation // Immunologiya. – 1999. – №4. – P.5-9. (in Russian)
33. Chereshevnev V.A., Gusev E.Yu. Immunology of inflammation: the role of cytokines // Med. immunol. – 2001. – №3. – P.361-368. (in Russian)
34. Shichkin V.P. Pathogenetic significance of cytokines and prospects cytokine/anticytokine therapy // Immunologiya. – 1998. – №2. – P.9-13. (in Russian)
35. Asnis G.M., De la Garza R., 2nd, Kohn S.R., et al. IFN-induced depression: a role for NSAIDs // Psychopharmacol Bull. – 2003. – Vol. 37. №3. – P.29-50.
36. Kinsley G.R., Okusa M.D. Inflammation in acute kidney injury // Nephron. Exp. Nephrol. – 2008. – Vol. 109. №4. – P.e102-e107.
37. Leek R.D., Landers R., Fox S.B., et al. Association of tumor necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P.2246-2251.
38. Trinchieri G. Function and clinical use of interleukin-12 // Curr. Opin. Hematol. – 1997. – Vol. 4. №1. – P.59-66.

Информация об авторах:

Семи́нский Игорь Жа́нович – 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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ИЗАТУЛИН В.Г., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю., КЕНСОВСКАЯ И.М. – 2014
УДК: 611.018.21: [616.5-003.92:616.41]

РОЛЬ РАЗНЫХ ПУЛОВ ФИБРОБЛАСТОВ В ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНОЙ РАНЫ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Владимир Григорьевич Изатулин¹, Владислав Юрьевич Лебединский², Инна Михайловна Кенсовская¹
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева; ²Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, и. о. ректора – д.ф.-м.н., проф. А. Д. Афанасьев, центры медико-биологических исследований и здоровьесберегающих технологий, научный руководитель – д.м.н., проф. В.Ю. Лебединский)

Резюме. В работе показана динамика изменений фибробластов при заживлении дермальных ран в условиях изменения гормонального статуса (резорбтивная и местная гиперпролактинемия) у экспериментальных животных, а также вскрыта возможность участия их различных пулов (дермальные, эпидермальные и мигрирующие их предшественники) в оптимизации раневого процесса и в формировании нормотрофического типа рубца кожи.

Ключевые слова: фибробласты, рубец кожи, гиперпролактинемия.

THE INFLUENCE OF LOCAL HYPERPROLACTINEMIA ON MORPHOLOGIC AND AESTHETIC CHARACTERISTICS OF SCAR TISSUES

V.G. Isatulin¹, V.U. Lebedinskiy², I.M. Kensovskaya¹
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk State Technical University, Russia)

Summary. The possibility directed to the correction of developing process of scar tissue by Lactin was studied in given experiment. The results showed the prospective usage of the drug for the improvement of morphologic and aesthetic characteristics of the scar.

Key words: scar tissue, correction, lactin drug.

В структуре дермы различают два основных слоя, разделенных сетью капилляров: папиллярный и ретикулярный, в которых дано достаточно подробное описание строения и функций соединительных клеток фибробластической природы. А также показано их участие в воспалительном процессе и при заживлении кожных ран различного генеза [4,5,6,7,11].

Согласно современных представлений [3,11] пул фибробластов кожи неоднороден, и их можно подразделить на три основные группы. Первые две – (дермальные и эпидермальные) расположены непосредственно в коже, которые в генетической памяти хранят информацию об особенностях ее строения, формирования и функции. Причем первая из них – дермальные фибробласты, ответственна в основном за изменения в собственно коже, а вторая группа – за перестройку её сетчатого слоя и за межклеточные взаимоотношения с эпидермальными клетками. Третья группа представлена предшественниками фибробластов, активно мигрирующих в кожу при воспалительном процессе в ней.

В тоже время дермальные фибробласты выполняют многообразные функции, но основными из них являются: продукция, организация и обновление межклеточного матрикса; участие в воспалении и в заживлении ран; регуляция дифференцировки эпителия [9,13,15]. Они продуцируют различные типы белков [14], но наиболее значимым белком дермы является коллаген.

На настоящий момент достаточно подробно изучено действие пролактина на организм человека и животных, и выявлены более 40 эффектов на его применение [3]. Однако, в доступной литературе нет сведений о влиянии этого гормона на течение воспалительного процесса в коже при местном его применении как лечебного средства.

Цель работы: Определить характер участия различных пулов фибробластов дермы в оптимизации биомеханических свойств и достижении значимого косметического эффекта при заживлении ран кожи в условиях гиперпролактинемии.

Материалы и методы

Работа выполнена на 220 беспородных крысах самцах массой 170±15,2 г, содержавшихся в условиях вивария. Животные, согласно цели исследования, были подразделены на 3 группы:

Первая группа – 70 крыс, которым внутримышечно вводили физиологический раствор (контроль).

Вторая группа – 70 крыс, на которых изучали влияние на формирование рубца кожи экзогенной гиперпролактинемии, создаваемой внутримышечным введением пролактина.

Третья группа – 70 крыс, на которых изучали местное влияние гормона пролактин на заживление дермальных ран.

Исходное состояние кожи исследовано на 10 интактных животных.

Экспериментальным животным, в состоянии наркоза, в межлопаточной области производили через трафарет электрокоагулятором кожные раны диаметром 6 мм, после чего вводили или наносили испытуемый препарат.

Гиперпролактинемия в течение первых 7 суток эксперимента вызывали посредством внутримышечного введения (25 ед/кг массы животного) гормона (2 группа) и путем местного его применения в виде аппликаций на область экспериментальных ран (3 группа).

В качестве основы [7] для приготовления препарата в последней группе использовали индифферентный гель. Гелиевая основа обладает гидрофильными свойствами и создает за счет влажной среды оптимальные условия для заживления ран. Учитывая строение дермы, особенности её васкуляризации и уровень метаболизма в ней, оптимальная концентрация активного вещества (пролактина) в геле составляет – 5%. Согласно периода выведения препарата из организма и продолжительности его фармакологического действия, гель наносили на раневую поверхность два раза в сутки на протяжении первых 7 суток после нанесения травмы.

Визуально и макроскопически проявления воспалительно-репаративного процесса (характер заживления и формирование рубцов кожи) оценивали по выраженности воспаления, по скорости формирования грануляционной ткани, по характеру, срокам эпителизации раневой поверхности, по степени васкуляризации рубца и по его качеству (нормотрофический, гипотрофический, гипертрофический).

Раневой процесс изучали гистологическими и морфометрическими методами на микропрепаратах, изготовленных из экспериментального материала. Сроки забора материала составляли от 2 ч до 180 суток. Для изучения морфологии раны и формирующегося рубца кожи применяли окраски: гематоксилин-эозином, азур II-эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизон и пикрофуксином по методу М.К. Васильцова [1,2], которые использовали для оценки состояния клеток, межклеточного вещества соединительной ткани и определения содержания коллагена.

При оценке динамики воспалительно-репаративного процесса учитывали: продолжительность его фаз; состояние микроциркуляторного русла; изменение тучных клеток; скорость миграции лейкоцитов (по их концентрации в различных зонах очага воспаления); характер и динамику изменения клеточных элементов в ране (нейтрофилов, мононуклеаров, макрофагов и фибробластов); пролиферативную активность фибробластов; интенсивность коллагенообразования; развитие и перекалибровку сосудов в грануляционной ткани; сроки формирования коллагеновых волокон, образование их пучков; сроки возникновения демаркационного вала; скорость и сроки удаления детрита из раны; степень зрелости грануляционной ткани (по концентрации в ней коллагена, клеточных элементов, сосудов и по содержанию воды); относительные объемы в рубце кожи клеточных элементов, сосудов и волокон; скорости эпителизации раневого дефекта.

Биомеханические свойства (15-180 сутки) формирующегося рубца (прочность, эластичность и упругость) и его ремоделирование определяли по методике О.С. Мишарева с соавт. [7].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica v. 6.1 (StatSoft, USA, 1999). Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с использованием теста Манна-Уитни в соответствии с рекомендациями О.Ю. Ребровой (2002) [9]. За критический уровень значимости было принято значение $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что нанесение раны сопровождается массовой альтерацией клеточных элементов соединительной ткани, в том числе и фибробластов. Это наблюдается в первые часы после нанесения раны. Обращает на себя внимание то, что посттравматическая альтерация имеет различную степень выраженности в разных группах эксперимента.

Так, сохранность фибробластов (к 2 часам раневого воспаления) во 2-ой экспериментальной группе превысило их количество в контроле в 1,1, а в 3-й группе – в 1,3 ($p<0,05$) раза. Сравнивая 2-ю и 3-ю группы, можно отметить, что превышение количества фибробластов

Количество фибробластов в очаге раневого воспаления, тыс./мм³

группа	Исходный уровень	2 ч	6 ч	12 ч	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	117,3 115,6;119,7	68,1 66,7;70,4	62,3 60,8;65,3	67,8 64,9;70,1	76,2 74,5;77,7	108,7 105,6;109,5	147,2 145,1;150,2	140,6* 139,8;142,4	131,4 130,1;132,7
2	117,3 115,6;119,7	*# 72,1 70,7;74,3	*# 75,6 73,5;76,8	*# 78,9 75,9;80,2	*# 84,4 82,1;86,3	*# 124,5 121,8;127,4	*# 163,2 161,9;166,2	*# 132,5 129,8;135,2	*# 122,6 120,1;126,3
3	117,3 115,6;119,7	*#Δ 88,5 85,7;90,2	*#Δ 94,5 91,4;96,5	#Δ 96,9 94,1;98,5	*#Δ 102,5 100,1;104,8	*#Δ 138,6 135,4;141,3	*#Δ 151,4 147,9;153,4	+# 129,7 127,7;131,7	* 119,0 116,7;121,5

Примечания: * – статистически значимые различия ($p<0,05$) с предыдущим сроком, # – статистически значимые различия с первой группой, Δ – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 группой.

в области раны при местном применении пролактина было в 1,23 раза больше ($p<0,05$), чем при внутримышечном введении препарата (табл. 1).

Позитивным является и то, что до конца 1 суток эксперимента количество фибробластов при местном применении гормона сохраняется на более высоком уровне, чем в 1 2 группах. Кроме того, пик накопления фибробластов в 3-ей группе отмечается на 2-3 сутки, и он наступает раньше, чем в контроле и во 2 группе (3 сутки). Эта тенденция при альтерации отмечается в парараневой зоне не только у других клеточных элементов, но и у сосудов микроциркуляторного русла, сохраняясь на протяжении первых 6 часов раневого процесса [4].

Таким образом, статистически значимо видно, что пролактин в ранний посттравматический период создает условия не только для сохранения сосудов, но и клеток соединительной ткани за счет выраженного стресс-лимитирующего его действия. Проявляется и прямое действие гормона на клетки соединительной ткани в виде повышения их резистентности к травмирующему фактору, что согласуется с результатами ряда авторов [3].

Кроме того, сохраняя более высокую функциональную активность, лейкоциты, макрофаги и фибробласты в более ранние сроки, чем в контроле, обеспечивают формирование демаркационного клеточного вала, который отграничивает зону поражения от здоровых тканей. Более быстрое его формирование в значительной степени обеспечивает активное начало репаративных процессов. В условиях гиперпролактинемии, особенно при местном использовании гормона, количество фибробластов уже со 2 суток развития раневого процесса превышает их уровень в контроле.

Наряду с этим пролактин стимулирует не только миграцию, пролиферацию и дифференцировку фибробла-

Таблица 2

Содержание коллагена в рубце кожи, усл. ед.

группа	15 суток	30 суток	60 суток	180 суток
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	20,1 19,3;22,8	+ 26,7 25,4;27,1	+ 30,4 29,3;30,7	+ 34,8 33,6;36,2
2	# 22,5 20,9;23,2	+ 27,4 26,5;28,3	+# 33,1 31,8;33,6	+ 36,2 36,0;38,1
3	#Δ 25,1 24,2;27,3	+#Δ 29,2 28,1;30,6	+#Δ 36,4 34,7;38,5	+#Δ 38,9 36,6;40,1

Примечания: * – статистически значимые различия ($p<0,05$) с предыдущим сроком, # – статистически значимые различия с первой группой, Δ – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 группой.

стов, но и их синтетическую активность. Так выявлено, что содержание коллагена на 30 сутки и последующие сроки эксперимента во 2-ой и особенно в 3-ей группе значительно больше по сравнению с контролем (табл. 2).

Это находит свое отражение и на темпах формиро-

вания коллагеновых волокон, их пучков, состоянии грануляционной ткани, более быстрой перекалибровке в ней кровеносных сосудов.

Динамику формирования грануляционной ткани, скорость ее созревания и ремоделирование наглядно демонстрируют изменения относительных объемов волокон, клеточных элементов и сосудов при формировании и ремоделировании рубца кожи. Так, полученные данные указывают на то, что темпы его созревания значительно выше при местном применении препарата. К окончанию эксперимента (180 сутки) в структуре рубца (контроль) отмечается 71,3% волокон, 19,4% – клеток и 9,3% – сосудов. При резорбтивном использовании препарата: количество волокон в нем составляет 76,9%, клеток – 15,2%, сосудов – 7,9%; при местном применении пролактина относительный объем волокон в рубце достигает 78,7%, а сосудов и клеток снижается до 6,7% и 14,6% соответственно. Вероятно, это можно объяснить тем, что на темпы формирования грануляционной ткани в области раны опосредованное действие оказывает и антиангиогенный эффект пролактина [15].

Таблица 3

Прочность рубца кожи, г

группа	15 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	287,0 273,2;291,6	* 305,8 303,1;307,5	* 316,2 313,2;318,7	* 334,6 332,4;335,8
2	# 480,2 477,6;485,4	*# 497,1 493,7;499,2	*# 531,5 526,2;534,8	*# 554,6 549,8;557,5
3	#Δ 512,6 509,5;513,7	*# 523,4 520,2;525,1	*#Δ 552,2 549,7;555,4	*#Δ 581,6 578,4;584,3

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с предыдущим сроком, # – статистически значимые различия с первой группой, Δ – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 группой.

Сравнительный анализ полученных результатов также показал, что при местном применении пролактина формируется в 100% случаев нормотрофический рубец с более низким содержанием клеток и кровеносных сосудов, обладающий более выраженными косметиче-

скими свойствами. В 1 и 2 группах он возникает в 60 и 70% случаев соответственно.

Оптимизация репаративных процессов, особенно при местном использовании гормона, отражается и на биомеханических характеристиках, формирующегося рубца кожи. При этом его прочность по сравнению с контролем возрастает в 1,74, а упругость – в 1,46 раза ($p < 0,05$) (табл. 3).

Одновременно изменяются и клинические свойства рубца кожи: он становится более эластичным и менее васкуляризованным и по своим морфологическим характеристикам соответствует нормотрофическому типу.

В заключение следует отметить, что достижение выраженного косметического эффекта при местном применении пролактина, вероятно, становится возможным по нескольким причинам:

– быстрая кумуляция гормона в паранево-область за счет выраженного стресслимитирующего действия большую сохранность в ней сосудов и клеток соединительной ткани;

– большая сохранность фибробластов в зоне раневого воспаления, обладающих генетической информацией о структуре интактной дермы. И меньшая миграция в паранево-область их предшественников костномозгового происхождения, не обладающих этой информацией;

– местное применение пролактина в большей степени оказало выраженное действие на пул фибробластов папиллярного слоя дермы, ответственных за «косметические характеристики» формирующегося рубца кожи.

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. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы научно-практической конференции. – Иркутск, 1971. – С.69-70.
2. Васильцов М.К., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. и др. Воспаление кожи (оценка, прогнозирование исходов) // Морфология. – 1996. – Т. 109. №2. – С.40.
3. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения // Косметика и медицина. – 2011. – №2. – С.12-24.
4. Изатулин В.Г. Заживление ран в условиях экспериментальной экзогенной гиперпролактинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 1999. – №3. – С.51-54.
5. Кенсовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Обоснование применения препарата лактин для коррекции морфогенеза рубцов кожи и его характеристик // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №4. – С.44-48.
6. Лебединский В.Ю., Буланкина И.А. Морфология и биомеханика очага воспаления различного генеза. – Иркутск, 2008. – 237 с.
7. Мишарев О.С., Абаев Ю.К., Прокончук Н.Р. Изучение биомеханики заживления инфицированной раны в эксперименте // Клиническая хирургия. – 1985. – №1. – С.48-49.
8. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. – СПб.: Искусство России, 2007. – 224 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа-сфера, 2002. – 312 с.
10. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
11. Чернух А.М. Воспаление: очерки патологии и экспериментальной терапии. – М.: Медицина, 1979. – 446 с.
12. Mine S., Fortunel N., Pigeon H., Asselineau D. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. №12. – P.e4066.
13. Parsonage G., Filer A.D., Haworth O., et al. A stromal address code defined by fibroblasts // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P.150-156.
14. Sarrell J.M., Caplan A.J. Fibroblast heterogeneity: more Than skin deep // J Cell Sci. – 2004. – Vol. 117. – P.667-675.
15. Tomasek J., Gabbiani G., Hinz B., et al. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling // Mol. Cell Biol. – 2002. – Vol. 3. – P.349-363.
16. Ueda E., Ozerdtm Y.H., Chen M., et al. A molecular mimic demonstrates that phosphorylated human prolactin is a potent anti-angiogenic hormone // Endocr. Relat. Cancer. – 2006. – Vol. 13. №1. – P.95-111.

REFERENCES

1. Vasil'tsov M.K. The method of semi-quantitative determination of collagen in histological preparations // Proceedings of the conference. – Irkutsk, 1971. – P.69-70. (in Russian)
2. Vasil'tsov M.K., Izatulin V.G., Lebedinsky V.Y., et al. Inflammation of the skin (score, prediction of outcomes) // Morfologia. – 1996. — Vol. 109. №2. – P.40. (in Russian)
3. Zorina A.I., Zorin V.L., Cherkasov V.R. Dermal fibroblasts: a variety of phenotypes, physiological functions, possible therapeutic use // Kosmetika i meditsina. – 2011. – №2. – P.12-24. (in Russian)
4. Izatulin V.G. Wound healing in experimental exogenous hyperprolactinemia // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 1999. – №3. – P.51-54. (in Russian)
5. Kensovskaya I.M., Isatulin V.G., Lebedinskii V.U. The basis for use of lactin to correct morphogenesis of skin scars and its characteristics // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2014. – №4. – P.44-48. (in Russian)
6. Lebedinsky V.Y., Bulankina I.A. Morphology and biomechanics of the source of inflammation of various origins. – Irkutsk, 2008. – 237 p. (in Russian)
7. Misharev O.S., Abaev J.K., Prokopchuk N.R. The study of biomechanics of healing infected wounds in the experiment // Klinicheskaya khirurgiya. – 1985. – №1. – P.48-49. (in Russian)
8. Ozerskaya O.S. Scarring of the skin and dermatology correction. – St. Petersburg: Isskustvo Rossii, 2007. – 224 p. (in Russian)
9. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. – Moscow: Media sfera, 2002. – 312 p. (in Russian)
10. Serov V.V., Schechter A.B. Connective tissue (functional morphology and general pathology). – Moscow: Meditsina, 1981. – 312 p. (in Russian)
11. Chernukh A.M. Inflammation: Essays Pathology and Experimental Therapeutics. – Moscow: Medicine, 1979. – 446 p. (in Russian)
12. Mine S., Fortunel N., Pigeon H., Asselineau D. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. №12. – P.4066.
13. Parsonage G., Filer A.D., Haworth O., et al. A stromal address code defined by fibroblasts // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P.150-156.
14. Sarrell J.M., Caplan A.J. Fibroblast heterogeneity: more Than skin deep // J Cell Sci. – 2004. – Vol. 117. – P.667-675.
15. Tomasek J., Gabbiani G., Hinz B., et al. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling // Mol. Cell Biol. – 2002. – Vol. 3. – P.349-363.
16. Ueda E., Ozerdtm Y.H., Chen M., et al. A molecular mimic demonstrates that phosphorylated human prolactin is a potent anti-angiogenic hormone // Endocr. Relat. Cancer. – 2006. – Vol. 13. №1. – P.95-111.

Информация об авторах:

Изатулин Владимир Григорьевич – профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, д.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, научный руководитель центров медико-биологических исследований и здоровьесберегающих технологий; Кенсовская Инна Михайловна – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.

Information About the Authors:

Izatulin Vladimir G. – Professor of Histology, Cytology and Embryology, PhD, MD, DSc, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 3, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Lebedinskii Vladislav Y. – PhD, MD, DSc, Professor, scientific director of the centers for biomedical research and health-technology; Kensovskaya Inna – Post-graduate student Department of Histology, Cytology and Embryology.

© КАРАСЕВ В.Е., ДОЛГИХ В.Т. – 2014
УДК: 619:616-006.2/6.612.017.1:612.018

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Владимир Евгеньевич Карасев^{1,2,3}, Владимир Терентьевич Долгих¹

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; ²Многопрофильный центр современной медицины «Евромед», гл. врач – С.А. Шуголь; ³Омский областной клинический онкологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Д.М. Вьюшков)

Резюме. В работе представлен материал лечения 100 женщин (в возрасте от 18 до 35 лет) с доброкачественными новообразованиями молочных желёз (фиброаденома), оперированных методом секторальной резекции молочной железы и методом вакуумного аспирационного удаления новообразований аппаратом Encor. Использование последнего, помимо тотального удаления доброкачественной опухоли, удалось добиться высокого косметического эффекта, сократить время операции, пребывание пациентки в стационаре в послеоперационном периоде и минимизировать ранние и поздние послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования молочных желез, лечение, секторальная резекция и вакуумная аспирация опухоли.

SURGICAL TREATMENT OF THE PATIENTS OF FERTILE AGE WITH BENIGN TUMORS OF MAMMARY GLANDS

V.E. Karashev^{1,2,3}, V.T. Dolgikh¹

(¹Omsk State Medical Academy; ²Multisectoral Centre of Modern Medicine “Euromed”; ³Omsk)

Summary. In this article the results of the treatment of one hundred women (aged 18 years old up to 35 inclusively) with the benign tumors of the mammary glands (fibroadenoma) are presented. The effectiveness of the two methods of surgical treatment (partial mastectomy and the method of vacuum aspiration removal of the tumors with Encor apparatus) are analyzed and compared. The authors come to the conclusion that when the Encor apparatus is used not only the total removal of the benign tumor is secured but a high cosmetic effect is achieved, the time of the operation and the duration of stay in a hospital is reduced. This method also helps to minimize both the early and the late postoperative complications.

Key words: benign tumors of the mammary glands, treatment, partial mastectomy, vacuum aspiration of tumor.

Доброкачественные новообразования молочных желёз не являются облигатными предраковыми состояниями, однако при них частота возникновения рака молочной железы в 4-5 раз выше, чем в популяции, а при локализованных формах фиброзно-кистозной болезни с явлениями пролиферации – выше в 35-40 раз [4,7]. В связи с этим ранняя диагностика и своевременное лечение новообразований молочных желёз являются профилактикой возникновения рака молочных желёз. На сегодня основной патологией молочных желёз у женщин репродуктивного возраста являются доброкачественные новообразования молочных желёз, наиболее частой из которых – фибroadенома [3]. Широко используемая для удаления доброкачественного узлового образования секторальная резекция молочной железы с применением радиарного, параареолярного и периаареолярного разрезов [1] довольно часто осложняется развитием грубых гипертрофических келлоидных рубцов, ведущих к деформации кожи молочной железы [5]. Частичная потеря объема оперированной молочной железы встречается в 18,6-37,3% случаев, рубцовая асимметрия железы – в 11,6-25,4% случаев, рубцовая деформация ареолы – в 2,3-22,5% случаев, смещение соска – в 3,1-23% случаев [2]. Неудовлетворительные косметические послеоперационные результаты отрицательно сказываются на психоэмоциональном состоянии женщин, ведущим к фрустрирующим ситуациям (сексуальная неудовлетворенность, неудовлетворенность семейным положением, а также положением в обществе и т.д.). Страх перед уродующей операцией приводит к несвоевременному обращению к врачу при обнаружении опухоли в молочной железе и возникновению запущенных форм рака молочной железы [6]. Актуальность данной проблемы привела к разработке малотравматичных инвазивных методов хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желёз, отвечающих не только за радикализм, но и удовлетворительный косметический эффект. Одним из таких методов является вакуумное удаление доброкачественных новообразований молочных желёз аппаратом En-Cor.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность использования вакуумного удаления доброкачественных новообразований молочных желёз.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 100 женщин с доброкачественными новообразованиями молочных желёз (фибroadеномами) в «Многопрофильном центре современной медицины «Евромед» г. Омска с 2009 по 2013 гг.

Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 35 лет с доброкачественными новообразованиями молочных желёз (фибroadенома), подтвержденными цитологически и гистологически, с максимальным размером опухоли не более 20 мм; отсутствие на всем протяжении исследования факторов, существенно влияющих на гормональный фон; отсутствие у обследуемых клинических, лабораторных и инструментальных признаков острых заболеваний, обострения или декомпенсации хронических воспалительных заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-суставной и других систем на момент обследования и за две недели до его начала и добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: женщины в возрасте старше 35 и моложе 18 лет; женщины с некомпенсированной сопутствующей терапевтической, гинекологической и/или хирургической патологией со стороны почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, лёгких и других органов и систем, патологией системы гемостаза; отказ от участия в исследовании, в том числе нарушение лечебно-охранительного режима в послеоперационном периоде; отсутствие визуализации изображения объемного образования при ультразвуковом исследовании; наличие локальных скоплений микрокальцификатов,

видимых при ультразвуковом и/или иных методах исследования; злокачественный характер образований молочной железы или подозрение на злокачественность (в том числе – дисплазия тяжелой степени), возможность ранней малигнизации; наличие гнойного воспаления в молочной железе, аборт, беременность, роды, лактация, прекратившаяся менее чем за один год до включения женщины в проводимое исследование.

Объемное образование, послужившее поводом для обращения за медицинской помощью, у всех пациенток было выявлено впервые. Множественные фибroadеномы наблюдались в 17% случаев. Опухоли чаще локализовались в правой молочной железе (61,6%).

С учетом метода оперативного вмешательства обследуемые пациентки были разделены на две группы: основную и группу сравнения. Применение метода рандомизации (в данном исследовании использовалась простая рандомизация с использованием таблицы случайных цифр) позволило обеспечить равномерное распределение больных по группам. В основную группу (I) вошло 48 женщин с доброкачественными образованиями молочных желёз, операции которым были выполнены методом вакуумного удаления этих новообразований аппаратом En-Cor (производство США) под ультразвуковым контролем. После подготовки вакуумного блока VS3000 и блока управления SM3000 проводили предварительное ультразвуковое исследование с целью определения локализации опухолевого очага. Далее под контролем ультразвукового датчика осуществляли инфильтрационную анестезию предполагаемого места разреза и мягких тканей вдоль предполагаемого хода зонда к образованию и под ним. При расположении образования вблизи поверхности грудной стенки дополнительно вводили анестетик между образованием и мышцей для того, чтобы немного отодвинуть его от поверхности грудной стенки и облегчить последующие манипуляции.

Скальпелем производили разрез кожи длиной 3-5 мм. В разрез кожи вводили зонд калибра 7G или 10G с закрытой апертурой и постепенно продвигали в направлении к визуализируемому образованию. При этом было необходимо подвести инструмент под нижнюю кромку образования и немного продвинуть конец режущей иглы вперед за видимую границу образования с той целью, чтобы закрытая диафрагма находилась строго под образованием. Это связано с тем фактом, что апертура находится от края иглы на расстоянии в 9 мм. Затем в открытую апертуру, в результате создания зоны отрицательного давления, притягивается ткань образования. При приближении апертуры к ткани игла начинает быстро вращаться, увеличивая свои режущие свойства. По достижении края апертуры игла в автоматическом режиме возвращается в исходное положение. При этом образец ткани автоматическим образом транспортировался в сборочную камеру. Эта процедура повторялась многократно для сбора необходимого количества образцов. Каждый этап процедуры проходил под контролем сонографии. После окончания сбора материала извлекали зонд, накладывали асептическую повязку, а поверх неё – компрессионную повязку на зону операции, «прикладывали холод» и вводили 250-500 мг транексама внутривенно. Полученный биоматериал направляли на гистологическое исследование.

В группу сравнения (II) включено 37 женщин с доброкачественными опухолями молочной железы, операции у которых были выполнены по стандартной методике – секторальной резекции молочной железы под внутривенной анестезией диприваном. В случае пальпируемого образования (у 30 пациенток) предоперационную маркировку не проводили. При непальпируемом образовании (у 7 пациенток) в проекции узла на молочную железу устанавливали линейный датчик, определяли центр образования, проекцию которого наносили на кожу молочной железы специальным хирургическим маркером. Если в молочной железе было два и

более объемных образования, расположенных в разных квадрантах друг от друга или разных молочных железах, то операции выполняли из двух и более разрезов. У 29 пациенток выполнены операции из одного разреза, у 5 пациенток – из двух разрезов, у 2 пациенток – из трех разрезов и у 1 пациентки – из четырёх разрезов. Эти операции выполняли из радиарного, параареолярного и периареолярного доступов. Выбор доступа определяло расположение опухолевого очага. Радиарным доступом выполнено 6 оперативных вмешательств, параареолярный доступ был применен в 13 случаях, а периареолярный – в 18.

При радиальном доступе вектор разреза проходил по линиям, перпендикулярно отходящим от ареолярной окружности к периферии молочной железы. Обычно длина разреза составляла 4-5 см. Центром радиарного разреза являлась проекция узлового образования на кожу молочной железы. Параареолярный доступный применяли параллельно ареолярной окружности при расположении узловых образований по периферии квадрантов молочной железы.

При периареолярном доступе разрез проводили четко по границе пигментированной области (ареолы), иначе можно не получить желаемого косметического результата. Протяженность разреза была не больше полуокружности ареолы (около 2 см), так как существовала опасность развития ишемии и снижения чувствительности ареолы и соска. Туннель операционного доступа во время операции никогда не был направлен в сторону соска, так как в противном случае была бы не исключена возможность повреждения млечного синуса, что повлекло бы за собой значительные нарушения лактации.

Принципиальных различий секторальной резекции молочной железы в зависимости от доступа (радиального, параареолярного, периареолярного) нет. После выполнения кожного разреза подкожная клетчатка, а затем и ткань молочной железы разделялась «тупым» и «острым» путями при помощи монополярной коагуляции. В толще ткани молочной железы выделяли узловое образование и захватывали жестким зажимом. После этого осуществляли тракции за зажим. Подтягивая захваченное образование, хирург выделял, мобилизовал и иссекал его из окружающей ткани молочной железы при помощи монополярной коагуляции в пределах здоровых тканей. Гемостаз осуществляли по ходу операции монополярной коагуляцией. В ложе удаленной ткани помещали перчаточный дренаж, который удаляли на следующие сутки. Остаточную полость ушивали рассасывающимся шовным материалом (monocril 3/0-4/0) на атравматической игле. Кожный разрез ушивали внутрикожным швом с применением рассасывающихся или не рассасывающихся нитей на атравматической игле.

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

Клиническое обследование осуществляли до операции и через 1, 3, 7 и 10 суток после операции. Оно включало сбор жалоб, общий осмотр и пальпацию молочных желез. При обследовании состояния послеоперационной раны обращали внимание на сопоставление краев послеоперационной раны; проявления воспалительного процесса (гиперемия, отек кожи) вокруг раны; выделение раневого отделяемого. При оценке состояния ткани молочной железы обращали внимание на наличие отечности и болезненности ткани молочной железы

в зоне операции и деформации молочной железы, косметический эффект, который оценивался не ранее, чем через 6 месяцев после операции. Обращали внимание на длину послеоперационного рубца, выступание его над поверхностью кожи, пигментацию (депигментация или гиперпигментация), заметность.

Ультразвуковое исследование до операции и с интервалом в полгода в послеоперационном периоде выполняли всем женщинам на аппаратах Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США), PRO FOCUS BK (Швеция), HITACHI ASCENDENS (HITACHI, Япония) линейными датчиками частотой 5-12 МГц. Ультразвуковое исследование молочных желез в раннем послеоперационном периоде проводили только тем пациенткам, у которых после перенесенной операции наблюдались признаки гематомы. Оценивали наличие ограниченного скопления жидкости в зоне операции, его размеры и динамику. Если гематома была достаточно выраженной, проводили аспирацию геморрагического содержимого.

Всем женщинам до операции выполняли тонкоигльную пункцию опухолевого образования молочной железы с последующим цитологическим исследованием аспирированного материала. Гистологическое исследование удаленного во время операции биоматериала провели также у всех пациенток. Биоптат фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, а затем подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафин. Депарафинированные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование операционного материала проводили на базе Академического центра патологической анатомии Омской государственной медицинской академии с использованием микроскопа OLYMPUS CX41 (Япония). У всех пациенток гистологически был подтвержден диагноз фиброаденомы.

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

Длительность наблюдения за пациентками после операции составляла в среднем 2,5 года (максимальная длительность – 3,2 года, минимальная – 2,1 года). В качестве двух контрольных точек были выбраны день обращения и 6-й месяц после проведенной операции по удалению фиброаденомы. Спектр обследования включал в себя: общий осмотр и пальпацию молочных желез; ультразвуковое исследование молочных желез; лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, цитологическое и гистологическое исследование, а также консультацию смежных специалистов. Все пациентки были проконсультированы гинекологом. При выявлении сопутствующей патологии со стороны пищеварительной и эндокринной систем женщины получали консультации эндокринолога, гастроэнтеролога с последующим проведением назначенного лечения. В связи с тем, что в ходе проведенного наблюдения были

выявлено 15 случаев развития новых фиброаденом после оперативного вмешательства: у 4 женщин основной группы и 11 женщин группы сравнения.

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту, росту и массе тела.

Таблица 1
Характеристики исследуемых групп (M±σ)

Характеристики	Группы		
	I, n=48	II, n=37	III, n=22
Рост, см	169,1±7,2	172,2±6,1*	170,5±7,4+^
Масса тела, кг	84,3±12,1	82,7±11,1*	85,3±10,9+^
Возраст, лет	26,5±1,3	26,2±1,1*	25,3±3,6+^

Примечание: * - pI-II>0,05; ^ - pI-III>0,05; + - pII-III>0,05.

Помимо патологии со стороны молочных желез, были наиболее распространены различные гинекологические заболевания и патология других органов и систем

Таблица 2
Частота сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	I группа (n=48)	II группа (n=37)
Гинекологическая патология:		
- миома матки	22 (45,8%)	15 (40,5%)
- эндометриоз	3 (6,3%)	-
- кисты яичников	7 (14,6%)	16,2 (6,0%)
- бесплодие	1 (2,1%)	-
- воспалительные заболевания органов малого таза	11 (22,9%)	12 (32,4%)
Узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит	4 (8,3%)	2 (5,4%)
Артериальная гипертензия	8 (16,7%)	7 (18,9%)
Гастрит, эрозивный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	19 (39,6%)	15 (40,5%)
Ожирение, инсулинорезистентность, патология надпочечников, метаболический синдром	18 (37,5%)	13 (35,1%)

(табл. 2). Характерно, что у большинства женщин было сочетание нескольких гинекологических заболеваний, а также патологии щитовидной железы (узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит) и желудочно-кишечного тракта.

Таблица 3
Ультразвуковая характеристика опухолевидных образований молочных желез у пациенток исследуемых групп

Ультразвуковые параметры, характеризующие опухоль	I группа (n=48)	II группа (n=37)
Локализация опухоли, абс. (%):		
- левая железа	31 (64,6%)	15 (40,5%)
- правая железа	26 (54,2%)	27 (73,0%)
- двухсторонняя локализация	9 (18,7%)	5 (13,5%)
Количество образований, абс. (%):		
- одиночные	35 (72,9%)	31 (83,8%)
- множественные	13 (27,1%)	6 (16,2%)
Средние размеры образований, Me (LQ; HQ)	11,5 (9,75; 15,25)	13,0 (12,0; 16,0)
Эхоструктура образования, абс. (%):		
- изоэхогенная	1 (2,1%)	4 (10,8%)
- гипозоногенная	42 (89,4%)	33 (89,2%)
- гиперэхогенная	4 (8,5%)	0 (0%)

В таблице 3 приведена ультразвуковая характеристика опухолевых образований молочных желез у пациенток основной группы и группы сравнения. Как следует из таблицы, статистически значимых различий между группами не выявлено.

При цитологическом исследовании аспиратов во всех случаях констатирована доброкачественность процесса (табл. 4).

Средняя продолжительность оперативного вмешательства в обеих группах составила 25 минут с максимальным разбросом в обе стороны ±5 минут. Не наблюдалось значимых отличий и по объему кровопотери при удалении фиброаденомы, который составлял от 15

Таблица 4
Результаты цитологического исследования аспиратов молочных желез абс. (%)

Результаты исследования аспиратов	I группа (n=48)	II группа (n=37)
Гиперплазия эпителия молочных желез	32 (66,7)	27 (73,0%)
Дисплазия II степени	8 (16,7%)	4 (10,8%)
Дисплазия III степени	8 (16,7%)	6 (16,2%)
Бесструктурные массы	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: значимых отличий между группами не выявлено (p>0,05).

до 25 мл, однако объем кровопотери среди пациенток I группы был на 6,25% больше, чем среди пациенток II группы.

Значимо между пациентками группой I и II отличалась продолжительность наркоза вследствие методических особенностей удаления фиброаденомы с помощью вакуумной экстракции. Согласно стандартам проведения этой операции наркоз не требуется, что выгодно отличает данную методику от секторального метода удаления фиброаденомы. В группе II продолжительность наркоза не превышала получаса, с максимальным разбросом от 20 до 35 минут. Различия в анестезиологическом пособии сказывались на общей продолжительности пребывания пациенток в условиях стационара. Так, если в первой группе время пребывания в стационаре пациенток ограничивалось двумя часами, то пациентки, перенесшие секторальную резекцию фиброаденомы, находились в условиях стационара в течение 24 часов.

Суммарный процент послеоперационных осложнений в группах I и II составил соответственно 16,7% и 16,2%. В группе сравнения вследствие воспалительной реакции на шовный материал чаще развивались лигатурные свищи. Необходимо отметить тот факт, что методика вакуумной экстракции новообразования молочной железы, в отличие от секторальной резекции, не требует наложения швов, что в значительной степени способствует более благоприятному течению послеоперационного периода и значительно снижает вероятность развития ранних послеоперационных осложнений. В основной группе гранулема наблюдалась лишь у двух пациенток и в обоих случаях была следствием развившегося ранее кровотечения. В группе сравнения гранулема была тоже только у 2 пациенток. В основной группе в послеоперационном периоде были отмечены кровотечения в 6 случаях, а в группе сравнения – в 2 случаях. Необходимо подчеркнуть, что у всех исследуемых женщин среди осложнений не встречалось инфицирование раны, а, следовательно, данный факт не влиял негативно на чистоту проведенных исследований.

Вследствие методических особенностей проведения оперативных вмешательств нами были выявлены различия в размерах послеоперационного рубца в отдаленном периоде в обеих группах. Так в основной группе длина рубца не превышала 4 мм, в то время как в группе сравнения протяженность послеоперационного рубца колебалась от 18 до 22 мм.

Таблица 5
Частота встречаемости послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Осложнения	Группа I (n=48)	Группа II (n=37)
Ранние осложнения		
Кровотечение с формированием гематомы, %	6 (12,5%)	2 (5,4%)
Инфицирование раны, %	0	0
Поздние осложнения		
Гранулема, %	2(4,2%)	2(5,4%)
Лигатурный свищ, %	0	2(5,4%)

Примечание: статистически значимых различий между всеми подгруппами, в динамике и внутри групп не выявлено.

В связи с тем, что после удаления фиброаденомы с помощью вакуумной экстракции не было необходимости в наложении традиционного шовного материала, который стандартно используется при секторальной резекции, не развивался столь выраженный воспалительный ответ на дополнительный травмирующий элемент и чужеродный материал, а, следовательно, не наблюдалось развития соединительнотканного рубца в молочной железе. Наличие рубца в молочной железе закономерно приводит к нарушению функционирования ее структур, расположенных в непосредственной близости от рубца. Гипоксические факторы, а также механическое сдавление структур при наличии рубца всегда отмечалось, как дополнительный элемент в увеличении риска развития дисфункции железистых альвеол и рецидива новообразования молочной железы в отдаленном послеоперационном периоде.

Таким образом, особенности оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода при

использовании менее травматичной вакуумной экстракции фиброаденомы позволяет проводить манипуляции только под местной анестезией, что в значительной степени профилактирует послеоперационные осложнения и нарушения функционирования структур молочной железы, а также имеет лучший эстетический эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян А.Т., Шагиахметова Р.А. Периареолярный доступ для секторальной резекции молочной железы // Хирургия. – 1986. – № 9. – С.29-31.
2. Бондарев А.А., Мясников А.Д., Работский И.А. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – №4. – С.47-53.
3. Певгова Г.Ю., Брюхина Е.В., Важенин А.В. Возрастная структура гиперпластических процессов молочных желез // Гинекология. – 2002. – №5. – С.224-226.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – СПб., 2006. – 349 с.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. – М., 2012. – 226 с.
6. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P., Bono P., et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or trastuzumab for breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P.809-820.
7. Wolff A., Hammond M., Schwartz J., et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P.118-145.

REFERENCES

1. Adamyan A.T., Shadiakhmetova R.A. Periareolar approach for sectoral resection of the mammary gland // Khirurgia. – 1986. – №4. – P.29-31. (in Russian)
2. Bondarev A.A., Mjasnikov A.D., Rabotskey E.A. Criteria for the estimation of the surgical approaches in endosurgery // Endoskopicheskaya khirurgia. – 2003. – №4. – P.47-53. (in Russian)
3. Pegova G.Yu., Brjukhina E.V., Vadgenin A.V. Age structure of the hyperplastic processes of the mammary glands // Gynecologia. – 2002. – №5. – P.224-226. (in Russian)
4. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel A.E. Non-invasive and invasive tumors of a mammary gland. – SPb., 2006 – 349 p. (in Russian)
5. Statistics of the malignant neoplasms in Russia and in the countries of CIS in 2010 // Ed.: M.I. Davidov et E.M. Aksel. – M., 2012. – 226 p. (in Russian)
6. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P., Bono P., et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or trastuzumab for breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P.809-820.
7. Wolff A., Hammond M., Schwartz J., et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P.118-145.

Информация об авторах:

Карасев Владимир Евгеньевич – аспирант кафедры, врач-онколог, e-mail: kobra919@yandex.ru;
Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии, тел. (3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Information About of the Authors:

Karasjev Vladimir Yevgenievich – postgraduate student, cancer specialist, e-mail: kobra919@yandex.ru; Dolgikh Vladimir Terentevich – DSc in Medicine, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of Omsk State Medical Academy. 8 (3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

© КУШНАРЕНКО Н.Н., ГУБАНОВА М.В. – 2014
УДК 616-002.78; 616.07:061.62

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН С ПОДАГРОЙ

Наталья Николаевна Кушнарченко¹, Марина Валерьевна Губанова^{1,2}

¹Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, зав. – д.м.н. Н.Н. Кушнарченко;
²Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД», гл. врач – О.В. Немакина)

Резюме. С целью изучения клинического значения мочево́й кислоты сыворотки крови, С-реактивного белка в развитии гипертрофии левого желудочка при подагре обследованы 82 мужчины с подагрой. У 42 больных диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 40 – выявлены нормальные показатели АД. Всем больным проводилось общеклиническое, лабораторное обследование с определением уровня мочево́й кислоты сыворотки крови, С-реактивного белка. Эхокардиография выполнена с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Суточное мониторирование артериального давления оценивалось прибором BPLab. У больных

подагрой выявлено изменение основных параметров кардиогемодинамики. У больных с подагрой в сочетании с АГ обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между параметрами суточного мониторинга АД с индексом массы миокарда левого желудочка. Повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки крови и С-реактивного белка обуславливает развитие гипертрофии левого желудочка у больных подагрой с АГ.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, мочевая кислота, С-реактивный белок.

SOME LABORATORY RISK FACTORS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN MEN WITH GOUT

N.N. Kushnarenko¹, M.V. Gubanova^{1,2}

(¹Chita State Medical Academy; ²Hospital within the Russian Railroad Network, Russia)

Summary. The purpose of the work to explore the clinical significance of uric acid, C-reactive protein in the development of left ventricular hypertrophy in men with gout. The study involved 82 men with gout. In 42 patients diagnosed with hypertension, 40 - revealed normal levels of blood pressure. All patients underwent clinical examination and laboratory with a certain level of uric acid, C-reactive protein. Echocardiography performed with the conventional definition of complex morphological and functional parameters. Ambulatory blood pressure monitoring device was evaluated BPLab. Patients with gout found an increase of basic parameters of cardiac hemodynamics. In the main group revealed positive correlations between the parameters of ambulatory blood pressure monitoring with an index of left ventricular mass. Elevated levels of uric acid and serum C-reactive protein leads to the development of left ventricular hypertrophy in patients with gout combined with hypertension.

Key words: gout, hypertension, left ventricular hypertrophy, uric acid, C-reactive protein.

Установлено, что гиперурикемия увеличивает частоту развития артериальной гипертензии (АГ) [4,8]. Повышение артериального давления (АД) способствует поражению органов-мишеней, в том числе развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [6]. ГЛЖ при АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2].

Известно, что гиперурикемия (ГУ) может приводить к повышению уровня воспалительных медиаторов и индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [3]. У больных подагрой уровень С-реактивного белка (СРБ) остается высоким даже в межприступном периоде, что свидетельствует о наличии латентного воспалительного процесса [11]. Определение уровня СРБ широко используется для оценки активности хронического системного воспаления. Многочисленные исследования показали, что он также является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10]. Исследование, проведенное у людей с нормальным уровнем АД, показало, что повышение уровня СРБ является независимым предиктором развития у них в будущем АГ [8]. На основании этих результатов высказано предположение, что системное воспаление может играть определенную роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, приводящего к развитию АГ.

Таким образом, патогенез гипертрофии левого желудочка при подагре сложен и требует дальнейшего изучения, поскольку обусловлен повышением АД, гиперурикемией, наличием хронического системного воспаления и ряда других факторов.

В связи с этим, целью нашего исследования было изучить клиническое значение мочевой кислоты сыворотки крови, С-реактивного белка в развитии ГЛЖ у мужчин с подагрой.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 82 мужчины с подагрой (средний возраст 49±8 лет) с различным клиническим течением заболевания (интермиттирующее и хроническое). Диагноз подагры выставлен на основании классификации по S.L. Wallace, 1977 [11]. У 42 больных диагностирована АГ – основная группа, у 40 больных выявлены нормальные показатели АД – группа сравнения. Диагноз АГ устанавливался согласно принятой стратификации риска АГ [1]. Критерием исключения явились наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, дебют АГ до возникновения подагрического артрита, наличие острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, алиментарно-конституциональное ожирение 3 степени.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин (средний возраст 40±7 лет). Наблюдение больных проводилось на базе Дорожной клинической больницы на ст. Чита-2 ОАО «РЖД».

Всем больным проводилось тщательное общеклиническое и лабораторное обследование. Концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови определяли с помощью стандартной тестовой системы фирмы «HUMAN», Германия с использованием ферментативного колориметрического теста с уриказой. Уровень С-реактивного белка оценивали с использованием иммуноферментного метода. Эхокардиография выполнена на аппарате Artida pro Toshiba с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров [7]. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось прибором BPLab («Петр Телегин», Россия).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 – поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Все пациенты подписывали формы добровольного информированного согласия.

Статистическую обработку результатов исследования оценивали с использованием программы Statistica 6.0. Результаты для количественных переменных представлены как медиана, Me [25-й; 75-й перцентили], для качественных – процентными долями и их стандартными ошибками. Проверку характера распространения переменных производили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценивая клинические особенности больных подагрой установлено, что пациенты основной группы отличались длительным течением подагры, имели более высокий уровень мочевой кислоты сыворотки крови по сравнению с мужчинами группы сравнения. Количество вовлеченных в воспалительный процесс пораженных суставов у больных с подагрой в сочетании с АГ превышало количество таковых у больных подагрой без АГ (табл. 1).

Клиническая характеристика пациентов с подагрой

Показатель	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)
Длительность заболевания, лет	7,5* [3,0; 13,5]	2,0 [1,0; 3,0]
Количество пораженных суставов, штук	5,0* [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Количество атак в год, штук	3,0* [2,0; 7,0]	2,0 [0,5; 2,0]
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л	614,4* [509,2; 680,8]	507,6 [472,2; 578,4]
Длительность заболевания, лет	7,5* [3,0; 13,5]	2,0 [1,0; 3,0]

Примечание: * - $p < 0,001$ – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения.

Нами изучены основные параметры суточного мониторинга АД у больных подагрой с оценкой среднесуточных показателей систолического и диастолического АД, пульсового давления, индексов времени и др. (табл. 2).

Показатели периферической гемодинамики у пациентов с подагрой

Показатели	Больные с подагрой		Контрольная группа (n=30)
	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)	
САД ср., мм рт.ст.	134 [128; 140]*,***	120 [115; 122,5]	115 [110,25; 121]
ДАД ср., мм рт.ст.	79 [69; 88]*,***	70,5 [67; 74]	73 [71; 76]
ИВ САД днем, %	52 [26; 75]*,***	3 [0; 10,5]	1,5 [0; 7,5]
ИВ САД ночью, %	48 [28; 92]*,***	4,5 [1,5; 10,5]	5 [0; 12]
ИВ ДАД днем, %	20 [7; 55]*,***	0 [0; 4,5]	2,5 [0; 13]
ИВ ДАД ночью, %	36 [10; 76]*,***	5 [1; 11]	14 [6,25; 18]
ПД ср., мм рт.ст.	57 [50; 62]*,***	49 [47; 54]**	44 [40; 45,75]

Примечания: САД ср. – среднесуточное систолическое артериальное давление среднее, ДАД ср. – среднесуточное диастолическое артериальное давление среднее, ИВ САД – индекс времени САД, ИВ ДАД – индекс времени ДАД, ПД ср. – среднесуточное пульсовое давление среднее; * - $p < 0,001$ – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения; ** - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий группы сравнения с контрольной группой; *** - $p < 0,001$ – статистическая значимость различий основной группы с контрольной группой.

На основании анализа показателей индекса времени у больных основной группы диагностирована систоло-диастолическая (лабильная и стабильная) АГ. В данную группу были внесены больные с индексом времени, превышающим 25%. Установлено, что у больных основной группы зарегистрировано статистически значимое увеличение систолического, диастолического АД.

Всем больным была выполнена ЭхоКГ в М- и В-режиме с расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле: $0,8 [1,04(ТМЖП+КДР+ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6$, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

Показатели ЭхоКГ у мужчин с подагрой

Показатель	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)
ММЛЖ, г	225,5 [199; 252]*	170 [149,5; 194]
ИММЛЖ, г/м ²	103 [92; 124]*	83,5 [74; 91]
КДР, мм	52 [48; 53]*	48 [45; 51,5]
ТМЖП, мм	12 [11; 13]*	10 [9,25; 11]
ТЗСЛЖ, мм	11,5 [10,5; 12]*	10 [9; 10]

Примечание: * - $p < 0,001$ – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения;

Таблица 1

(ЗСЛЖ) [6]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

У больных с подагрой в сочетании с АГ выявлено статистически значимое увеличение основных параметров: КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, которые влияют на значение ММЛЖ и ИММЛЖ (табл. 3).

Ранее нами была установлена связь тяжести клинического течения подагры с особенностями ремоделирования левого желудочка и наличием его диастолической дисфункции [5].

Проанализировав частоту развития ГЛЖ у больных подагрой с АГ и без АГ, выявлено, что у 22 (52,4%) больных основной группы и у 9 (21,5%) пациентов группы сравнения была выявлена ГЛЖ. За ГЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин [7]. У больных подагрой с АГ гипертрофия левого желудочка развивается чаще ($p < 0,001$), а на развитие ГЛЖ у мужчин с подагрой без АГ, вероятно влияют другие факторы.

В ходе исследования нами получены положительные взаимосвязи средней силы между среднесуточным систолическим АД с ИММЛЖ ($r=0,39$, $p < 0,05$) и среднесуточным диастолическим АД с ИММЛЖ ($r=0,31$, $p < 0,05$). Уровень мочевой кислоты сыворотки крови также имел положительную корреляционную взаимосвязь средней силы с ИММЛЖ ($r=0,34$, $p < 0,05$).

В литературе существует несколько механизмов, объясняющих возможную взаимосвязь между воспалением и поражением органов-мишеней. Чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности АПГ, вызывает неблагоприятные эффекты: вазоконстрикцию, активацию синтеза альдостерона, гипертрофию миокарда, пролиферацию гладкомышечных клеток и др. [8].

Нами изучен уровень СРБ у больных подагрой. Так, у больных основной группы он составил 1,03 [0,54; 1,26] мг/дл, в группе сравнения – 0,59 [0,44; 0,92] мг/дл. Установлено, что у больных с подагрой в сочетании с АГ выявлено статистически значимое повышение СРБ по сравнению с больными подагрой с нормальным АД и контрольной группой ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа у больных основной группы была обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем СРБ и ИММЛЖ ($r=0,34$, $p < 0,05$), ТМЖП ($r=0,30$, $p < 0,05$), ТЗСЛЖ ($r=0,31$, $p < 0,05$). Это может указывать на вклад воспаления в развитие ГЛЖ у больных подагрой.

Таким образом, у больных подагрой выявлено изменение основных параметров кардиогемодинамики. У больных с подагрой в сочетании с АГ обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между параметрами суточного мониторинга АД с индексом массы миокарда левого желудочка. Повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки крови и С-реактивного белка обуславливает развитие ГЛЖ у больных подагрой с АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Елисейев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №6. – С.15-18.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. №6. Прил. 2. – С.1-64.
3. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. №24. – С.1619-1621.
4. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Показатели кардиогемодинамики у мужчин первичной подагрой с синдромом инсулинорезистентности // Вестник ВолГМУ. – 2012. – №1. – С.54-56.
5. Кушнаренко Н.Н., Щербакова О.А., Говорин А.В. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у мужчин с первичной подагрой // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – №1. – С.66-70.
6. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарешивили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии: Пособие для врачей. – М.: Медика, 2007. – С.21-27.
7. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. – М.: Видар, 2008. – С.112-116.
8. Braiser A.R., Resinos A., Eledrisi M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22. – P.1257-1266.
9. McEniery C.M., Spratt M., Munnerly M., et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year followup from the Caerphilly prospective study // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P.36-43.
10. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A., et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 218. – P.90-95.
11. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview // Am J Med. – 1996. – Vol. 100. – P.46-52.
12. Wallace K.L. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P.1582-1587.

REFERENCES

1. Barskova V.G., Eliseyev M.S., Denisov I.S., et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. – 2012. – №6. – С.15-18. (in Russian)
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology // Kardiologičeskaja Terapija I Profilaktika. – 2011. – Vol. 10. №6. Suppl. 2. – P.1-64. (in Russian)
3. Ilyina A.E., Barskova V.G., Nasonov E.L. Asymptomatic hyperuricemia – benefit or harm? // Russkij Meditsinskij Žurnal. – 2008. – Vol. 16. №24. – P.1619-1621. (in Russian)
4. Kushnarenko N.N., Govorin A.V. Indicators cardiohemodynamics primary gout in men with insulin resistance syndrome // Vestnik Volgogradskogo Meditsinskogo Universiteta. – 2012. – №1. – P.54-56. (in Russian)
5. Kushnarenko N.N., Shcherbakova O.A., Govorin A.V. Structural and functional changes in the left ventricle in men with primary gout // Zabaikalskij Medicinskij Vestnik. – 2011. – №1. – P.66-70. (in Russian)
6. Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Tsagareishvili E.V., Gorieva Sh.B. Current non-invasive measurement of blood pressure for hypertension and diagnostic evaluation of antihypertensive therapy. Manual for physicians. – Moscow: Medica, 2007. – P.21-27. (in Russian)
7. Rybakova M.K., Alekhine M.N., Mitkov V.V. A practical guide to ultrasound. Echocardiography. – Moscow: Vidar, 2008. – P.112-116. (in Russian)
8. Braiser A.R., Resinos A., Eledrisi M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22. – P.1257-1266.
9. McEniery C.M., Spratt M., Munnerly M., et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year followup from the Caerphilly prospective study // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P.36-43.
10. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A., et al. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 218. – P.90-95.
11. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview // Am J Med. – 1996. – Vol. 100. – P.46-52.
12. Wallace K.L. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P.1582-1587.

Информация об авторах:

Кушнаренко Наталья Николаевна – заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, д.м.н.; Губанова Марина Валерьевна – врач отделения функциональной диагностики, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. 672001, г. Чита, ул. Горбунова д. 11, тел. (3022) 243310, e-mail: mgubanova@inbox.ru.

Information About the Authors:

Kushnarenko Natalia N. – head of the department of Internal Diseases pediatric and dental faculties Chita State Medical Academy, PhD, MD; Gubanova Marina V. – doctor in the department of functional diagnostics Hospital within the Russian Railroad Network, graduate student.

© КЕНСОВСКАЯ И.М., ИЗАТУЛИН В.Г., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю. – 2014
УДК: 611.77-003.96

СОХРАННОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ДЕРМЕ. НЕОБХОДИМЫЕ УСЛОВИЯ ФОРМИРОВАНИЯ НОРМОТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА КОЖИ

Инна Михайловна Кенсовская¹, Владимир Григорьевич Изатулин¹, Владислав Юрьевич Лебединский²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, цитологии эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева; ²Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, и.о. ректора – д.ф.-м. н., проф. А.Д. Афанасьев, центры медико-биологических проблем и здоровьесберегающих технологий, научный руководитель – д.м.н., проф. В.Ю. Лебединский)

Резюме. Представлены результаты экспериментального исследования влияния гормона пролактина на морфогенез рубца кожи. Показано, что на морфологические характеристики рубца кожи, его биомеханические и косметические свойства большое влияние оказывает сохранность клеток соединительной ткани и сосудов в параневогенной зоне.

Ключевые слова: пролактин, рубец кожи, морфогенез, коррекция.

SECURITY OF CELL POPULATION IN DERMIS. ESSENTIAL CONDITIONS FOR THE FORMATION OF NORMOTROPHIC SCAR TISSUE.

I.M. Kensovskaya¹, V.G. Izatulin¹, V.Y. Lebedinsky²

(¹Irkutsk State Medical University; ²National Research Irkutsk State Technical University, Russia)

Summary. The results of experimental studies of the effect of the hormone prolactin in the morphogenesis of scar tissue. It is shown that in the morphological characteristics of the scar tissue, its biomechanical and cosmetic properties is greatly influenced by the preservation of connective tissue cells and blood vessels in pararanic zone.

Key words: prolactin, scar tissue, morphogenesis, correction.

Участие клеток соединительной ткани в восстановительных процессах изучено достаточно подробно на различных моделях воспалительных процессов и при заживлении ран [4,6,7,9,11].

Особое место в изучении этой важной медико-социальной проблемы занимают вопросы поиска методов и препаратов для успешного их заживления. Исследователи пришли к заключению, что характеристики сформированного рубца кожи изменить практически невозможно [3].

Проведенные экспериментальные исследования показали, что на качество рубцовой ткани большое влияние оказывает выраженность и характер посттравматической воспалительной реакции. Следовательно, её ограничение в значительной мере предопределяет характеристики и исход репаративного процесса [5].

Большую роль в этом играют клетки соединительной ткани парараневой зоны, которые обладают исходной информацией о структуре интактной дермы, в области которой нанесена рана. Они в процессе формирования грануляционной ткани и ремоделирования рубца будут играть ведущую роль. Исследователи отмечают, что чем выше сохранность этих клеток, тем больше характеристики рубца приближаются к структуре интактной кожи.

Цель исследования: изучить возможность использования пролактина для повышения сохранности популяции клеток дермы и сосудов парараневой зоны с целью коррекции и улучшения характеристик формирующегося рубца кожи.

Материалы и методы

Работа выполнена на 220 беспородных крысах-самцах массой 170±15,2 г, содержащихся на строгой диете в условиях вивария. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом Минздрава СССР от 12.08. 1977 г. №755. Животные, согласно цели исследования были разделены на 3 группы.

Первая группа – 70 крыс, которым внутримышечно вводили физиологический раствор.

Вторая группа – 70 крыс, на которых изучали резорбтивное действие пролактина, вызываемое внутримышечным введением гормона на сохранность клеток в парараневой зоне и на цито- и гистогенез формирующегося рубца кожи.

Третья группа – 70 крыс. На животных этой группы изучали местное влияние гормона на эти же процессы, как и во 2 группе.

Исходное состояние кожи исследовано на 10 интактных животных.

Экспериментальным животным, в состоянии наркоза, в межлопаточной области производили электрокоагулятором через графариет нанесение субдермальной кожной раны диаметром 6 мм.

Гиперпролактинемию вызывали в течение первых 7 суток посредством внутримышечного введения (25 ед/кг масса) пролактина (2 группа) и путем местного его применения в виде аппликаций индифферентного геля с 5% содержанием пролактина на область экспериментальных ран (3 группа).

Согласно периода полувыведения препарата из организма и продолжительности его фармакологического действия, гель наносили на раневую поверхность два раза в сутки также на протяжении первых 7 суток после нанесения травмы.

Визуально и макроскопически проявления воспалительно-репаративного процесса (характер заживления и формирование рубцов кожи) оценивали по выраженности воспаления, скорости формирования грануляционной ткани, характеру и срокам эпителизации раневой поверхности, степени васкуляризации рубца и его качеству (нормотрофический, гипотрофический, гипертрофический).

Забор материала осуществляли через 2, 6, 12 ч и на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 60 и 180 сутки.

Для изучения морфологии раны и рубца кожи применяли окраски: гематоксилин-эозином, азур II-эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизон и пикрофуксином по методу М.К. Васильцова (1971) для оценки состояния клеток, межклеточного вещества соединительной ткани и для определения содержания коллагена [1,2].

При оценке динамики воспалительно-репаративного процесса учитывали продолжительность фаз; состояние микроциркуляторного русла, скорость миграции лейкоцитов (по их концентрации в различных зонах очага воспаления); характер и динамичность изменения клеточных элементов в ране (нейтрофилов, мононуклеаров, макрофагов и фибробластов); пролиферативную активность фибробластов; интенсивность коллагенообразования; развитие сосудов в грануляционной ткани; сроки формирования коллагеновых волокон, образование их пучков; сроки образования демаркационного вала, скорость и сроки удаления детрита из раны; степень зрелости грануляционной ткани, относительные объемы в рубце кожи клеточных элементов, сосудов и волокон, скорость эпителизации раневого дефекта.

Биомеханические свойства рубца (прочность, эластичность и упругость) определяли по методике О.С. Мишарева с соавт. [8].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.1». Анализ значимости различий между группами осуществляли с использованием теста Манна-Уитни в соответствии с рекомендациями О.Ю. Реброва. За критический уровень значимости была принята величина $p=0,05$ [10].

Результаты и обсуждение

Материалы исследования показали, что нанесение раны сопровождается массовой альтерацией клеточных элементов и других тканевых структур, обусловленных прямым действием травмы и «локальным» стрессом. Этот процесс занимает первые часы после нанесения раны. Установлено, что посттравматическая альтерация имеет различную степень выраженности в исследуемых группах.

При анализе полученных результатов установлено, что количество лейкоцитов к 2 часам раневого воспаления во 2 и 3 группах в 1,2 раза выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$), к 6 часам процесса лейкоцитов больше во 2 группе в 1,26 раза ($p<0,05$), макрофагов – в 1,12 раза, а фибробластов – в 1,22 раза ($0<0,05$), чем в контроле. При местном использовании пролактина сохран-

ность макрофагов в параневои зоне в 1,34 раза выше ($p < 0,05$), чем в контроле, а фибробластов – в 1,52 раз ($p < 0,05$). Помимо клеточных элементов во 2 экспериментальной группе отмечается большая сохранность и сосудистого русла.

В ранний посттравматический период создаются условия не только для клеток соединительной ткани, но и для сосудов. Кроме того, клетки имеют более высокую функциональную активность. Лейкоциты и макрофаги в более ранние сроки, чем в контроле, формируют демаркационный вал, который ограничивает зону поражения от здоровых тканей. Он значительно уже, но имеет более плотное расположение клеток. Эти изменения обеспечивают более активное начало репаративных процессов. Так при локальном использовании препарата, количество фибробластов уже на 3 сутки раневого процесса превышает уровень в контроле в 1,45 раза ($p < 0,01$). Стимулируется не только миграция, пролиферация и дифференцировка фибробластов, но и их синтетическая активность. Так содержание коллагена на 30 сутки раневого процесса во 2 и 3 группах значительно выше по сравнению с контрольной (первой) группой.

Темпы созревания рубца значительно выше при местном применении препарата. К окончанию эксперимента (180 сутки) в структуре рубца контрольной серии отмечается 74,3% волокон, 17,4% клеток и 8,3% сосудов (табл. 1).

Таблица 1
Относительный объем волокон в рубцовой ткани, в %

группы	15 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	51,8 (50,3; 54,2)	68,3 (67,9; 70,3)	71,1 (69,8; 74,1)	74,3 (72,5; 76,9)
2	58,1 (55,4; 60,3)	69,7 (67,8; 70,9)	73,3 (71,1; 75,7)	76,9 (73,2; 78,2)
3	# 64,2 (61,9; 64,7)	* 73,4 (69,8; 74,7)	74,3 (72,3; 75,4)	78,7 (76,8; 81,4)

Примечание: здесь и далее: в первой и последующих таблицах: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с предыдущим сроком, # – статистически значимые различия с первой группой, – статистически значимые различия между показателями 2 3 группами.

При внутримышечном введении препарата: волокон – 76,9%, клеток – 15,2%, сосудов – 7,9% (табл. 2).

Таблица 2
Относительный объем сосудов в рубцовой ткани, в %

группа	15 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	21,4 (20,1; 24,3)	9,2 (8,5; 10,3)	8,8 (7,8; 9,5)	8,3 (7,8; 9,6)
2	18,5 (16,7; 19,2)	8,7 (8,1; 10,4)	8,5 (7,7; 9,6)	7,9 (6,4; 8,3)
3	# 16,1 (15,4; 17,8)	* 8,4 (7,2; 9,3)	7,7 (7,3; 9,2)	6,7 (5,7; 7,5)

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы научно-практической конференции. – Иркутск, 1971. – С.69-70.
2. Васильцов М.К., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. и др. Воспаление кожи (оценка, прогнозирование исходов) // Морфология. – 1996. – Т. 109. №2. – С.40.
3. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Дermalные

При местном применении препарата относительный объем волокон в рубце составляет 78,7%, сосудов – 6,7%, а клеток – 14,6% (табл. 3). Итак, полученные данные говорят в пользу того, что при местном применении гормона формируется более зрелый рубец кожи с низким содержанием клеток и кровеносных сосудов.

Таблица 3
Относительный объем клеток в рубцовой ткани, в %

группы	15 сут.	30 сут.	60 сут.	180 сут.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	26,8 (25,4; 27,9)	22,5* (20,3; 26,4)	21,1 (19,8; 24,1)	17,4 (15,6; 19,3)
2	23,4 (21,3; 26,5)	21,6 (19,8; 24,1)	18,2 (16,9; 20,7)	15,2 (13,1; 17,2)
3	# 19,7 (17,4; 21,5)	18,2 (17,4; 20,5)	18,0 (15,7; 20,1)	14,6 (14,2; 17,5)

Синхронно с процессом формирования грануляционной ткани происходит эпителизация формирующегося рубца. Оптимизация репаративных процессов, особенно при локальном использовании препарата, незамедлительно сказывается на биомеханических характеристиках сформированного рубца. Его прочность при локальном использовании препарата возрастает в 1,74 раза ($p < 0,01$), а упругость – в 1,46 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. Улучшаются и косметические свойства рубца кожи, он становится более эластичным и менее васкуляризованным.

На основании проведенного исследования можно заключить, что местное использование гормона за счет ускоренной его кумуляции в области раны, в ранний посттравматический период обеспечивает повышение сохранности и резистентности клеток соединительной ткани резистентности клеток, тканевых структур и снижает ишемические явления в зоне поражения. По сравнению с контролем в 1,52 раза (6 ч) больше количество сохранившихся фибробластов; формируется наиболее узкий лейкоцитарный вал (1 сутки) с наибольшей плотностью расположения в нем клеток; «демакационный» вал – в 1,4 раза тоньше, а максимальное количество макрофагов отмечается на 2-3 суток раньше.

К 180 суткам при местном применении пролактина формируется норматрофический тип рубца (100% случаев), при резорбтивном действии – он формируется в 70% наблюдений, а в контрольной группе – только в 60% случаев.

Наряду с этим сформированный рубец кожи в условиях локальной гиперпролактинемии имеет более высокие биомеханические свойства (прочность и эластичность) и эстетические характеристики.

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.

фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения // Косметика и медицина. – 2011. – №2. – С.12-24.

4. Изатулин В.Г. Заживление ран в условиях экспериментальной экзогенной гиперпролактинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 1999. – №3. – С.51-54.

5. Кенсовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю.

Обоснование применения препарата лактин для коррекции морфогенеза рубцов кожи и его характеристик // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №4. – С.44-48.

6. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1981. – 688 с.

7. Лебединский В.Ю., Буланкина И.А. Морфология и биомеханика очага воспаления различного генеза. – Иркутск: Мегаринт, 2008. – 237 с.

8. Мишаев О.С., Абаев Ю.К., Прокопчук Н.Р. Изучение

биомеханики заживления инфицированной раны в эксперименте // Клиническая хирургия. – 1985. – №1. – С.48-49.

9. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. – СПб.: Искусство России, 2007. – 224 с.

10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа-сфера, 2002. – 312 с.

11. Чернух А.М. Воспаление: очерки патологии и экспериментальной терапии. – М.: Медицина, 1979. – 446 с.

REFERENCES

1. Vasil'tsov M.K. The method of semi-quantitative determination of collagen in histological preparations // Proceedings of the conference. – Irkutsk, 1971. – P.69-70. (in Russian)

2. Vasil'tsov M.K., Izatulin V.G., Lebedinsky V.Y., et al. Inflammation of the skin (score, prediction of outcomes) // Morfologia. – 1996. – Vol. 109. №2. – P.40. (in Russian)

3. Zorina A.I., Zorin V.L., Cherkasov V.R. Dermal fibroblasts: a variety of phenotypes, physiological functions, possible therapeutic use // Kosmetika i meditsina. – 2011. – №2. – P.12-24. (in Russian)

4. Izatulin V.G. Wound healing in experimental exogenous hyperprolactinemia // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 1999. – №3. – P.51-54. (in Russian)

5. Kensovskaya I.M., Isatulin V.G., Lebedinskii V.U. The basis for use of lactin to correct morphogenesis of skin scars and its characteristics // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2014. – №4. – P.44-48. (in Russian)

6. Kuzin M.I., Kostyucheno B.M. Wounds and wound infection. – Moscow: Meditsina, 1981. – 688 p. (in Russian)

7. Lebedinsky V.Y., Bulankina I.A. Morphology and biomechanics of the source of inflammation of various origins. – Irkutsk, 2008. – 237 p. (in Russian)

8. Misharev O.S., Abaev J.K., Prokopchuk N.R. The study of biomechanics of healing infected wounds in the experiment // Klinicheskaja khirurgia. – 1985. – №1. – P.48-49. (in Russian)

9. Ozerskaya O.S. Scarring of the skin and dermatology correction. – St. Petersburg: Isskustvo Rossii, 2007. – 224 p. (in Russian)

10. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. – Moscow: Media sfera, 2002. – 312 p. (in Russian)

11. Chernukh A.M. Inflammation: Essays Pathology and Experimental Therapeutics. – Moscow: Medicine, 1979. – 446 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Кенсовская Инна Михайловна – аспирант кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии; Изатулин Владимир Григорьевич – профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, д.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, научный руководитель центров медико-биологических проблем и здоровьесберегающих технологий.

Information About the Authors:

Kensovskaya Inna – aspirant of Histology, Cytology and Embryology; Izatulin Vladimir G. – Department of Histology, Cytology and Embryology, PhD, MD, Professor, 664003 Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st.,1, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Lebedinsky Vladislav Y. – MD, PhD, professor, research of the Center for Biomedical Problems and health-technology.

© КОЛЕСНИКОВ С.И., МАКАРОВА Н.Г. – 2014
УДК: 591.149

НАРУШЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА, ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И СТРУКТУРЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Сергей Иванович Колесников¹, Надежда Георгиевна Макарова²

(¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор – д.м.н., проф., акад. РАН Л.И. Колесникова; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева)

Резюме. В работе с использованием 42 экспериментальных животных установлено, что под влиянием мерказолила формируется стойкое (не менее 28 дней) гипотиреоидное состояние, которое сопровождается увеличением массы тела и печени, снижением продукции тиреоидных гормонов, активацией процессов липопероксидации, а также изменением структуры гепатоцитов. Печень, сохраняя увеличенную массу (за счет тканевых отеков), активно восстанавливается, несмотря на продолжающийся некроз клеток, который является следствием токсического действия мерказолила и торможения метаболических процессов.

Ключевые слова: печень, экспериментальный гипотиреоз, липопероксидация, мерказолил.

DISTURBANCES OF THYROID STATUS, PROCESSES PAUL AND THE CELLULAR COMPOSITION OF THE LIVER WITH THE EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS

S.I. Kolesnikov¹, N.G. Makarova²

(¹Research Center of Family Health Problems And Human Reproduction, Irkutsk;
²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In this paper, using 42 experimental animals revealed that under the influence of thiamazole formed resistant (not less than 28 days) hypothyroid state, which is accompanied by an increase in body weight and liver, decreased production of thyroid hormones, activation of lipid peroxidation, as well as changes in the structure of hepatocytes. Liver increased while maintaining the mass (by tissue edema) recovering active, in spite of continued cell death that is a consequence of toxic effects and deceleration thiamazole metabolic processes.

Key words: hepatocytes, hypothyreosis, lipoperoxidation, thiamazole.

Гипотиреоидное состояние, по современным представлениям [2], приводит к дефициту энергии и поражению практически всех органов и систем, в том числе, к нарушению структуры и функции печени. Учитывая широкую распространенность гипотиреоза [2] и важную роль печени в формировании метаболического статуса организма, в том числе, и при развитии адаптационных реакций, становится актуальным исследование функциональных возможностей и структуры печени при гипотиреоидном состоянии организма в условиях развития экспериментального гипотиреоза.

Цель исследования: выявить изменения, происходящие в печени при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы

Опыты проведены на 42 беспородных крысах-самцах массой 180-200 г в осенне-зимний период. Одна группа животных оставалась контрольной, а остальным животным в течение 8 недель моделировали гипотиреоз (ГТ) [6] введением перорально (с кормом) мерказолила (тиамазола) в дозе 10 мг/кг ежедневно. Материал для исследования брали после окончания моделирования гипотиреоза на 2, 7 и 28 суток. Определяли процессы перекисного окисления липидов, концентрацию T_3 и T_4 в крови и массу печени. Структуру печени изучали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином. Описание и морфометрию срезов (табл. 1) [1] проводили на микроскопе Olympus с помощью программного обеспечения анализа изображения Image Score Color. Полученные цифровые показатели в % пересчитывали на абсолютную массу в граммах.

Исследования выполнялись с учётом этических требований к биомедицинским работам и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 года). Лабораторные животные содержались в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. №708н «Об утверждении правил лабораторной практики», практическими рекомендациями «Этическая экспертиза биомедицинских исследований», с соблюдением правил гуманного обращения с животными.

Результаты исследования обработаны статистически (Statistica v. 6). Определяли тип распределения и оценивали выявленные различия с помощью t-критерия Стьюдента (данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$) и F-критерия Фишера (при уровне доверительной вероятности $p=0,001-0,05$) [3].

Результаты и обсуждение

К концу 8 недели моделирования гипотиреоза концентрация в плазме крови T_3 уменьшалась в 5 раз, а свободного T_4 – в 6,5 раза. После отмены мерказолила концентрация T_3 до конца наблюдений оставалась ниже нормы в 2,5 раза, а уровень свободного T_4 – ниже нормального значения в 7 раз (рис. 1).

Таким образом, функциональная активность щитовидной железы не восстанавливалась после отмены мерказолила в течение месяца.

Через 8 недель после начала эксперимента у животных, получавших мерказолил, масса тела увеличилась в 1,3 раза (рис. 2). После его отмены она возрастала в течение 4-х недель и к концу наблюдений превышала массу тела интактных животных в полтора раза. Увеличивалась и масса печени (к концу наблюдений) в 1,8 раза, по сравнению с интактными животными (рис.

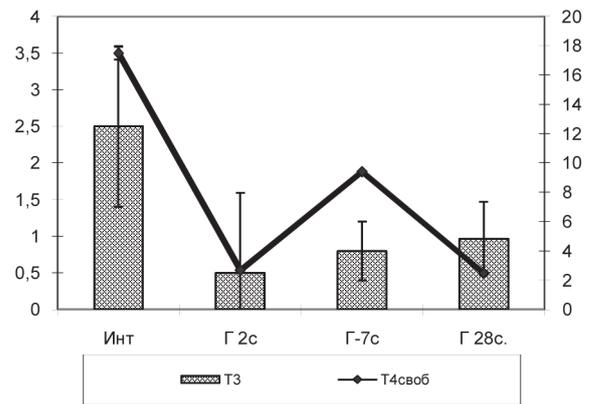


Рис. 1. Динамика содержания тиреоидных гормонов при экспериментальном гипотиреозе. (Ось ординат слева – T_3 , справа – T_4).

2). По данным литературы [2,4], это связано с развитием тканевых отеков.

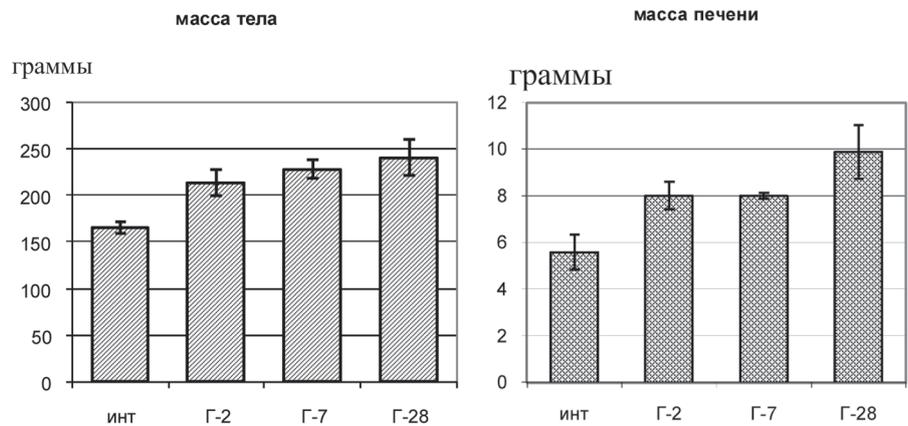


Рис. 2. Изменение массы тела и печени животных с экспериментальным гипотиреозом.

Через 7 суток у подопытных животных масса печени не уменьшается, а к 28 суткам после отмены мерказолила даже проявляется тенденция к еще большему увеличению ее массы до 2,5 раз (рис. 2) и объемной доли внутридолькового сосудистого русла. С начала наблюдения нарастала масса микроочагов некроза.

Процессы перекисного окисления липидов в течение всего наблюдения активизировались (рис. 3). После 8 недель введения мерказолила концентрация ДК увеличилась в крови в 2,1 раза, а в печени не изменялась.

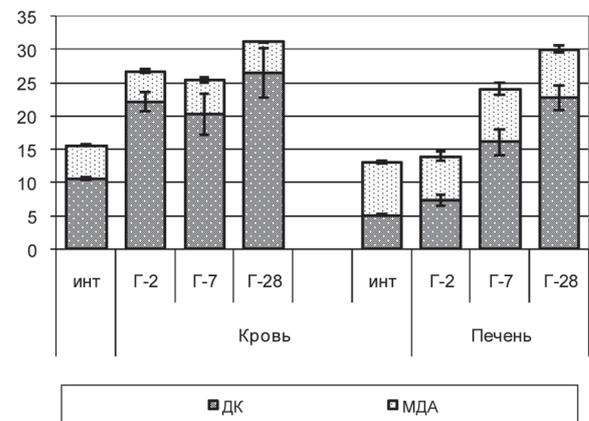


Рис. 3. Содержание ДК и МДА при экспериментальном гипотиреозе.

Концентрация МДА не изменялась ни в крови, ни в печени. После отмены мерказолила уровень ДК в крови оставался на прежнем высоком уровне, а в печени

повышался через 7 суток в 3 раза, через 4 недели – в 4,3. Концентрация МДА, при этом в крови и в печени, оставалась в пределах нормы.

Таким образом, суммарное количество продуктов ПОЛ в крови и печени возрастает, преимущественно за счет накопления ДК.

После отмены мерказолила структура печени продолжает изменяться. На вторые сутки, при увеличении общей массы печени в 1,4 раза, объемная доля паренхимы существенно уменьшается, как и ее масса. В паренхиме печени у подопытных животных развивается мелкоочаговый некроз, общая масса которого составляет $0,85 \pm 0,05$ г (у интактных крыс – $0,077 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Некротическое поражение паренхимы печени сопровождается увеличением в 6,6 раза массы активированных клеток Купфера с высокой активностью кислой фосфатазы, что говорит об усилении фагоцитарной функции системы печеночных макрофагов. Кроме того, в печени в 1,5 раза увеличивается масса внутридольковых синусоидных капилляров (до $2,5 \pm 0,3$ г), у интактных крыс ($0,8 \pm 0,02$; $p < 0,05$). При этом 88% синусоидов были свободны от крови, что говорит об увеличении скорости внутридолькового кровотока. На 7 сутки после отмены мерказолила в печени продолжается некротизация гепатоцитов, распространяясь от центра к периферии долики, что сопровождается активацией клеток Купфера, но параллельно этому увеличивается выживаемость поврежденных гепатоцитов (рис. 4), нормализуется объем капиллярного русла и улучшается метаболизм гепатоцитов, восстанавливается до нормы масса паренхимы.

Особый интерес представляет факт отсутствия на 2 сутки после отмены мерказолила дистрофических изменений в сохранных гепатоцитах, имеющих место, как правило, даже у интактных животных (рис. 4).

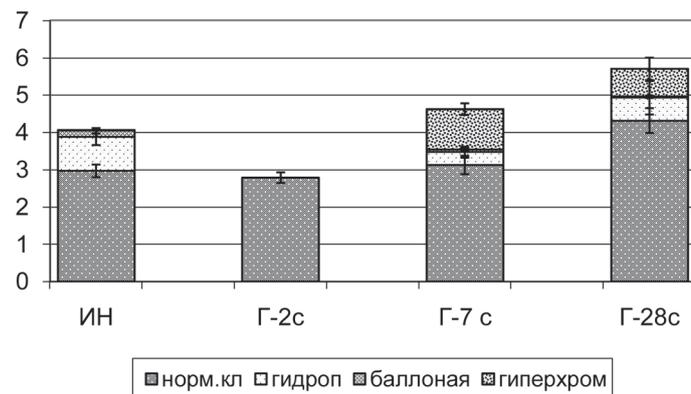


Рис. 4. Масса гепатоцитов с нормальной и дистрофически измененной структурой у животных с экспериментальным гипотиреозом в течение 1 месяца после отмены мерказолила.

По-видимому, это можно объяснить быстрым переходом дистрофических изменений в некротические при гипотиреозе. К 7 суткам в паренхиме печени среди гепатоцитов появляются клетки с гидропической и баллонной дистрофией, но особенно возрастает количество гиперхромных гепатоцитов. Появление дистрофически измененных клеток в этот срок наблюдений можно расценивать как позитивный признак, свидетельствующий о повышении выживаемости клеток в результате, вероятно, уменьшения токсического действия мерказолила, либо увеличения резистентности гепатоцитов к нему. Через 28 суток, в паренхиме печени увеличилась в 1,4 раза масса гепатоцитов с нормальной структурой ($p < 0,05$), проявилась тенденция к увеличению массы гепатоцитов с наиболее легкой формой дистрофии – гидропической (рис. 4), а также к снижению массы клеток с наиболее тяжелыми формами дистрофии – баллонной и гиперхромной. Из этого следует, что токсическое поражение гепатоцитов уменьшилось, а большинство тяжело пораженных гепатоцитов разрушилось, что и обусловило рост очагов некроза.

Среди сохранных гепатоцитов у подопытных крыс на 2 сутки после отмены мерказолила, по сравнению с интактными, объемная доля мелких гепатоцитов уменьшилась в 1,2 раза, но, их суммарная масса не отличалась от интактных животных (рис. 5). В 2,1 раза уменьшилась суммарная масса дифференцированных клеток размером 14-20 мкм, следовательно, снижаются темпы дифференцировки клеток [5,6]. Через 7 суток после отмены мерказолила восстановительные процессы в паренхиме печени существенно активизируются. Это отражается в нарастании числа клеток с нормальной структурой, мелких и дифференцированных клеток. По сравнению

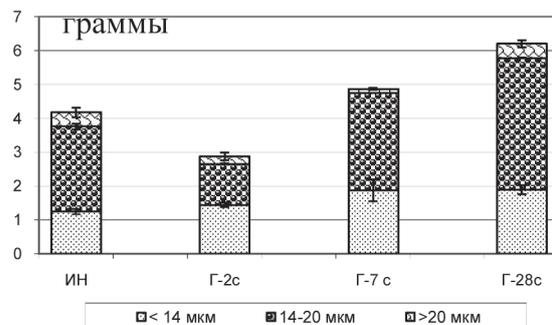


Рис. 5. Масса мелких, средних и крупных гепатоцитов в паренхиме печени у животных с экспериментальным гипотиреозом в течение 1 месяца после отмены мерказолила.

со 2 сутками наблюдений, возросла в 1,12 раза масса гепатоцитов, имеющих нормальную структуру ($p < 0,05$, рис. 4). Появилась тенденция к увеличению количества мелких клеток (их масса изменилась с $1,45 \pm 0,06$ до $1,88 \pm 0,3$ г, $p < 0,05$, рис. 5), что может быть связано с ускорением темпов пролиферативных процессов в печени. Возросла в 2,3 раза доля и в 2,4 раза масса дифференцированных клеток размером от 14 до 20 мкм ($p < 0,05$, рис. 5). Из этого можно сделать предположение, что через 7 суток после отмены мерказолила полностью нормализуются процессы пролиферации и дифференцировки гепатоцитов. При этом численность крупных гепатоцитов размером свыше 20 мкм проявила тенденцию к уменьшению в 2 раза (с $0,2 \pm 0,1$ до $0,1 \pm 0,03$ г), вероятно, в результате их гибели. К 28 суткам восстановительные процессы в паренхиме протекают интенсивно. Масса мелких гепатоцитов остается на прежнем уровне (рис. 5), вместе с тем, выявляется выраженная тенденция к увеличению массы гепатоцитов среднего размера, что говорит об активации процесса дифференцировки клеток. Доля и суммарная масса крупных гепатоцитов не изменилась. Эти данные дают основание считать, что при гипотиреозе существенно снижается устойчивость гепатоцитов к различным воздействиям.

По представленным данным можно предположить, что регенераторные возможности печени при гипотиреозе существенно снижены и недостаточны для восстановления нормальной массы паренхимы. Восстановительные процессы в паренхиме протекают интенсивно: масса мелких гепатоцитов остается на высоком уровне (рис. 5), выявляется выраженная тенденция к увеличению массы гепатоцитов среднего размера, что говорит об активации процесса дифференцировки клеток.

Таким образом, через 28 суток после отмены мерказолила уровень тиреоидных гормонов остается низким, концентрация продуктов липопероксидации повышена, но печень, сохраняя увеличенную массу (за счет тканевых отеков), активно восстанавливается, несмотря на продолжающийся некроз клеток, который является следствием токсического действия мерказолила и торможения метаболических процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсут-

ствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Будневский А.В., Грекова Т.И., Бурлачук В.Т. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 169 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика – Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Карпов О.И., Приходько В.П. Нарушения функции печени как дебют клинических проявлений тиреотоксикоза // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1997. – С.42-44.
5. Козлов В.Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №5. – С.27-30.
6. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.П., Горанов В.А. и др. Экспериментальная модель гипотиреоза // Медицинский журнал БГМУ. – 2008. – №4. – С.80-82.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry. – Moscow: Meditsina, 1990. – 384 p. (in Russian)
2. Budnevsky A.V., Grekova T.I., Burlachuk V.T. Hypothyroidism and netireoidnye disease. – Petrozavodsk: IntelTek, 2004. – 169 p.
3. Glantz S. Biomedical Statistics. – Translation from English. – Moscow: Praktika, 1999. – 459 p. (in Russian)
4. Karpov O.I., Prikhodko V.P. Liver dysfunction as the debut of clinical manifestations of thyrotoxicosis // Novie Sankt-Peterburgskie Vrachebnie Vedomosti. – 1997. – P.42-44. (in Russian)
5. Kozlov V.N. Thyroid transformation at modeling endemic effect of white rats under experiment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2006. – №5. – P.27-30. (in Russian)
6. Hryshchanovich V.J., Tretiak S.P., Goranov V.A., et al. The experimental model of hypothyroidism // Meditsinskij Zurnal BGMU. – 2008. – №4. – P.80-82. (in Russian)

Информация об авторах:

Колесников Сергей Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г.Иркутск, ул. Тимирязева,16; Макарова Надежда Георгиевна – старший лаборант кафедры гистологии эмбриологии, цитологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания,1, e-mail: ngmirk@mail.ru.

Information About the Authors:

Kolesnikov Sergey – MD, PhD, DSc, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, chief researcher Scientific Center of family health problems and human reproduction, 664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16; Makarova Nadezhda G. – Senior Laboratory Department of Histology embryology, cytology, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: ngmirk@mail.ru

© ДЭЛГЭРМАА Э., МИЕЭГОМБО А., ЧОЙЖАМЦ Г. – 2014
УДК: 616.333-008.17:616-08:615

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ШИНГУН-5» ПРИ ОЛИГОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ «ИНГИБИРОВАНИЕ ПОТОКА ПРОТОНОВ» НА ЖИВОТНЫХ

Дэлгэрмаа Энхдалай¹, Амбага Миеэгомбо², Чойжамц Готов³

(¹Медицинский Институт «Ач», ректор – д.м.н., проф. Н. Баасанжав, кафедра традиционной медицины, зав. – д.м.н., проф. Ш. Болд; ²Медицинский Институт «Новая Медицина», ректор – д.м.н., проф. М. Амбага; ³Медицинский Институт «Оточ Манрамба», ректор – к.м.н., проф. Г. Чойжамц, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Изучено влияние препарата Монгольской Традиционной медицины «Шингун-5» на экспериментальной модели олигомицин-индуцированного «ингибирования потока протонов» на животных. «Ингибирование потока аптонов» моделировали внутрибрюшинным введением олигомицина («Sigma-Aldrich», США) в дозе 0,5 мг/кг вещества на животное в течение 3 дней. Эта модель эквивалентна состоянию, которое в Монгольской традиционной медицине называется абстрактным символическим термином «ветер». Препарат «Шингун-5» оказывал мембраностабилизирующий эффект и проявлял антиоксидантную активность.

Ключевые слова: АТФ-синтаза, ингибирование потока протонов, олигомицин, «Шингун-5».

THE RESULTS OF SOME PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF THE TRADITIONAL MEDICINE «SHINGUN-5» ON OLIGOMYCIN - INDUCED "THE INHIBITION OF PROTON FLOW" EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL

Enkhdalai Delgermaa¹, Miegombo Ambaga², Gotov Chojjamts³

(¹Department of Traditional Medicine, «Ach» Medical Institute of Mongolia, Ulaanbaatar; ²«New Medicine» Medical Institute of Mongolia, Ulaanbaatar; ³«Otoch Manramba» Medical Institute of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary. There has been studied the pharmacological effect of the traditional medicine «Shingun-5» on oligomycin – induced “the inhibition of proton flow” experimental animal model. In the rabbits, inhibition of proton flow in ATP synthase was induced by the intraperitoneal administration of oligomycin (Sigma-Aldrich, USA) with a dose of 0.5 mg/kg, for three days. This experimental model was closely equivalent to the conditions of the abstract lung symbolic terminology in Traditional medicine Mughal. The aqueous extract of «Shingun-5» exhibited the membrane stabilizing and the antioxidant activity.

Key words: ATP synthase, inhibition of proton flow, oligomycin, «Shingun-5».

В последние годы Всемирная организация здравоохранения и Министерство здравоохранения Монголии рекомендуют проводить больше исследований в области народной традиционной медицины и изучения лекарственных растений [14]. Для лечения заболеваний в монгольской традиционной медицине применялось самое разнообразное сырьё растительного, животного и минерального происхождения. Многие лекарственные средства, использовавшиеся в практике традиционной медицины, до сих пор мало или не изучены совсем. Поэтому, возникает необходимость биологических, фармакологических и клинических исследований лекарственных прописей и сырья, которые используются в народной традиционной медицине.

В традиционной монгольской медицине (ТММ) все вопросы связаны со здоровьем, болезнью и лечением, характеристикой и индивидуальностью человека объясняют по теории трех доша «ветра, желчи, слизи» (ВЖС) [8].

Монгольский лекарь Джамбалчойжидданзанпринлэй (1789-1838 гг.) составил крупнейший рецептурный справочник «Ман-агринчен-жуй-най». В этом справочнике собраны более 2000 лекарственных прописей. Из них мы выбрали пропись препарата «Шингун-5», который используется для лечения болезни «ветра». Этот рецепт состоит из пяти ингредиентов: смола ферулы – *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen., мускатный орех – *Myristica fragrans* Houtt., корневище имбиря – *Zingiber officinale* Rosc, смола дерева Коммифора – *Commiphora mukul*, каменная соль – *Halite* [4]. Смола ферулы лечит болезни «ветра»; мускатный орех лечит нарушения «ветра» и болезни сердца; корневище имбиря способствует увеличению «теплоты», усвоению пищи и лечит нарушения «ветра», «слизи»; каменная соль используется при несварении желудка; смола дерева Коммифора обладает антибактериальным и обезболивающими действиями [3].

В 1994 году доктор, профессор М. Амбага и другие учёные выявили, что мембранные структуры (МС) целого организма, обуславливающие происхождение жизни, передаются и сохраняются во всех клетках последующего эволюционного развития (Г.А. Деборин, 1975; Л.Д. Бергельсон, 1985). Окружающие любые клетки и ткани, они могут служить одним из материальных биоэквивалентов теории трех доша, т.е. являются связующим звеном между теоретическими представлениями традиционной и современной медицины [1,2].

Новая теория профессора М. Амбага «ВЖС – мембранные структуры» основывается на тех фактах, что липидные бислои МС, находясь в трех основных структурно-функциональных состояниях (альфа, бета, гамма), находятся во взаимном переходе друг к другу, в постоянной противоположности, подвергаются сезонному, суточному, возрастному изменению и обуславливают клеточное деление (Н.М. Бабенко, 1991; В.М. Дильман, 1981; Ю.М. Лопухин и др., 1983; А.В. Алесенко и др., 1983), обеспечивают аккумуляцию энергии в виде АТФ, выделение тепла (В.П. Скулачев, 1972, 1989), сохранение и восстановление следов информации в виде памяти (Е.Б. Бурлакова, 1989), изменяют направление термодинамических процессов (Я. Кагава, 1985), альтерации под действием любых болезнетворных агентов (А.М. Чернух, 1979; Ф.З. Меерсон, 1983, Ю.А. Владимиров, 1989), влечет за собой патологические изменения. Поэтому, трудно найти какие-либо нормальные и патологические явления в любом организме, которые происходят без участия трех основных состояний МС. Эта концепция убеждает, что древние теоретические выражения «ВЖС» отражают взаимные связи с мембранными структурами живого организма, поскольку три разных основных альфа, бета, гамма – структурно-функциональных состояния и редокс-потенциалы в МС; проводят три разных уровня (быстрый, средний, медленный) функции клетки, ткани и даже целого организма. Они приводят к трем разным результатам

(малый, умеренный и высокий) АТФ, НАДФН, тепловая энергия, которые влияют на все функции на уровне целого организма [1,2,14].

АТФ-синтаза является уникальным преобразователем энергии в живой клетке, интегральным белком, который находится на внутренней мембране митохондрий и состоит из двух субъединиц, обозначаемых как F_0 и F_1 . При нормальных условиях протоны H^+ переносятся через внутреннюю митохондриальную мембрану из матрикса, создавая электрохимический протонный градиент. При достижении определенного критического уровня величины протонного потенциала в интермембранном пространстве происходит перенос протона через F_0 -канал в ферменте АТФ-синтазе, а освобождающаяся при этом энергия тратится на синтез аденозинтрифосфата (АТФ) из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганических фосфатов [9]. Олигомицин вырабатывается штаммом *Streptomyces diastatochromogenes*. Этот антибиотик выборочно ингибирует проходящий через F_0 -каналы поток протонов водорода (H^+), которые создают электрохимический протонный градиент во внутренней митохондриальной мембране [10-13].

Целью нашего исследования явилось создание экспериментальной модели «ингибированного потока протонов» у кроликов и изучение фармакологического действия традиционной медицинской прописи «Шингун-5».

Материалы и методы

Исследование проводили в Экспериментальном Инновационном центре и клинко-биохимической лаборатории в Медицинском Институте «Новая Медицина» в Монголии.

В экспериментах использовались кролики породы Шиншилла, массой 2-2,5 кг, содержащиеся на стандартной диете. Для создания модели «ингибирование потока протонов» внутрибрюшинно вводили олигомицин («Sigma-Aldrich», США) в дозе 0,5 мг/кг вещества на животное, в течение 3 дней [11]. Каждая группа животных включала 8 кроликов. 1-я группа – нормальная (интактная); 2-я – контрольная – олигомицин-индуцированная патологическая модель без применения каких-либо препаратов; 3-я – опытная – олигомицин-индуцированный модель с введением изучаемого препарата «Шингун-5». Опытная группа кроликов получала водный настой «Шингун-5» орально при соотношении отвара (1:10), в дозе 50 мг/кг 2 раза в сутки.

Все работы с лабораторными кроликами проводились согласно принципу гуманного отношения к животным, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде.

Контрольные измерения проводились на 4, 7, 14 и 28-ой день. При тестировании кровь была собрана в пробирки с гепарином. После центрифугирования цельной крови получали плазму и эритроциты. В плазме определяли активность фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на полуавтоматическом анализаторе «Hospitex Screen Master» с использованием наборов реактивов фирмы «Hospitex Diagnostics» (Италия). Величину интенсификации свободнорадикального перекисного окисления липидов при «ингибировании потока протонов» оценивали по накоплению перекисных продуктов: малондиальдегида (МДА) в мембранных структурах эритроцитов. МДА определяется в мембранных тенях (полученных по методике М.П. Петровой, 1989), по образованию триметиновых комплексов при реакции с тиобарбитуровой кислотой, которые дают максималь-

ное поглощение при длине волны на спектрофотометре 535 нм [7]. Устойчивость (проницаемость) эритроцитарных мембран оценивалась по интенсивности гемолиза к прооксидантному действию H₂O₂ (по методике преинкубации суспензии эритроцитов с H₂O₂), общепринятым спектрофотометрическим методом [2,6]. Измерение ректальной температуры животных производилось цифровым термометром с ценой деления 0,1°C (температура тела первого дня – измерение через 1 ч после инъекции).

Для определения массы тела кроликов использовались электронные весы.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета (One way ANOVA) статистических программ SPSS 17.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследований показано, что масса тела контрольной группы кроликов уменьшалась, по сравнению с интактными животными, в 1,11-1,15 раза через 4-28 суток ($p<0,001$) (табл. 1); температура тела снижа-

Влияние олигомицина на массу тела кроликов интактной, контрольной и основной групп

Группы животных	Вес тела (г)			
	4 день	7 день	14 день	28 день
Интактная (n=8)	2210,00±71,92	2231,25±70,7	2263,75±68,1	2300,00±67,1
Контрольная (олигомицин) (n=8)	1925,00±70,1	1981,25±73,1	2015,00±56,3	2055,00±46,2
Опытная («Шингун-5») (n=8)	2035,00±79,4*	2050,00±65,7*	2091,25±50,2*	2130,00±51,1*

Примечания: * – разность статистически значима, по сравнению с контролем, при $p<0,01$; ** – разность статистически значима, по сравнению с контролем при $p<0,001$.

лась в 1,06-1,03 раза через 1-7 суток ($p<0,01$) после моделирования «ингибирования потока протонов» у кроликов (табл. 2).

Влияние олигомицина на температуру тела у кроликов интактной, контрольной и основной групп

Группы животных	Температура тела (°C)				
	1 день	4 день	7 день	28 день	
Интактная (n=8)	38,50±0,29	38,51±0,28	38,51±0,25	38,50±0,18	38,53±0,18
Контрольная (олигомицин) (n=8)	36,16±0,37	37,23±0,32	37,46±0,29	37,85±0,30	38,15±0,15
Опытная («Шингун-5») (n=8)	36,55±0,45	37,70±0,22	38,13±0,29	38,28±0,31	38,38±0,24

Примечание: * – разность статистически значима, по сравнению с контролем, при $p<0,05$.

В результате исследования показано, что масса тела опытной группы кроликов уменьшалась, по сравнению с контрольными животными в 1,03-1,06 раза через 4-28 суток ($p<0,01$) (табл. 1) после моделирования «ингибирования потока протонов» у кроликов.

Содержание МДА в мембранных структурах эритроцитов контрольной группы кроликов увеличивалось, по сравнению с интактными животными, в 1,85 раза через 4 суток, в 3,67 раза – через 7 суток, в 3,26 раза – через 14 суток, в 1,62 раза – через 28 суток ($p<0,001$) (рис. 1). Проницаемость эритроцитарных мембран снижалась в 2,32 раза через 4 суток ($p<0,001$), в 2,17 раза – через 7 суток, в 1,51 раза – через 14 суток, в 1,13 раза – через 28 суток ($p<0,001$) (рис. 2). Активность сывороточной ЛДГ увеличивалась, по сравнению с интактными животными, в 1,63 раза через 4 суток, в 1,10 раза – через 7 суток, а уменьшалась в 1,12 раза – через 14 суток, в 1,85 раза – через 28 суток ($p<0,001$) после моделирования «ингибирования потока протонов» у кроликов (рис. 3).

Содержание МДА в мембранных структурах эритроцитов опытной группы («Шингун-5») кроликов уменьшалось, по сравнению с контрольными животными, в 1,35 раза через 4 суток, в 1,38 раза – через 7 суток, в 1,36 раза – через 14 суток, в 1,70 раза – через 28 суток

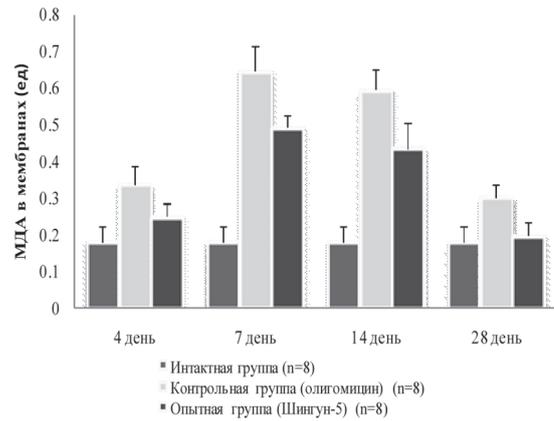


Рис. 1. Влияние препарата «Шингун-5» на МДА эритроцитарных мембран (ЕД) у кроликов с олигомицин-индуцированным «ингибированием потока протонов», по сравнению с интактными и контрольными животными.

Таблица 1

($p<0,001$) (рис. 1). Проницаемость эритроцитарных мембран увеличивалась, по сравнению с контрольными животными, в 1,22 раза через 4 суток, в 1,48 раза – через 7 суток, в 1,33 раза – через 14 суток, в 1,64 раза – через 28 суток ($p<0,001$) (рис. 2). Активность сывороточной ЛДГ снижалась, по сравнению с контрольными животными, в 1,20 раза через 4 суток, и увеличивалась в 1,23 раза через 7 суток, в 1,18 раза – через 14 суток, в 1,25 раза – через 28 суток ($p<0,001$) (рис. 3).

Применение олигомицина привело к снижению уровней массы тела, температуры тела, увеличению МДА в мембранных структурах эритроцитов, увеличению проницаемости эритроцитарных мембран, активности сывороточной ЛДГ. При ингибировании олигомицином потока протонов на конечном этапе (АТФ-синтазы) происходит снижение синтеза АТФ на субъединице F1 [9,10,11,12,13].

АТФ – важнейшее макроэргическое соединение, расходуемое на обеспечение энергии различных процессов жизне-

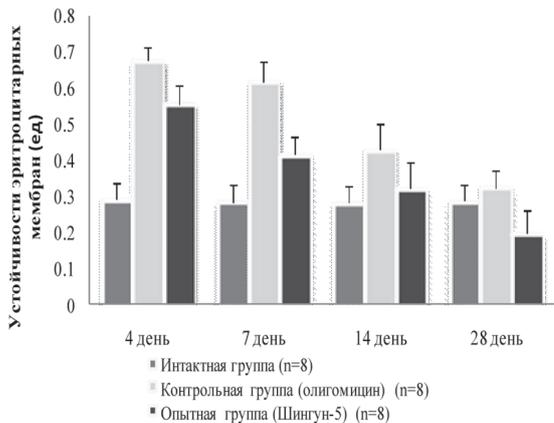


Рис. 2. Влияние препарата «Шингун-5» на устойчивость эритроцитарных мембран (ЕД) у кроликов с олигомицин-индуцированным «ингибированием потока протонов», по сравнению с интактными и контрольными животными.

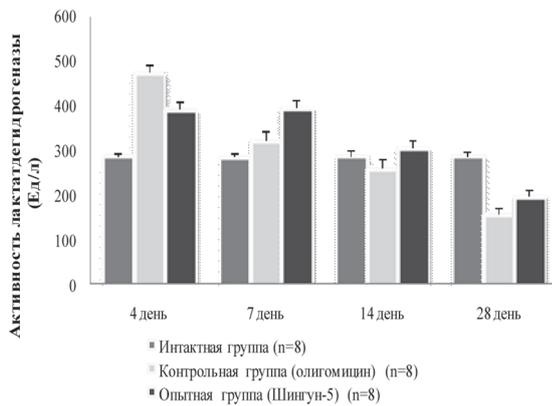


Рис. 3. Влияние препарата «Шингун-5» на активность сывороточной лактатдегидрогеназы в плазме у кроликов с олигомицин-индуцированным «ингибированием потока протонов», по сравнению с интактными животными и с контрольными животными.

деятельности. При уменьшении количества АТФ происходит замедление метаболизма, уменьшение тепловой энергии, снижение синтеза углеводов, липидов, протеинов нуклеидов, снижается уровень НАДФН, и связанные с ним процессы, наблюдается уменьшение массы и температуры тела животных. Снижается утилизация кислорода в дыхательной цепи, происходит моментальное замедление скорости потока электронов и протонов, который транспортируется через внутренние митохондриальные мембраны, увеличивается анаэробное дыхание и свободнорадикальное перекисное

окисление липидов мембран, а также происходит снижение содержания липидов, холестеролов, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот – основных составных частей мембраны. Наблюдается снижение степени перекисной резистентности мембран эритроцитов, увеличение содержания МДА в мембране и активности ЛДГ в сыворотке. Все эти явления рассматриваются как изменение фазового перехода мембранных структур или структурно-функциональная гамма-состояния в МС [1,2,5,9,10,11,12,13]. Олигомицин-индуцированная экспериментальная модель эквивалентна состоянию, которое называется абстрактным символическим термином «ветер» в ТММ.

Применение препарата «Шингун-5» в ходе эксперимента привело к снижению уровня МДА в мембранных структурах эритроцитов, уменьшению проницаемости эритроцитарных мембран и активности сывороточной ЛДГ, по сравнению с контрольной группой животных.

Следовательно, препарат «Шингун-5» оказывает мембраностабилизирующий эффект и действует как антиоксидант. Изучение механизмов фармакологического действия препарата «Шингун-5» требует дальнейших исследований.

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. Амбага М. Ветер, желчь, слизь и мембранные структуры: Дис. ... д-ра мед. наук. – Улан-Батор, 1994.
2. Амбага М., Тумэн-Олзий А. Традиционная Монгольская медицина. – Улан-Батор: Адмон, 2012.
3. Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Кудрин А.Н. и др. Лекарствоведение в тибетской медицине. – Новосибирск: Наука, Сиб.отделение, 1989. – 192 с.
4. Джамбалчойжидданзанпринлэй. Монгольские медицинские сокровища. (Ман-аг ринчен-жуй-най), Внутренней Монголии, 1978. – С.18-19.
5. Кагава Я. Биомембраны. – М.: Высшая школа, 1985. – 303 с.
6. Покровский А.А., Абрамов А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов // Вопросы питания. – 1964. – Т. 23. №6. – С.44-49.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.

8. Чжуд-ши Канон тибетской медицины. Т.1. – Улан-Удэ: Республиканская типография, 2003. – 336 с.
9. Boyer P.D. The ATP synthase – a splendid molecular machine // Annual Review in Biochemistry – 1997. – Vol. 66. – P.717-749.
10. Kramar R., Honenegger M., Srou A.N., Khanakah G. Oligomycin toxicity in intact rats // Agents Actions. – 1984. – №5-6. (Dec.). – P.660-663.
11. Lardy H.A., Johnson D., McMurray W.C. Antibiotics as tools for metabolic studies. A survey of toxic antibiotics in respiratory, phosphorylative and glycolytic systems // Arch. Biochem. Biophys. – 1958. – Vol. 78. – P.587-597.
12. Liu Y., Schubert D.R. The specificity of neuroprotection by antioxidants // Journal of Biomedical Science. – 2009. – Vol.16. №98 – P.1-14.
13. Symersky J., Osowski D., Walters D.E., Mueller D.M. Oligomycin frames a common drug binding site in the ATP synthase // PNAS. – 2012. – Vol. 109. №35. – P.13961-13965.
14. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 76 p.

REFERENCES

1. Ambaga M. Wind, bile, mucus and membrane structures: Thesis for the degree of Doctor of Medicine. – Ulaanbaatar, 1994. (in Mongolian)
2. Ambaga M., Tumen-Olzy A. Traditional Mongolian medicine. – Ulaanbaatar: Admony, 2012. (in Mongolian)
3. Aseeva T.A., Dashiyeva D.B., Kudrin A.N., et al. Pharmacology in Tibetan medicine. – Novosibirsk: Nauka, Sib. otделение, 1989. – 192 p. (in Russian)
4. Dzhambalchoyzhiddanzanprinley Mongolian medical treasures. (Man-ai Rinchen-chew-nai). – Inner Mongolia, 1978. – P.18-19. (in Mongolian)
5. Kagawa Y. Biomembranes. – Moscow: Vyschaya Schola, 1985. – 303 p. (in Russian)
6. Pokrovsky A.A., Abrarov A.A. On the question of peroxide resistance of erythrocytes // Voprosy Pitania. – 1964. – Vol. 23. №6. – P.44-49. (in Russian)
7. Stalnaya I.D., Garishvili T.T. Metod determination of

- malondialdehyde using thiobarbituric acid // Modern methods in biochemistry. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.66-68. (in Russian)
8. Chzhud-shi Canon Tibetan medicine. – Vol. I. – Ulan-Ude: Publishing House of “Republican Printing House”, 2003. – 336 p. (in Russian)
9. Boyer P.D. The ATP synthase – a splendid molecular machine // Annual Review in Biochemistry – 1997. – Vol. 66. – P.717-749.
10. Kramar R., Honenegger M., Srou A.N., Khanakah G. Oligomycin toxicity in intact rats // Agents Actions. – 1984. – №5-6. (Dec.). – P.660-663.
11. Lardy H.A., Johnson D., McMurray W.C. Antibiotics as tools for metabolic studies. A survey of toxic antibiotics in respiratory, phosphorylative and glycolytic systems // Arch. Biochem. Biophys. – 1958. – Vol. 78. – P.587-597.
12. Liu Y., Schubert D.R. The specificity of neuroprotection by

antioxidants // Journal of Biomedical Science. – 2009. – Vol.16. №98 – P.1-14.

13. Symersky J., Osowski D., Walters D.E., Mueller D.M. Oligomycin frames a common drug binding site in the ATP

synthase // PNAS. – 2012. – Vol. 109. №35. – P.13961-13965.

14. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 76 p.

Информация об авторах:

Дэлгэрмаа Энхдалай – докторант, преподаватель Медицинского Института «Ач», Сонгино хайрхан район, Таван шар, пр. Энхтайван-11, Улан-Батор, 210535, Монголия, тел. (976) 96054988, e-mail: delgermaa@ach.edu.mn; Амбага Миегомбо – д.м.н., профессор, ректор Медицинского Института «Новая Медицина», Монголия, Улан-Батор, Сонгино хайрхан район, пр. Сонсголон-20, тел. (976) 11-633235, dr.ambaga@yahoo.com; Чойжамц Готов – к.м.н., профессор, ректор Медицинского Института «Оточ Манрамба», Улан-Батор, Монголия, Баянзурх район, пр. Их тойруу-Сансрын тойрог, тел. (976) 70157305, e-mail: choijamts@yachoo.com.

Information About of the Authors:

Delgermaa Enhdalay – doctoral student, teacher Medical Institute “Ah,” Songino Khaikhan area, Tavan ball, etc. Enhtayvan-11, Ulaanbaatar 210535, Mongolia, tel. (976) 9605 4988, e-mail: delgermaa@ach.edu.mn; Ambaga Miegombo – d.m.n., Rector of the Institute of Medicine “New Medicine”, Mongolia, Ulaanbaatar, Songino Khaikhan district, pr. Songolon-20, tel. (976) 11-633235, dr.ambaga@yahoo.com; Choyzhamts Ready – Ph.D., Professor, Rector of the Medical Institute “Otoch Manramba”, Ulaanbaatar, Mongolia, Bayanzurkh district, etc. Their toyruu- Sansryn toyrog, tel. (976) 70157305, e-mail: choijamts@yachoo.com.

© НАСОНОВА М.В., ХОДЫРЕВСКАЯ Ю.И., БУРАГО А.Ю., ДОРОНИНА Н.В., ЕЖОВ В.А., КУДРЯВЦЕВА Ю.А. – 2014
УДК 615.462-036.5

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ МЕМБРАНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СПАЕК

Марина Владимировна Насонова¹, Юлия Ивановна Ходыревская¹, Андрей Юрьевич Бураго¹,
Нина Васильевна Доронина², Владимир Александрович Ежов², Юлия Александровна Кудрявцева¹
(¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, директор – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш; ²Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К.Скрябина РАН, г. Пущино, Московская область, директор – чл.-корр. РАН А.М. Боронин)

Резюме. Изготовлены и протестированы противовоспалительные мембраны на основе сополимера полигидроксибутирата/оксивалерата с молекулярной массой 404 кДа. Для придания мембранам противовоспалительных и антиадгезивных свойств использовали дипиридамола с концентрацией 0,5 мг/мл. Образцы мембран изготавливали методом электроспиннинга. Для включения дипиридамола вовнутрь волокна использовали коаксиальную насадку. Для оценки противовоспалительной активности мембраны имплантировали внутрибрюшинно крысам-самцам линии Wistar. В сыворотке крови животных через 14 дней оценивали уровень TNF-α, IL-6 и MCP-1. Образцы мембран удаляли вместе с окружающими тканями и изучали при помощи световой микроскопии. Показано, что метод электроспиннинга позволяет равномерно распределять лекарственный препарат как по всему объему матрицы, так и включать во внутреннюю часть формируемых волокон. Дипиридамола, выделяясь в окружающие ткани, оказывает противовоспалительное действие. Включение дипиридамола во внутреннюю часть волокон способствует его последующему равномерному выделению в окружающее пространство и ускоряет сроки биodeградации мембраны.

Ключевые слова: спаечный процесс, биodeградируемые мембраны, биосовместимые полимеры.

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF BIODEGRADABLE MEMBRANES IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESION FORMATION

M. V. Nasonova¹, Y. I. Khodyrevskaya¹, A. Y. Burago², N. V. Doronina², V. A. Ezhov¹, Y. A. Kudryavtseva¹
(¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Puschino, Moscow reg., Russia)

Summary. Anti-adhesion membranes from polyhydroxybutyrate / oxovalerate copolymer with molecular weight of 404 kDa were fabricated and tested. Membranes were loaded with 0.5 mg / ml dipyrindamole to obtain anti-inflammatory and anti-adhesion properties. The membrane samples were prepared by electrospinning. Dipyrindamole was incorporated in the fibers using the co-axial nozzle. The membranes were implanted intraperitoneally in male Wistar rats to assess their anti-inflammatory activity. Serum levels of TNF-α, IL-6 and MCP-1 were measured at days 14 after the implantation. The membrane samples were removed along with surrounding tissues and examined by light microscopy. The study results proved electrospinning method to be able to distribute equally the drug molecules in the scaffold and deliver them into the inner surface of the electrospun fibers. The release of dipyrindamole into the surrounding tissues produces anti-inflammatory effects. The incorporation of dipyrindamole in the inner surface of the fibers contributes to its subsequent release into the surrounding tissues and accelerates the membrane biodegradation rate.

Key words: adhesion process, prevention of adhesion formation, biodegradable membranes, biocompatible polymers, anti-inflammatory effects.

Совершенствование материалов для профилактики спаечного процесса после полостных хирургических операций продолжается по настоящее время [4,7,13], в том числе эта проблема актуальна и для сердечно-сосудистой хирургии [2,8,12]. Применение биорезорбируемых мембран в кардиохирургии позволит значительно снизить риск таких осложнений, как случайное повреждение структур сердца при диссекции спаек в

случае повторной операции, исключить дополнительную хирургическую травму, сократить время операции и наркоза. Противоспаечные мембраны должны вызывать минимальный воспалительный ответ со стороны организма [6,13]. Однако ни одна из предложенных на рынке мембран не дает 100% эффективности в профилактике образования спаек [13]. Все разработанные мембраны не учитывают особенности патогенеза об-

разования спаек, и в частности, воспалительный процесс [3,12]. Разделительные мембраны должны помимо физического разделения раневых поверхностей, максимально снижать воспалительную реакцию травмированных тканей и обладать антиадгезивным эффектом, что возможно путем инкорпорирования в структуру биодеградируемой матрицы лекарственных препаратов направленного действия. По мере деструкции мембраны лекарственные вещества будут выделяться непосредственно в зоне хирургического вмешательства и оказывать локальное пролонгированное противовоспалительное действие. В качестве действующего вещества был выбран дипиридамо́л (ДП), поскольку он обладает антиадгезивными, антиагрегантными, ангиопротекторными и иммуномодулирующими свойствами [1]. Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение противовоспалительных и антиадгезивных свойств биодеградируемых противовоспалительных мембран, созданных на основе полигидроксибутирата/оксидвалерата и дипиридамо́ла, а также влияние технологии изготовления мембраны на процесс биодеградации *in vivo*.

Материалы и методы

Использовали сополимер полигидроксибутирата/оксидвалерата (ПГБВ) с молекулярной массой 404 кДа (Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, г. Пущино). Мембраны изготавливали на установке для электроспиннинга Nanon 01A (MECC Inc., Япония), при напряжении 18 Кв, скорость подачи раствора – 0,4 мл/ч, 8% раствор ПГБВ в хлороформе. Базовая концентрация ДП составила 0,5 мг/мл. Для включения препарата во внутреннюю часть волокна использовали коаксиальную насадку. Для подтверждения локализации ДП во внутренней части волокна, в раствор, содержащий ДП, добавляли флуоресцентную метку Fluorescein isothiocyanate (Sigma). Структуру волокна изучали при помощи люминесцентного микроскопа «Axio Imager. A1» (Carl Zeiss, Германия) с использованием фильтра (495 нм/519 нм).

Для оценки противовоспалительной активности, образцы мембран имплантировали внутрибрюшинно крысам-самцам линии Wistar весом 300-350 г. (n=30). Лабораторным животным под ингаляционным наркозом изофлурана («E-Z Anesthesia», E-Z Systems Corporation) в условиях чистой операционной проводили срединную лапаротомию, на париетальную брюшину накладывали мембраны размером 2,0x2,0 см, фиксируя нитью PDS 6/0, после чего брюшину послойно ушивали нитью Лавсан 3/0. Через 14 и 28 суток животные были выведены из эксперимента. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа оценивали некоторые маркеры воспаления – фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин 6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок MCP-1. В качестве контроля исследовали плазму крови ложнопериоперированных крыс (срединная лапаротомия, без имплантации образцов мембран). Данный подход позволяет учитывать реакцию животного на оперативное вмешательство, и полученные результаты свидетельствуют о воспалительной реакции именно на имплантацию мембран. У всех животных забирали биоптат мембраны с окружающими тканями для макроскопического и гистологического изучения. Гистологические срезы готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон.

Все манипуляции лабораторным животным проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правил по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденными Минздрава СССР (1977) и Минздрава РСФСР (1977)

и в соответствии с требованиями приказов №1179 Минздрава СССР от 10.10.1983 г., №267 Минздрава России от 19.06.2003 г.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. Рассчитывали медиану и квартили (Ме (25%;75%)). Для проверки гипотезы о равенстве законов распределений использовали критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Графически результаты эксперимента представлены в виде диаграмм со значениями Ме (25%-75%).

Результаты и обсуждение

В настоящее время для профилактики образования спаек после оперативного вмешательства на органах брюшной и грудной полости, на рынке медицинских изделий присутствует несколько видов биодеградируемых мембран [6,13], однако ни одна из них не обладает противовоспалительным эффектом. Воспаление в зоне оперативного вмешательства в значительной мере провоцирует образование спаек. Включение лекарственных веществ в состав полимерной матрицы возможно различными способами, от которых в дальнейшем будет зависеть скорость их высвобождения и длительность оказываемого эффекта. Метод электроспиннинга позволяет равномерно распределять лекарственное вещество как по всему

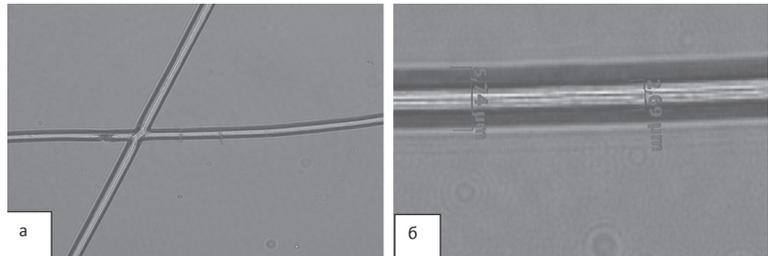


Рис. 1. Волокно, полученное методом электроспиннинга, содержащее во внутренней фазе дипиридамо́л: а) общий вид нити, б) размеры внешней и внутренней части волокна.

объему матрицы, так и включать во внутреннюю часть формируемого волокна при помощи коаксиальной насадки [5,10]. Данный подход позволит добиться длительного равномерного выделения лекарственного вещества в зоне оперативного вмешательства. Локализацию дипиридамо́ла в составе волокна оценивали методом флуоресцентной микроскопии. Доказано, что при использовании коаксиальной насадки дипиридамо́л содержится только во внутренней части волокна (рис. 1а), при этом размер самой нити составляет приблизительно 5,7 мкм, а внутренняя часть – 2,6 мкм (рис. 1б).

Помимо разобщения раневых поверхностей, противовоспалительные мембраны должны обладать высокой биосовместимостью и оказывать противовоспалительный

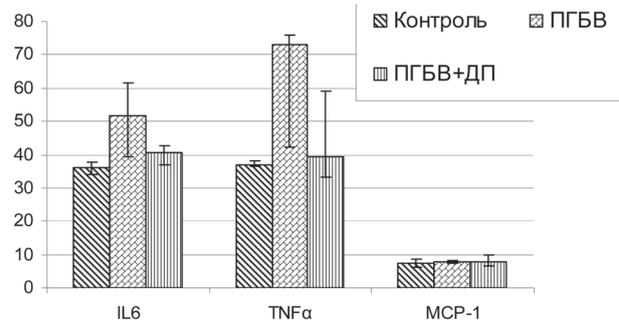


Рис. 2. Показатели маркеров воспаления в сыворотке крыс: контрольной группы; ПГБВ – мембрана на основе ПГБВ, изготовленная путем электроспиннинга; ПГБВ+ДП – мембрана на основе ПГБВ с инкорпорированным внутрь дипиридамо́лом; * - $p < 0,05$ статистическая значимость различий основных групп по сравнению с контролем.

эффект после имплантации. Полученные результаты свидетельствуют, что имплантация мембран с инкорпорированным дипиридамолом вызывает у лабораторных животных меньшую воспалительную реакцию по сравнению образцами без включенного препарата. TNF- α является внеклеточным белком, многофункциональным провоспалительным цитокином, который синтезируется в основном моноцитами и макрофагами [11]. Поскольку при имплантации биоматериала первую очередь реагируют макрофаги, то резкое увеличение данного белка свидетельствует о недостаточной биосовместимости материала. При имплантации мембран ПГБВ значимо повышается уровень TNF- α ($p=0,027$), в тоже время, уровень данного белка в группе животных, которым имплантировали мембраны ПГБВ+ДП, не имел значимых отличий от контрольной группы ($p=0,62$) (рис. 2).

Интерлейкин 6 (IL-6) – один из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. Синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. Особенно его роль велика при травматическом поражении ткани, ожогах и других повреждениях, ведущих к воспалению [9]. Повышение уровня ИЛ-6 в крови наблюдается при многих патологических состояниях: тяжёлых воспалительных процессах, инфекциях, травмах. В группе животных, которым имплантировали мембраны ПГБВ, мы также наблюдали значимое повышение IL-6 ($p=0,014$). В группе животных ПГБВ+ДП уровень IL6 незначительно превышал значения контрольной группы ($p=0,14$).

О развитии воспалительной реакции свидетельствует также и уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1. Большинство хемокинов синтезируется лейкоцитами, однако MCP-1 продуцирует культура клеток эндотелия. При этом синтез MCP-1 усиливается при активации этих клеток цитокинами, способствующими развитию воспаления [11]. В исследуемых группах животных значимых различий не было, однако при имплантации мембран ПГБВ и ПГБВ+ДП наблюдали тенденцию к повышению данного протеина 7,72 мкг/мл (7,56-8,03) и 7,82 мкг/мл (6,75-9,96) соответственно против 7,29 мкг/мл (6,35-8,59) в контрольной группе. В целом, уровень данного протеина свидетельствует о минимальной воспалительной реакции на имплантацию мембран ПГБВ и ПГБВ+ ДП.

При изучении удаленных образцов было показано, что через 2 недели после имплантации мембраны, изготовленные из ПГБВ, сохраняют целостность, наблюдается незначительная фрагментация волокон с поверхности образцов (рис. 3а, б). Мембраны окружены капсулой, состоящей из клеток фибробластического ряда и незначительной лимфоцитарной инфильтрации (рис. 3б). Отмечено слабое соединение мембраны с органами брюшной полости.

При окраске биоптатов по Ван-Гизон в окружении мембраны визуализируются единичные гигантские клетки, что свидетельствует о начале фибробластической фазы воспаления. После того, как в зоне воспаления происходит очищение от дегенерированных лейкоцитов и других погибших клеток, фибробласты располагаются параллельными рядами вокруг инородного тела (рис. 3г). При их участии вырабатываются коллагеновые волокна и вокруг мембраны образуется соединительно-тканная капсула, богато снабженная кровеносными капиллярами, которая изолирует инородное тело от окружающих тканей.

Через 1 месяц после имплантации отмечена даль-

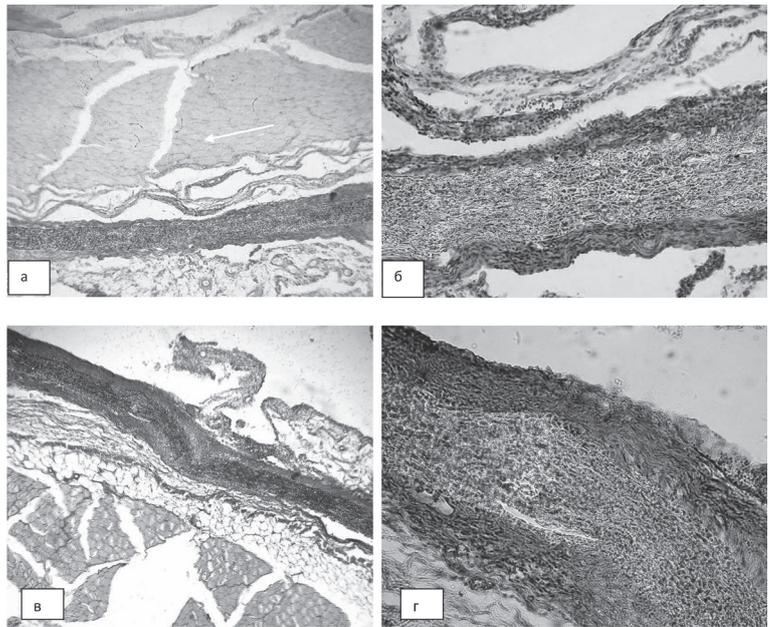


Рис. 3. Гистологический препарат мембраны ПГБВ, удаленной после внутрибрюшинной имплантации через 2 недели, окраска гематоксилин-эозином (а,б) и по Ван-Гизон (в,г). Ув. х 50 (а, в) и ув. х 200 (б, г).

нейшая фрагментация мембраны, она становится более рыхлая, разделенная на фрагменты волокон (рис. 4). По периферии, в окружении мембраны отмечены единичные лимфоциты, фибробласты образуют соединительно-тканную капсулу, внутри которой происходит дальнейшая биорезорбция образца (рис. 4а). При окраске по Ван-Гизон визуализируется зрелая соединительно-тканная капсула, с формированием узкого макрофагального барьера на границе капсулы имплантата с включением гигантских клеток. С поверхности мембраны отчетливо видно прорастание клеток

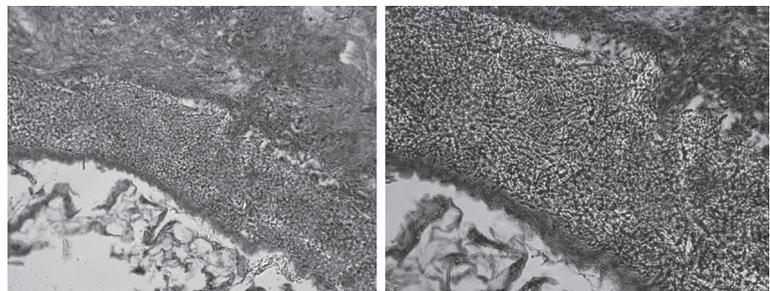


Рис. 4. Гистологический препарат мембраны ПГБВ, удаленной через 1 месяц после имплантации, окраска по Ван-Гизон. Ув. х 100 (а) и ув. х 200 (б).

соединительной ткани в пористую структуру образца (рис. 4б).

При макроскопическом изучении места имплантации мембран ПГБВ через 1 месяц наблюдали рыхлые, не васкуляризованные спайки, которые отделялись тупым способом. Спайки прикреплялись преимущественно по месту фиксации мембраны шовным материалом, сама мембрана не была прикреплена к париетальной брюшине. Мембраны сохраняли целостность, визуальные признаки биорезорбции отсутствовали. Мышечный дефект под мембраной покрыт слоем мезотелия, признаков воспаления не наблюдали.

При микроскопическом изучении мембран, изготовленных из ПГБВ с включением ДП в толщу волокна (однофазное волокно), через 2 недели после имплантации на гистологических препаратах наблюдали значительную дезорганизацию мембраны, со стороны брюшной полости сохраняется слабая лимфоцитарная инфильтрация. Между мембраной и брюшной стенкой находятся клетки фибробластического ряда, отделяю-

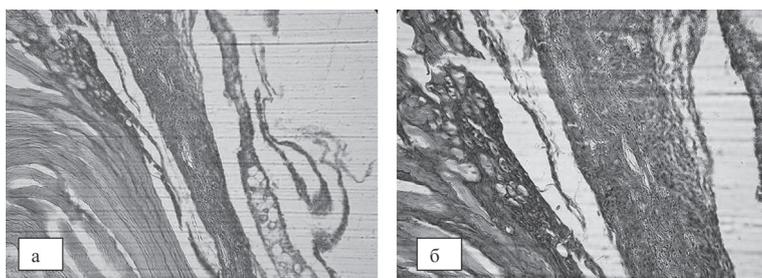


Рис. 5. Гистологический препарат мембраны ПГБВ+ДП, удаленной после внутрибрюшинной имплантации через 2 недели, окраска по Ван-Гизон. Ув. x 100 (а), ув. x 200 (б).

щие мембрану от мышцы тонким слоем. Отмечены единичные гигантские клетки, что свидетельствует о гранулематозном воспалении и начале продуктивной фазы. В сравнении с мембранами из ПГБВ, скорость деградации образцов, содержащих дипиридамола, несколько выше, а воспалительная реакция на имплантацию – менее выражена, что вероятно обусловлено содержанием лекарственного препарата в составе волокна. При окраске препаратов по Ван-Гизон отчетливо видно рубцевание дефекта брюшной стенки под мембраной, признаки воспаления отсутствуют. На месте дефекта визуализируются вновь образованные коллагеновые тяжи, при этом сама мембрана рыхло спаяна с брюшной стенкой в зоне дефекта. Со стороны брюшной полости отмечены рыхлые спайки (рис. 5а). Биодegradация мембраны происходит за счет ее пористости – отчетливо видно, что сквозь поры внутрь мембраны прорастает соединительная ткань, визуализируются коллагеновые волокна, т.е. происходит замещение волокон мембраны на соединительную ткань (рис. 5б).

Через 1 месяц после внутрибрюшинной имплантации наблюдается дальнейшее разрушение мембраны внутри образованной капсулы, стенка капсулы тонкая,

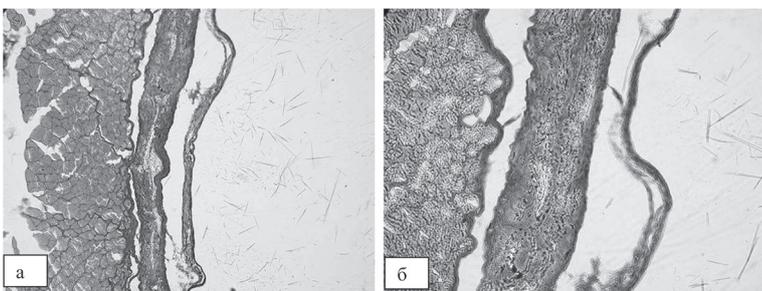


Рис. 6. Гистологический препарат мембраны ПГБВ+ДП, удаленной после внутрибрюшинной имплантации через 1 месяц, окраска по Ван-Гизон. Ув. x 100 (а) и ув. x 200 (б).

признаки воспаления отсутствуют, лимфоцитарной реакции нет (рис. 6). Мембрана рыхло спаяна с окружающими тканями. На препаратах, окрашенных по Ван-Гизон, в месте дефекта брюшной стенки виден коллагеновый рубец, не спаянный с мембраной (рис. 6а). Сама мембрана заключена в тонкую фиброзную капсулу, без признаков воспаления. Внутри капсулы визуализируются фрагменты мембраны, окруженные соединительной тканью (рис. 6б). Спайки точно рыхло припаяны к мембране, преимущественно, по месту пришивания образца.

При изучении мембран интраоперационно отмечено, что образцы ПГБВ+ДП через один месяц после имплантации слабо спаяны с окружающими тканями, преимущественно с большим сальником. Спайки тонкие, пло-

скостные, легко отделяются от мембраны, отчетливо выражены признаки биодеструкции образца.

Совершенно иную картину наблюдали при имплантации мембран, в которых дипиридамола был включен во внутреннюю фазу волокна. Данный подход позволил значительно ускорить сроки биодegradации мембраны. Через неделю после имплантации на микропрепаратах отмечены существенные деструктивные изменения образцов (рис. 7). В окружении мембраны отмечены единичные гигантские клетки, экссудативная фаза быстро переходит в фазу фибробластическую, т.е. воспалительный процесс выражен незначительно и протекает быстрее, чем в группе образцов ПГБВ и ПГБВ+ДП. Об этом также свидетельствует незначительное количество лимфоцитов в месте имплантации.

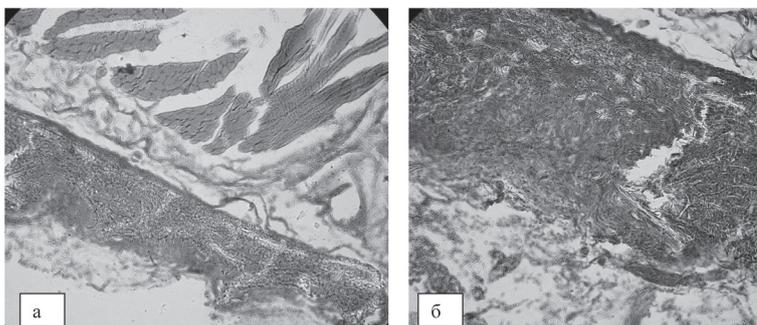


Рис. 7. Гистологический препарат мембраны ПГБВ+ДП 2Ф, удаленной через 2 недели после имплантации: а) ув. x 100, б) ув. x 200. Окраска Ван-Гизон.

В гистологических препаратах, окрашенных по Ван-Гизон, наблюдали менее выраженную воспалительную реакцию на имплантированную мембрану. Данное преимущество, несомненно, обусловлено наличием лекарственного препарата в составе мембраны. Помимо этого, наличие дипиридамола во внутренней фазе волокна способствует более быстрой деградации мембраны. Значительная часть фрагментов мембраны замещена соединительной тканью уже через 2 недели после имплантации. Вокруг мембраны сформирована тонкая фиброзная капсула, что свидетельствует о высокой биосовместимости имплантированного материала (рис. 7а).

Через 1 месяц после имплантации мембрана по большей части замещена соединительной тканью и покрыта тонкой фиброзной капсулой. Внутри фрагментов мембраны отмечены единичные макрофаги, что подтверждает дальнейшую биодеструкцию образца (рис. 8).

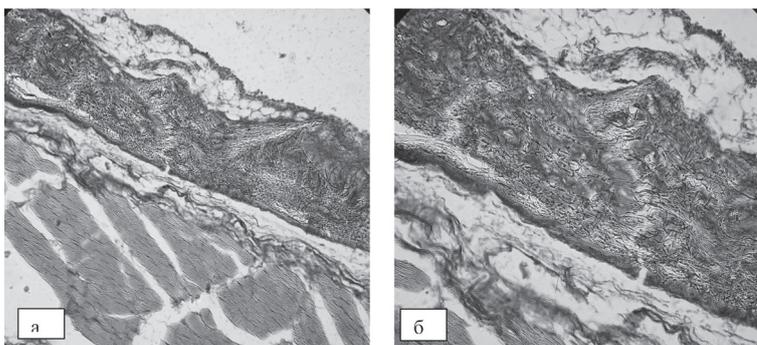


Рис. 8. Гистологический препарат мембраны ПГБВ+ДП 2Ф, удаленной после внутрибрюшинной имплантации через 1 месяц: а) ув. x 100, б) ув. x 200. Окраска Ван-Гизон.

Макроскопически через 1 месяц после имплантации в 60% случаев не обнаружено каких-либо спаек между мембраной и брюшной полостью. Визуально можно отметить признаки начальной биодеструкции мембраны, которая ко второму месяцу после имплантации становится очевидной и подтверждает гистологическую картину.

Сопоставление реакции тканей на мембраны из ПГБВ, ПГБВ с включением дипиридамола в состав волокна показывает значительно лучшую реакцию тканей на мембраны, содержащие лекарственный препарат во внутренней структуре волокна. На основании полученных результатов можно косвенно судить о динамике выделения дипиридамола *in vivo*. При включении фарм. препарата вовнутрь волокна происходит более быстрое его высвобождение, по сравнению с образцами, где сформировано однофазное волокно, содержащее дипиридамола в той же концентрации. Через неделю после имплантации воспалительная реакция меньше всего в группе животных ПГБВ+ДП 2Ф. Помимо этого, формирование 2-фазного волокна способствует ускорению сроков биодеструкции мембраны.

Таким образом, на основании полученных резуль-

татов имплантации различных мембран лабораторным крысам можно сделать предварительный вывод о том, что имплантация мембран на основе полигидроксипирата/оксидвалерата вызывает умеренную воспалительную реакцию. Включение в состав мембраны дипиридамола существенно снижает ответную реакцию организма, что позволяет также делать вывод о том, что лекарственный препарат, выделяясь в окружающие ткани, оказывает локальный противовоспалительный эффект. Полученные результаты свидетельствуют о высоких биосовместимых свойствах разрабатываемых мембран.

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. Дипиридамола – URL: http://www.doctorspb.ru/articles.php?article_id=1646
2. Akerberg D., Posaric-Bauden M., Isaksson K., et al. Prevention of pleural adhesions by bioactive polypeptides – a pilot study // *International J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P.1720-1726.
3. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., et al. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 95. №5. – P.1818-1826.
4. Ditzel M., Deerenberg E.B., Komen N., et al. Postoperative adhesion prevention with a new barrier: an experimental study // *Eur Surg Res.* – 2012. – Vol. 48 – P.187-193.
5. Ji X., Yang W., Wang T., et al. Coaxially electrospun core/shell structured poly(L-lactide) acid/chitosan nanofibers for potential drug carrier in tissue engineering // *J Biomed Nanotechnol.* – 2013. – Vol. 9. – P.1672-1678.
6. Kaneko Y., Hirata Y., Achiwa I., et al. Adhesion barrier reduces postoperative adhesions after cardiac surgery // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2012 – Vol. 20. – P.257-262.
7. Lalountas M., Ballas K.D., Michalakis A., et al. Postoperative adhesion prevention using a statin-containing cellulose film in an

- experimental model // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99. – P.423-429.
8. Morales D., Williams E., John R. Is re sternotomy in cardiac surgery still a problem? // *J. Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 11. – P.277-286.
9. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 128. – P.127-137.
10. Puppi D., Zhang X., Yang L., et al. Nano/microfibrous polymeric constructs loaded with bioactive agents and designed for tissue engineering applications: a review // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2014. – Vol. 102. – P.1562-1579.
11. Van Deventer S. Targeting TNF- α as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease—the mechanism of action of infliximab // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P.43-48.
12. Walther T., Rastan A., Dähmert I., et al. A novel adhesion barrier facilitates reoperations in complex congenital cardiac surgery // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 2005. – Vol. 129. – P.359-363.
13. Zeng Q., Yu Z., You J., Zhang Q. Efficacy and safety of Sefrafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis // *World J Surg.* – 2007. – Vol. 31. – Is.11. – P.2125-2131.

REFERENCES

1. Дипиридамола. – URL: http://www.doctorspb.ru/articles.php?article_id=1646 (in Russian)
2. Akerberg D., Posaric-Bauden M., Isaksson K., et al. Prevention of pleural adhesions by bioactive polypeptides – a pilot study // *International J Med Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P.1720-1726.
3. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., et al. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 95. №5. – P.1818-1826.
4. Ditzel M., Deerenberg E.B., Komen N., et al. Postoperative adhesion prevention with a new barrier: an experimental study // *Eur Surg Res.* – 2012. – Vol. 48 – P.187-193.
5. Ji X., Yang W., Wang T., et al. Coaxially electrospun core/shell structured poly(L-lactide) acid/chitosan nanofibers for potential drug carrier in tissue engineering // *J Biomed Nanotechnol.* – 2013. – Vol. 9. – P.1672-1678.
6. Kaneko Y., Hirata Y., Achiwa I., et al. Adhesion barrier reduces postoperative adhesions after cardiac surgery // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2012 – Vol. 20. – P.257-262.
7. Lalountas M., Ballas K.D., Michalakis A., et al. Postoperative adhesion prevention using a statin-containing cellulose film in an

- experimental model // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99. – P.423-429.
8. Morales D., Williams E., John R. Is re sternotomy in cardiac surgery still a problem? // *J. Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 11. – P.277-286.
9. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 128. – P.127-137.
10. Puppi D., Zhang X., Yang L., et al. Nano/microfibrous polymeric constructs loaded with bioactive agents and designed for tissue engineering applications: a review // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2014. – Vol. 102. – P.1562-1579.
11. Van Deventer S. Targeting TNF- α as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease—the mechanism of action of infliximab // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P.43-48.
12. Walther T., Rastan A., Dähmert I., et al. A novel adhesion barrier facilitates reoperations in complex congenital cardiac surgery // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 2005. – Vol. 129. – P.359-363.
13. Zeng Q., Yu Z., You J., Zhang Q. Efficacy and safety of Sefrafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis // *World J Surg.* – 2007. – Vol. 31. – Is.11. – P.2125-2131.

Информация об авторах:

Насонова Марина Владимировна – научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: nasomv@kemcardio.ru; Ходыревская Юлия Ивановна – младший научный сотрудник

лаборатории новых биоматериалов; Бурого Андрей Юрьевич – старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, к.м.н.; Доронина Нина Васильевна – ведущий научный сотрудник лаборатории радиоактивных изотопов, д.б.н.; Ежов Владимир Александрович – старший научный сотрудник лаборатории радиоактивных изотопов, к.т.н.; Кудрявцева Юлия Александровна – заведующий лабораторией новых биоматериалов, д.б.н.

Information About of the Authors:

Nasonova Marina V. – research associate of laboratory of new biomaterials, e-mail: nasomv@kemcardio.ru; Khodyrevskaya Yuliya I. – junior research associate of laboratory of new biomaterials; Burago Andrey Y. – MD, PhD, Senior Researcher, Cardiovascular Biological Replacement Laboratory; Doronina Nina V. – PhD, DSc, leading researcher laboratory of radioactive isotopes; Ezhov Vladimir A. – PhD, senior researcher laboratory of radioactive isotopes; Kudryavtseva Yuliya A. – PhD, DSc, head of laboratory of new biomaterials.

© ЛЕОНОВА С.Н., УСОЛЬЦЕВ И.В. – 2014
УДК: 616.718.5/.6-001.5-089.22

НОВЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАКЛОНА СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ГОЛОВКИ ПЕРВОЙ ПЛЮСНЕВОЙ КОСТИ ПРИ ВАЛЬГУСНОМ ОТКЛОНЕНИИ I ПАЛЬЦА СТОПЫ

Светлана Николаевна Леонова, Иван Владимирович Усольцев

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

Резюме. В статье представлен новый способ определения наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости стопы (PASA). Сущность способа заключается в том, что выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ) стопы, ориентируют направление срезов в коронарной плоскости по оси первой плюсневой кости, визуализируют первую плюсневую кость и хондральный слой головки первой плюсневой кости, выделяют границу хондрального слоя головки первой плюсневой кости, затем отмечают на снимке МРТ латеральную и медиальную крайние точки на суставной поверхности головки первой плюсневой кости, расположенные на границе соединения хряща с костью, и производят измерение угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости. На основании обследования 11 пациентов с вальгусным отклонением I пальца стопы, сравнения дооперационных показателей PASA при рентгенологическом и МРТ исследовании с интраоперационными параметрами угла, доказана объективность и точность нового способа. Новый способ определения наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости стопы позволяет провести правильное предоперационное планирование хирургического вмешательства, исключить рецидивы заболевания и сократить сроки лечения вальгусного отклонения I пальца стопы.

Ключевые слова: вальгусное отклонение первого пальца стопы, угол наклона суставной поверхности головки I плюсневой кости.

NEW METHOD OF DETERMINING OF THE PROXIMAL ARTICULAR SET ANGLE OF THE FIRST METATARSAL BONE

S.L. Leonova, I.V. Usoltsev

(Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Russia)

Summary. The article presents a new method of determining of the proximal articular set angle (PASA) of the first metatarsal bone. The essence of the method is performing foot MRI, orienting the direction of slices in the coronal plane along the axis of the first metatarsal bone. The first metatarsal bone and chondral layer of the head of the first metatarsal bone is visualized, then the end of the chondral layer of the head of the first metatarsal bone is marked. Then the lateral and medial extreme points on the articular surface of the head of the first metatarsal bone, located on the border of the cartilage and bone are marked at the MRI picture and proximal articular set angle (PASA) of the first metatarsal bone is measured. Basing on a survey of 11 patients with hallux valgus and comparison of preoperative indicators of PASA on X-ray and MRI with intraoperative parameters of the corner we have proved the objectivity and accuracy of the new method. The new method of determining of the proximal articular set angle (PASA) of the first metatarsal bone allows to perform correct preoperative planning of surgery, to eliminate the recurrence of the disease and reduce treatment time of hallux valgus.

Key words: hallux valgus, the proximal articular set angle, DMAA.

Анализ собственных результатов оперативного лечения пациентов с вальгусным отклонением I пальца стопы (Hallux valgus) и литературных данных позволил сделать вывод о том, что благоприятные исходы и процент рецидивов во многом зависят от коррекции угла наклона суставной поверхности первой плюсневой кости (PASA) [1]. Кроме того, нами подтверждено значимое отличие между показателями рентгенологического (определяемого до операции) и истинного (определяемого интраоперационно) угла наклона суставной поверхности I плюсневой кости [3]. Для выполнения верных расчетов, правильного предоперационного планирования объема и вида хирургической коррекции вальгусного отклонения I пальца стопы была поставлена задача повысить точность определения PASA (Proximal Articular Set Angle) до оперативного лечения.

Цель работы: разработать новый способ определения наклона суставной поверхности головки первой

плюсневой кости стопы.

Материалы и методы

Было обследовано и прооперировано 11 пациентов, поступивших на стационарное лечение в клинику ИНЦХТ по поводу вальгусного отклонения I пальца стопы (Hallux valgus). Перед оперативным лечением всем пациентам выполнялось рентгенологическое и магнитно-резонансное исследование стопы, во время операции проводилась фотосъемка головки I плюсневой кости с её суставной поверхностью.

Рентгенологическое исследование стопы выполнялось на аппарате Agfa DX-D 300 в трех проекциях в условиях естественной статической нагрузки. Затем по стандартной методике производилось вычисление угла наклона суставной поверхности I плюсневой кости (PASA) на пораженной стопе [3]. Кроме того, по данным

рентгенографии определялись: угол вальгусного отклонения I пальца (M1P1), угол варусного отклонения I плюсневой кости, (M1M2), а так же определение сопутствующей вальгусной деформации I пальца стопы (hallux valgus interphalangeus).

Магнитно-резонансное исследование (МРТ) пораженной стопы выполнялось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Espree (Siemens). Пациента располагали в положении «лежа на спине», в направлении ногами к тоннелю томографа, исследуемую стопу помещали в 8-канальную высокочастотную катушку для исследования голеностопного сустава и стопы (8Ch Foot Ankle). Затем позиционировали исследуемую область в изоцентр магнитно-резонансного томографа. Исследование проводили с применением следующих импульсных последовательностей с указанными параметрами:

- PD, TSE, FS (TR 3880 мс, TE 38 мс, FoV 220 мм, толщина среза 3 мм),
- T1, TSE (TR 500 мс, TE 10 мс, FoV 220 мм, толщина среза 3 мм),
- T2, DE3D, WE (TR 20,68 мс, TE 7,65 мс, FoV 150 мм, толщина среза 1,5 мм),
- PD, SPC, RST iso (TR 1200 мс, TE 39 мс, FoV 150 мм, толщина среза 0,6 мм).

Направление срезов ориентировали в коронарной плоскости по оси первой плюсневой кости. Продолжительность исследования составляла 15-20 минут.

Во время операции выполнялась фотосъемка головки I плюсневой кости с её суставной поверхностью. Затем на фотоснимках производился расчет угла наклона суставной поверхности головки I плюсневой кости (3).

Оперативные вмешательства были направлены на коррекцию основных компонентов деформации переднего отдела стопы.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на проведение оперативного лечения предлагаемым способом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Величина угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости была рассчитана на основании собственных исследований у 11 пациентов с вальгусным отклонением первого пальца стопы, у которых перед оперативным лечением проводилось рентгенологическое и магнитно-резонансное исследование стопы.

Угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости на пораженной стопе, определяемый при рентгенологическом исследовании, в среднем составил $12,33 \pm 1,88^\circ$. Тот же угол, вычисленный при интраоперационном исследовании (истинный угол), значительно отличался от рентгенологического и в среднем составил $20,17 \pm 1,7^\circ$. Истинный PASA на пораженной стопе превышал рентгенологические показатели в среднем на $7,8^\circ$ (табл. 1).

В процессе развития патологии вальгусного отклонения первого пальца стопы происходит изменение угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости, определяемого как угол между перпендикуляром к продольной оси первой плюсневой кости и плоскостью эффективной суставной поверхности головки плюсневой кости. Эффективная суставная поверхность определяется по хондральному слою или продолжению изгиба сустава (суставной кривой) [2].

Метод магнитно-резонансной томографии, в отличие от рентгенографии, позволяет визуализировать эффективную суставную поверхность первой плюсневой кости, тем самым объективно и более точно выполнить

Таблица 1

Параметры угла наклона суставной поверхности I плюсневой кости у пациентов с вальгусным отклонением первого пальца стопы при рентгенологическом и интраоперационном исследовании ($^\circ$)

Пациенты с Hallux valgus	PASA на пораженной стопе		p
	рентгенологический	истинный	
1.	8°	20°	
2.	4°	20°	
3.	15°	20°	
4.	12°	17°	
5.	22°	32°	
6.	8°	24°	
7.	12°	18°	
8.	20°	28°	
9.	20°	22°	
10.	8°	17°	
11.	6°	12°	
	$12,33 \pm 1,88^\circ$	$20,17 \pm 1,7^\circ$	$p < 0,05$

измерение угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости.

При выполнении МРТ исследования ориентировали направление срезов в коронарной плоскости по оси первой плюсневой кости, затем проанализировали полученные томограммы и произвели расчеты PASA. Вычисление угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости стопы состояло из следующих этапов. Визуализировали первую плюсневую кость и хондральный слой головки первой плюсневой кости. Определяли границу хондрального слоя головки первой плюсневой кости. Отмечали на снимке МРТ латеральную и медиальную крайние точки на суставной поверхности головки первой плюсневой кости, расположенные на границе соединения хряща с костью и проводили первую линию, соединяющую эти точки. Затем проводили вторую линию по продольной оси диафиза первой плюсневой кости до их пересечения друг с другом. Из точки пересечения этих линий строили перпендикуляр к первой линии. Измеряли угол между второй линией, проведенной по продольной оси диафиза, и перпендикуляром, который показывает угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости.

Параметры угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости на пораженной стопе, вычисленные при МРТ исследовании, у всех 11 пациентов соответствовал интраоперационным значениям PASA и в среднем составил $19,83 \pm 1,65^\circ$ (табл. 2).

Именно визуализация хондрального слоя суставной

Таблица 2

Параметры угла наклона суставной поверхности I плюсневой кости у пациентов с вальгусным отклонением первого пальца стопы при МРТ и интраоперационном исследовании ($^\circ$)

Пациенты с Hallux valgus	PASA на пораженной стопе		p
	МРТ	истинный	
1.	21°	20°	
2.	19°	20°	
3.	19°	20°	
4.	16°	17°	
5.	30°	32°	
6.	23°	24°	
7.	18°	18°	
8.	27°	28°	
9.	23°	22°	
10.	16°	17°	
11.	12°	12°	
	$19,83 \pm 1,65^\circ$	$20,17 \pm 1,7^\circ$	$p > 0,05$

поверхности головки первой плюсневой кости с использованием МРТ позволяет более точно определить угол наклона суставной поверхности первой плюсневой кости стопы.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили разработать Способ определения наклона суставной поверхности головки первой плюсневой ко-

сти стопы, включающий МРТ исследование.

Выбор хирургической тактики устранения вальгусного отклонения первого пальца стопы во многом зависит от установленного угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости. В норме указанный PASA составляет 3-6° [1].

Приводим клинические примеры использования разных методов определения PASA при лечении вальгусного отклонения первого пальца стопы.

Пример 1. Лечение патологии с использованием известного традиционного рентгенологического метода диагностики.

Пациентка Ш., 1983 г. рождения, обратилась в клинику ИИЦХТ. Диагноз при поступлении: поперечно-продольное плоскостопие II степени справа. Остеоартроз плюсне-фалангового сустава первого пальца правой стопы II степени, вальгусное отклонение первого пальца правой стопы. Комбинированная контрактура плюсне-фалангового сустава первого пальца правой стопы. Болевой синдром.

Предъявляла жалобы на боли в области плюсне-фалангового сустава первого пальца правой стопы, деформацию переднего отдела правой стопы (рис. 1, а).

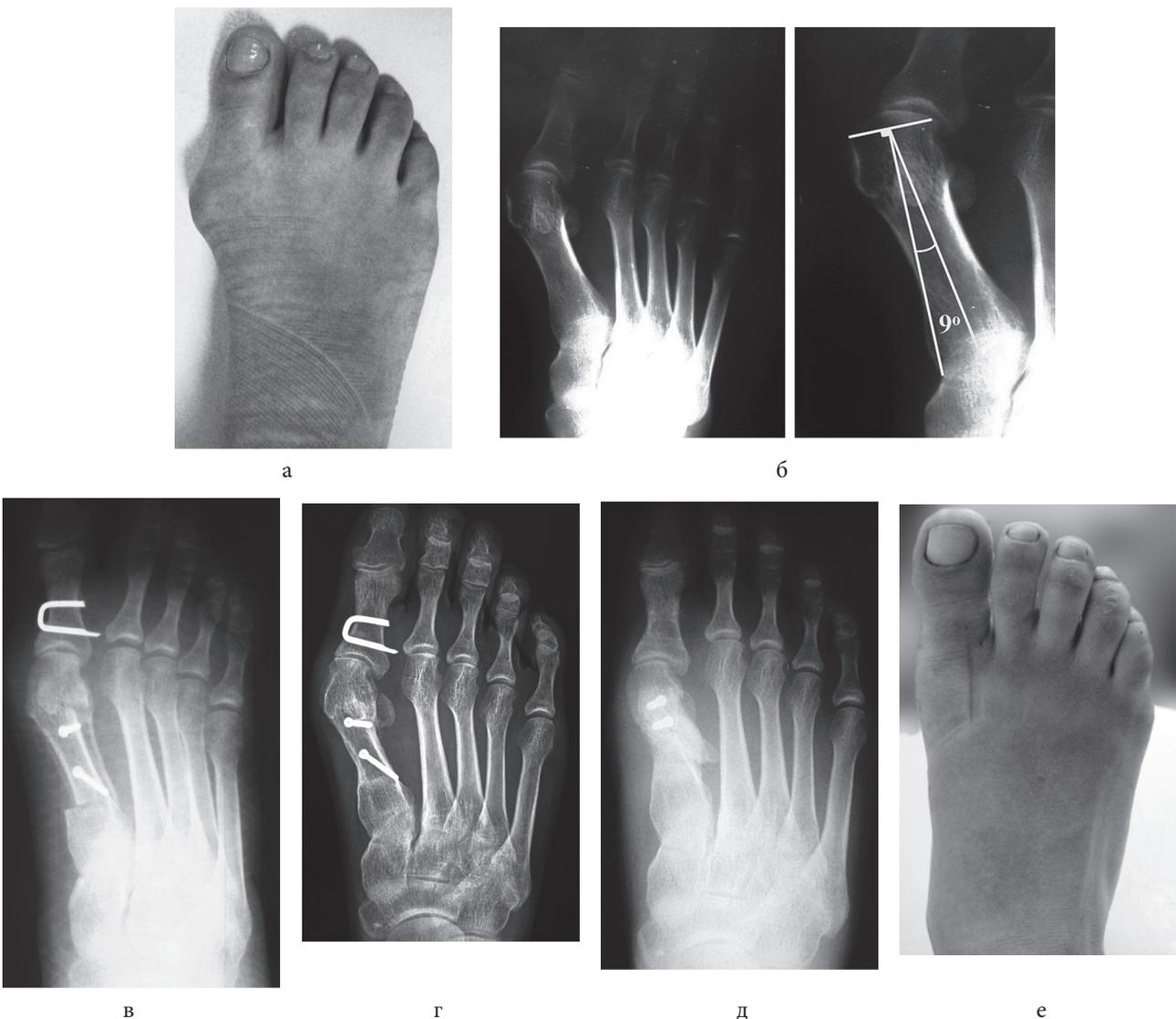
Выполнена рентгенография переднего отдела правой

стопы. На рентгеновском снимке отмечены латеральная и медиальная крайние точки на суставной поверхности головки первой плюсневой кости и проведена первая линия, соединяющая эти точки. Затем проведена вторая линия по продольной оси диафиза первой плюсневой кости до пересечения этих линий друг с другом. Из точки пересечения линий проведен перпендикуляр к первой линии. Измерен угол между второй линией, проведенной по продольной оси диафиза, и перпендикуляром, который показывает угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости.

Определен угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости на рентгеновском снимке, который составил 9°, угол вальгусного отклонения первого пальца правой стопы – 32° (рис. 1, б).

Запланированный объем оперативного вмешательства: латеральный релиз первого плюсне-фалангового сустава правой стопы, операция Шеде, корригирующая остеотомия SCARF первой плюсневой кости, остеотомия Акин основной фаланги первого пальца, металлоосинтез.

Согласно плану, выполнено оперативное вмешательство. Достигнута коррекция вальгусного отклонения первого пальца правой стопы. Угол вальгусного откло-



а – фото правой стопы пациентки Ш. до операции; б – рентгенограмма правой стопы пациентки Ш. до операции; в – рентгенограмма правой стопы пациентки Ш. после операции; г – рентгенограмма правой стопы пациентки Ш. через 6 месяцев после операции (рецидив); д – рентгенограмма правой стопы пациентки Ш. после повторной операции через 6 месяцев; е – фото правой стопы пациентки Ш. после повторной операции через 6 месяцев.

Рис. 1. Лечение патологии с использованием известного традиционного рентгенологического метода диагностики.

нения первого пальца стопы после операции составил – 13° (рис. 1, в).

Течение послеоперационного периода благоприятное, пациентка на 7-е сутки после операции выписана на амбулаторный этап лечения с рекомендациями.

Через 6 месяцев после операции пациентка вновь обратилась в клинику с жалобами на деформацию первого пальца правой стопы, болевой синдром при нагрузке. На контрольных рентгенограммах отмечен рецидив вальгусного отклонения первого пальца (рис. 1, г).

Угол вальгусного отклонения первого пальца правой стопы составил – 31°. В связи с рецидивом вальгусного отклонения первого пальца правой стопы пациентке было выполнено повторное оперативное вмешательство: латеральный релиз первого плюсне-фалангового сустава, корригирующая остеотомия SCARF первой плюсневой кости, остеосинтез винтами (рис. 1, д).

Во время оперативного вмешательства было отмечено, что хрящ эффективной суставной поверхности головки первой плюсневой кости был смещен латерально. В связи с этим интраоперационно был определен угол наклона головки первой плюсневой кости, который со-

ставлял – 30°. Отличие параметров PASA при рентгенологическом и интраоперационном исследовании составило 21°. При выполнении остеотомии первой плюсневой кости была выполнена нормализация угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости.

Течение послеоперационного периода благоприятное, пациентка на 7-е сутки после операции выписана на амбулаторный этап лечения с рекомендациями.

На контрольном осмотре через 6 месяцев отмечено: рецидив вальгусного отклонения первого пальца правой стопы устранен. Пациентка полноценно пользуется правой нижней конечностью (рис. 1, е). Болевой синдром отсутствует. Общий срок лечения составил – 9 месяцев.

Пример № 2. Использование предлагаемого способа диагностики.

Пациентка Б., 1960 г. рождения, обратилась в клинику ИИЦХТ.

Диагноз: Поперечно-продольное плоскостопие III степени справа. Вальгусное отклонение первого пальца правой стопы. Остеоартроз первого плюсне-фалангового сустава II степени. Комбинированная контрактура первого плюсне-фалангового сустава. Болевой синдром.



а – фото правой стопы пациентки Б. до операции; б – рентгенограмма правой стопы пациентки Б. до операции; в – МРТ изображение правой стопы пациентки Б. до операции (прямая проекция); г – фото правой стопы пациентки Б. во время операции; д – рентгенограмма правой стопы пациентки Б. после операции; е – рентгенограмма правой стопы пациентки Б. через 6 месяцев после операции; ж – фото правой стопы пациентки Б. через 6 месяцев после операции.

Рис. 2. Использование предлагаемого способа диагностики.

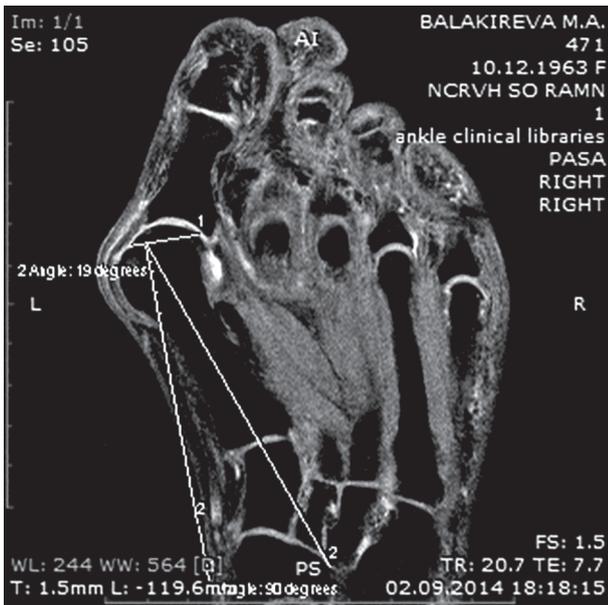


Рис. 2 в.

Предъявляла жалобы на боли в области первого плюсне-фалангового сустава, деформацию переднего отдела правой стопы (рис. 2, а).

Выполнено рентгенографическое исследование, на снимке определен угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости, который составил 4° , угол вальгусного отклонения первого пальца правой стопы – 48° (рис. 2, б).

Для более точного определения угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости и предоперационного планирования устранения патологии было выполнено МРТ исследование правой стопы. Направление срезов ориентировали в коронарной плоскости по оси первой плюсневой кости. Продолжительность исследования составила 15 минут. По завершении исследования проанализировали полученные томограммы, визуализирована первая плюсневая кость и хондральный слой головки первой плюсневой кости. Определена граница хондрального слоя суставной головки первой плюсневой кости. Затем на снимке МРТ отмечены латеральная и медиальная крайние точки на суставной поверхности головки первой плюсневой кости, расположенные на границе соединения хряща с костью. Проведена первая линия, соединяющая эти точки. Затем проведена вторая линия по продольной оси диафиза первой плюсневой кости до пересечения этих линий друг с другом. Из точки пересечения этих линий проведен перпендикуляр к первой линии. Измерен угол между второй линией, проведенной по продольной оси

диафиза, и перпендикуляром, который показывает угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости. Угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости составил 19° (рис. 2, в).

Запланирован объем оперативного вмешательства, с учетом показателя PASA, вычисленного по результатам МРТ исследования: латеральный релиз первого плюсне-фалангового сустава, операция Шеде, корригирующая остеотомия SCARF первой плюсневой кости в модификации Maestro, остеотомия Акин основной фаланги первого пальца правой стопы, остеосинтез винтами.

Интраоперационно определено: угол наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости составил 20° (рис. 2, г), что соответствовало показателю PASA, вычисленному при МРТ исследовании до операции – 19° .

Была достигнута нормализация показателя PASA и коррекция вальгусного отклонения первого пальца правой стопы. После операции выполнено рентгенологическое исследование правой стопы (рис. 2, д).

Течение послеоперационного периода благоприятное, пациентка на 7-е сутки после операции выписана на амбулаторный этап лечения с рекомендациями.

На контрольном осмотре через 6 месяцев на рентгенограмме правой стопы отмечено отсутствие рецидива вальгусного отклонения первого пальца (рис. 2, е).

Пациентка полноценно пользуется правой нижней конечностью (рис. 2, ж). Болевой синдром отсутствует.

Общий срок лечения составил 3 месяца.

Таким образом, нами был разработан новый способ определения наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости стопы, который в сравнении с традиционным способом, основанном на рентгенологическом исследовании, обеспечивает до оперативного лечения проведение более точных расчетов показателя PASA. Объективность и точность предлагаемого способа достигается за счет визуализации хондрального слоя головки плюсневой кости при МРТ исследовании, что позволяет провести правильное предоперационное планирование хирургического вмешательства, исключить рецидивы заболевания и сократить сроки лечения вальгусного отклонения I пальца стопы.

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. Карданов А.А., Загородний Н.В., Лукин М.П., Макинян Л.Г. Влияние угла наклона суставной поверхности первой плюсневой кости на результат хирургического лечения Hallux valgus (рентгенологический аспект) // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – №5. – С.42-46.
2. Кондрашова И.А., Кондрашов А.Н. Клинико-рентгенологические аспекты диагностики hallux valgus и поперечного плоскостопия // Травма. – 2013. – Т. 14. №4. – С.81-86.

3. Усольцев И.В., Леонова С.Н. Рентгенологическое и интраоперационное исследование угла наклона суставной поверхности I плюсневой кости при вальгусном отклонении I пальца стопы // Материалы IV научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (сборник статей). – Иркутск, 2014. – С.180-185.

REFERENCES

1. Kardanov A.A., Zagorodniy N.V., Lukin M.P., Makinyan L.G. Influence of proximal articular set angle of the first metatarsal bone on the result of the surgical treatment of hallux valgus (roentgenological aspect) // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 2007. – Vol. 5. – P.42-46. (in Russian)
2. Kondrashova I.A., Kondrashov A.N. Clinical-roentgenological aspects of diagnostics of hallux valgus and transverse platypodia

3. Usoltsev I.V., Leonova S.N. Roentgenological and intraoperational determining of proximal articular set angle of the first metatarsal bone // Proceedings of the IV scientific and practical conference of young scientists of the Siberian and Far Eastern Federal Districts (collection of articles). – Irkutsk, 2014. – P.180-185 (in Russian)

Информация об авторах:

Леонова Светлана Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии; заведующая ортопедическим отделением клиники, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290375, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru; Усольцев Иван Владимирович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, e-mail: ivu38@mail.ru.

Information About the Authors:

Leonova Svetlana Nikolaevna – MD, PhD, DSc, Leading Research Officer of the Department of Traumatology, Head of Orthopedic Unit of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, Russia, 664003. tel. +7 (3952) 290375, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru; Usoltsev Ivan Vladimirovich – Research Assistant of the Department of Traumatology, e-mail: ivu38@mail.ru.

© ЗАГАЙНОВ А.С., ЗУБКОВ Р.А., ДВОРНИЧЕНКО В.В., ГОЛОДНИКОВ М.А., ГОРБАНЁВА О.А. – 2014
УДК: 616.33-006.6-089:616-08-06

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАСШИРЕННОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Александр Сергеевич Загайнов¹, Роман Александрович Зубков², Виктория Владимировна Дворниченко¹, Михаил Андреевич Голодников¹, Оксана Александровна Горбанёва¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Для лечения рака желудка с метастазами в лимфатические узлы предложен оригинальный метод. Отличие способа в том, что при операции перевязывают желудочно-двенадцатипёрстную артерию, после чего удаляют клетчатку и лимфатические узлы вокруг чревного ствола и его ветвей. Способ позволяет улучшить результаты хирургического лечения рака. В ходе исследования мы оценили ближайшие результаты операции. Для этого группу из 22 пациентов, прооперированных по предложенной схеме, сравнили с контрольной группой из 23 пациентов, у которых операция выполнялась в стандартном варианте. Сравнивали продолжительность операции, которая в основной группе составила 195,9±17,1 мин., а в контрольной – 186,9±18,2 мин. (p=0,052), кровопотерю, составившую 477±149 мл и 436±125 мл соответственно (p=0,25). В послеоперационном периоде осложнения развились у 7 (31,8%) пациентов основной группы и у 6 (26,1%) – в контрольной группе (p=0,67). Применение способа позволяет значительно увеличить количество удаляемых в ходе операции лимфоузлов. Среднее количество лимфоузлов в препарате было выше в основной группе, а не в контрольной – 33,2±6,7 и 29,1±6,9 соответственно (p=0,026).

Ключевые слова: рак желудка, метастазы в лимфатические узлы, лимфодиссекция.

THE IMMEDIATE BENEFITS OF EXTENDED LYMPH NODE DISSECTION FOR ADVANCED GASTRIC CANCER

A.S. Zagainov¹, R.A. Zubkov², V.V. Dvornichenko^{1,2}, M.A. Golodnikov¹, O.A. Gorbanyova¹
(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. For the treatment of gastric cancer with metastases in the lymph nodes the original method has been presented. The diversity of the method is that in the operation gastro-duodenal artery is ligated and after that the tissue and lymph nodes around the celiac trunk and its branches are removed. The method allow to improve the results of surgical treatment of cancer. In the study, we evaluated the immediate results of operations. We compared the group of 22 patients, operated on the proposed scheme, with a control group of 23 patients who underwent the standard version of surgery. We compared the duration of the operation, which in the main group was 195,9±17,1 min, while in the control – 186,9±18,2 min (p=0,052), blood loss was 477±149 mL and 436±125 mL, respectively (p=0,25). Postoperative complications occurred in 7 (31,8%) patients of the main group and in 6 (26,1%) – in the control group (p=0,67). Application of the method can reliably increase the amount of removed lymph nodes during the operation. The average number of nodes in the specimen was higher than in the main group, but not in control – 33,2±6,7 and 29,1±6,9 respectively (p=0,026).

Key words: gastric cancer, lymph node metastases, lymph node dissection.

Несмотря на наметившуюся тенденцию в снижении заболеваемости раком желудка в последнее время, он по-прежнему является одной из основных причин смерти от онкологических заболеваний [5,7]. Хирургическое лечение является основным методом, дающим возможность надеяться на радикальное излечение [3,4,6]. Однако отдалённые результаты лечения пока далеки от совершенства [11]. Основной причиной неудовлетворительных результатов является высокая способность опухоли к лимфогенному метастазированию. Известно, что при гистологическом исследовании лимфатических узлов, удалённых после радикальных операций по поводу рака желудка, их метастатическое поражение выявляется в 43% случаев [9]. При злокачественной опухоли, ограниченной слизистой оболочкой желудка, частота поражения регионарных лимфатических узлов составляет 10-20%, по мнению ряда исследователей [12,10]. Кроме лимфогенного метастазирования, при раке же-

лудка часто наблюдается перинеуральная инвазия [13]. Указанные обстоятельства определяют агрессивную хирургическую тактику лечения рака желудка. Эту стратегию осуществляют путём применения комбинированных резекций с расширенной лимфодиссекцией [3,4,6].

Известен способ хирургического лечения рака желудка, описанный Mitsuru Sasaco [1]. После лапаротомии и ревизии выполняют диссекцию большого сальника до задней стенки сальниковой сумки, перевязывают правую желудочно-сальниковую вену. Находят правую желудочно-сальниковую артерию, которую перевязывают и пересекают. Проходят вдоль желудочно-двенадцатипёрстной артерии в краниальном направлении до бифуркации общей печёночной артерии, рассекают малый сальник около левой доли печени от левого края печёночно-двенадцатипёрстной связки к пищеводу. Затем малый сальник рассекают вдоль печёночно-двенадцатипёрстной связки от левого

края общего желчного протока до двенадцатиперстной кишки. После рассечения супрадуоденальных сосудов перевязывают и пересекают правую желудочную артерию. Ткани разделяют до собственно печёночной артерии, которую выделяют со всех сторон и диссекцию печёочно-двенадцатипёрстной связки продолжают глубже собственно печёночной артерии с удалением лимфоузлов вдоль левой стороны воротной вены. Двенадцатиперстную кишку пересекают после перевязки культи. Жировую клетчатку и нервные волокна отделяют от верхнего края поджелудочной железы, а также от общей печёночной и селезёночной артерий и чревного ствола. Во время этого этапа обнажается левая желудочная вена, которую пересекают после перевязки. Выделяют из окружающих тканей чревное сплетение, идентифицируют чревный ствол и левую желудочную артерию. У места отхождения осуществляют перевязку и пересечение левой желудочной артерии. Селезёночную артерию перевязывают и пересекают дистальнее отхождения дорзальной панкреатической артерии. Удаляют дистальную порцию тканей вокруг селезёночной артерии и, как можно дистальнее пересекают селезёночную вену. После пересечения пищевода препарат удаляют и накладывают пищеводные анастомозы.

К недостатку данного способа следует отнести то, что при его выполнении не удаляется клетчатка и лимфатические узлы позади общей печёночной артерии из-за трудности их визуализации; попытка их удалить сопряжена с риском сосудистой травмы. Кроме этого, затруднены манипуляции и у устья селезёночной артерии при её перевязке после отхождения основного ствола панкреатической артерии. Эти недостатки неблагоприятно сказываются на радикальности хирургического лечения.

Для устранения этих недостатков ряд авторов предлагает свой вариант расширенной лимфодиссекции при раке желудка [2]. Основные отличия их способа состоят в резекции общей печёночной артерии и перевязке и пересечении селезёночной артерии у основания. При этом удаляются перивазальные лимфоузлы с клетчаткой. Однако этот метод несет с собою опасность некроза печени, поскольку коллатеральный кровоток по панкреатодуоденальной артерии не всегда достаточен для компенсации кровообращения после перевязки общей печёночной артерии [8]. Поэтому без шунтирования или протезирования перевязка общей печёночной артерии нежелательна. Выполнение печёночного артериального шунтирования или протезирования с наложением сосудистых анастомозов требует от оперирующего хирурга наличия навыков в сосудистой хирургии и значительно осложняет операцию. Кроме того, в послеоперационном периоде имеется риск тромбоза сосудистого анастомоза.

Целью нашего исследования мы поставили разработку способа лимфодиссекции при выполнении комбинированной гастрэктомии у онкологических больных, технический результат которого заключается в повышении эффективности хирургического лечения пациентов с местно-распространённым раком желудка, за счет обеспечения возможности доступного удаления клетчатки, расположенной вокруг чревного ствола и позади печёночной артерии, при сохранении адекватного кровоснабжения печени.

Материалы и методы

В 2014 году в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» разработан оригинальный способ лимфодиссекции при комбинированной гастрэктомии у онкологических больных и подана заявка на изобретение №2014120044/14, приоритет от 19.05.2014, авторы: Р.А. Зубков, А.С. Загайнов, В.В. Дворниченко.

Предложенный метод выполняется следующим образом. После лапаротомии и ревизии брюшной полости выполняют отсечение большого сальника от поперечно-

ободочной кишки. После обнаружения верхней брыжечной вены цепочка лимфоузлов, расположенных по её ходу, удаляется в сторону желудка. Правую желудочно-сальниковую артерию перевязывают и пересекают у места впадения в желудочно-ободочный венозный ствол. В ходе диссекции подпривратниковых лимфатических узлов перевязывают и пересекают правую желудочно-сальниковую артерию. Находят желудочно-двенадцатиперстную артерию и прослеживают её в краниальном направлении до бифуркации общей печёночной артерии. Малый сальник рассекают от левого края печёочно-двенадцатипёрстной связки непосредственно у печени. Разрез продолжают на диафрагмально-пищеводную связку с мобилизацией тканей пищевода и правой диафрагмальной ножки у правой полуокружности пищевода. Вскрывают брюшину печёочно-двенадцатипёрстной связки вдоль левого края общего желчного протока. Клетчатку с лимфоузлами мобилизуют в сторону желудка, в ходе этого манёвра пересекают у основания правую желудочную артерию. Выделяют со всех сторон собственно печёночную артерию, которую берут на сосудистую держалку. Двенадцатипёрстную кишку пересекают с ушиванием её культи. Клетчатку и лимфоузлы отделяют от верхнего края поджелудочной железы. На этом этапе обнажается общая печёночная артерия, которую выделяют из тканей и берут на сосудистую держалку. Перевязывают и пересекают левую желудочную вену. Обнажается селезёночная артерия у чревного ствола. Общий желчный проток обходят диссектором, берут на держалку. Лимфоузлы вдоль правой полуокружности воротной вены отделяют и выводят в сальниковое отверстие. Перевязывают и пересекают у основания желудочно-двенадцатипёрстную артерию.

Этот приём позволяет посредством тракции за сосудистые держалки отвести общую печёночную и собственно печёночную артерии в краниальном направлении и, тем самым, облегчить доступ к клетчатке и лимфатическим узлам, находящимся за ними. Затем диссекцию продолжают по левой полуокружности воротной вены с удалением клетчатки и лимфоузлов задней группы общей печёночной артерии. Удаляют ткани и лимфоузлы по правой полуокружности чревного ствола и основания общей печёночной артерии. После лигирования и пересечения левой желудочной артерии освобождается левая полуокружность чревного ствола. Перевязывают и пересекают у основания селезёночную артерию. Селезёночную артерию с клетчаткой и лимфоузлами удаляют с перевязкой ветвей к поджелудочной железе. Селезёночную вену перевязывают и пересекают дистально. После рассечения связок удаляют селезёнку. Выделяют левую полуокружность пищевода, во время этого этапа клетчатка пищеводного отверстия и левой ножки диафрагмы сдвигают в сторону желудка. Пересекают пищевод и накладывают пищеводные анастомозы.

За 2014 год в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» по предложенной схеме выполнено 22 операции у больных, имеющих рак желудка. Мужчин было 11, женщин – 11. Средний возраст больных составил 59,2±6,3 лет.

До начала лечения локализация опухоли в желудке устанавливалась при проведении фиброгастроскопии и рентеноскопии желудка. Факт отсутствия отдалённых метастазов выявлялся при проведении ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован посредством биопсии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием, биопсию первичной опухоли выполняли при эндоскопическом исследовании. Глубину инвазии опухоли в стенку желудка, а также состояние регионарных лимфатических узлов уточняли при проведении трансгастрального эндоскопического ультразвукового исследования. Всем больным для исключения перито-

Осложнения выполненных хирургических вмешательств

Осложнение	Число осложнений в основной группе, абс.	Число осложнений в контрольной группе, абс.	p
Острый отечный панкреатит	2	2	0,96
Острый деструктивный панкреатит	1	2	0,58
Госпитальная пневмония	2	1	0,52
Спаечная кишечная непроходимость	1	0	0,30
Нагноение послеоперационного шва	1	1	0,97
Итого	7	6	0,67

неальной диссеминации выполнена диагностическая лапароскопия, которая сопровождалась взятием перитонеальных смывов с их цитологическим исследованием. Заключительный диагноз уточнялся после патологогистологического исследования операционного материала методом световой микроскопии.

В исследование были включены пациенты, имевшие морфологически доказанный рак желудка, который по гистологическому строению соответствовал умеренно и низкодифференцированной аденокарциноме. Опухоль располагалась в теле желудка, имела инфильтративный характер роста с прорастанием всех слоев стенки желудка, но без инвазии в соседние органы. Во всех случаях имелись метастазы в регионарных лимфатических узлах. Отсутствие отдаленных метастазов мы ставили обязательным условием. Также из исследования исключались пациенты, страдающие сопутствующими заболеваниями, которые могли бы повлиять на течение послеоперационного периода, и осложнения основного заболевания – кровотечение, перфорация опухоли, опухолевый стеноз желудка и анемия средней и тяжелой степени.

Основную группу пациентов, прооперированных по предложенному способу, сравнивали с контрольной группой пациентов, операции в которой выполняли по способу Mitsuru Sasaco [8]. Численность этой группы составила 23 пациента, среди которых мужчин было 11, женщин – 12. Средний возраст составил 58,3±5,9 лет.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft. Статистическую обработку данных проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении продолжительности операции имелась тенденция к удлинению времени операции по заявленному методу. Так длительность операции в основной группе составила 195,9±17,1 мин., а в контрольной – 186,9±18,2 мин., однако разница не была статистически значимой ($p=0,052$).

Следующим показателем, который мы оценили, был объем кровопотери. При сравнении основной и контрольной групп по этому признаку она составила 477±149 мл и 436±125 мл соответственно. Различия в объеме кровопотери не значимо ($p=0,25$).

В ходе исследования в послеоперационном периоде осложнения развились у 7 (31,8%) пациентов основной группы и у 6 (26,1%) – в контрольной. Спектр осложнений в группах был аналогичен и включал в себя острый отечный панкреатит, острый деструктивный панкреа-

тит, госпитальную пневмонию, спаечную кишечную непроходимость и нагноение послеоперационного шва. Возникшие осложнения в послеоперационном периоде представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что значимых отличий в группах по этому показателю нет.

В основной группе летальных случаев не было. В контрольной группе умер 1 (4,3%) больной, причиной смерти явился абдоминальный сепсис на фоне острого деструктивного панкреатита. Несмотря на то, что в основной группе летальных исходов не отмечено, статистически значимых различий не выявлено ($p=0,33$).

Количество удаляемых в ходе лимфодиссекции лимфатических узлов являлось для нас основным показателем эффективности нашей методики. Количество удаленных лимфоузлов в основной группе варьировало от 16 до 41, а в контрольной – от 17 до 40. Среднее количество лимфоузлов в препарате было выше в основной группе, а не в контрольной – 33,2±6,7 и 29,1±6,9 соответственно ($p=0,026$).

Другим важным вопросом явилось количество пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, удаленных в ходе операции. В основной группе, после патолого-гистологического исследования в среднем выявляли 10,1±6,1 лимфоузлов с метастазами рака желудка. В контрольной группе их количество составило 7,3±5,9, разница не была статистически значимой ($p=0,08$).

Таким образом, заявленный способ лимфодиссекции при раке желудка показал себя эффективным, позволяющим удалить большее количество лимфатических узлов, по сравнению с общеупотребимым способом. При этом не увеличивается доля послеоперационных осложнений и время операции.

В будущем планируется расширить исследование за счет увеличения количества пациентов и оценки отдаленных результатов.

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. Атлас хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и желчных путей / под ред. П.А. Клавьева, М.Г. Сарра, Ю. Фонга. – Пер. с англ. – М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – С.179-188.
2. Бойко В.В., Лазирский В.А., Савви С.А., Лыхман В.Н. Особенности лимфодиссекции при комбинированной гастрэктомии в хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка // Международный медицинский журнал. – 2013. – №1. – С.82-91.
3. Лалетин В.Г. Расширенная лимфаденэктомия в хирургическом лечении рака желудка // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 1997. – Т. 10. №3. – С.5-8.

4. Лютов Р.В. Значение паллиативных операций при лечении больных раком желудка III-IV стадии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – Т. 46. №5. – С.78-79.
5. Цзэмэд С., Савченков М.Ф., Купул Ж., Николаева Л.А. Распространенность рака желудка в Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. №5. – С.110-113.
6. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А. Расширенная лимфаденэктомия в хирургии рака желудка. – М.: ИздАТ, 2000. – С.48-62.
7. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: Global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20. – P.633-649.

8. Iizuka I. Collateral circulation after division of the common hepatic artery: clinical study concerning Appleby's method // J. Jpn. Surg. Soc. – 1995. – Vol. 91 – P.631.

9. Maruyama K., Gunven P., Okabayashi K., et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients // Ann. Surg. – 1989. – Vol. 210. – P.596-602.

10. Nakamura K., Morisaki T., Sugitani A., et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of LN metastasis // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P.1500-1505.

11. Parkin D., Pisani P., Ferley J., et al. Global cancer statistics // Ca. Cancer J. Clin. – 1999. – Vol. 49. – P.33-64.

12. Roviello F., Rossi S., Marrelli D., et al. Number of LN metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: A multicenter Italian study // J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 94. – P.275-280.

13. Tanaka A., Watanabe T., Okuno K., Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer // Cancer. – 1994 – Vol. 73. – P.550-555.

REFERENCES

1. Atlas surgery of the upper gastrointestinal tract, liver, pancreas and biliary tract / Ed. P.A. Clavien, M.G. Sarr, Y. Fong. – Translation from English. – Moscow: Izd-vo Panfilova; BINOM. Laboratorija znanij, 2009. – P.179-188. (in Russian)

2. Boyko V.V., Lazirskiy V.A., Savvi S.A., Lyhman V.N. Features lymphadenectomy with gastrectomy combined in the surgical treatment of locally advanced gastric cancer // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. – 2013. – Vol. 1. – P.82-91. (in Russian)

3. Laletin V.G. Extended lymphadenectomy in the surgical treatment of gastric cancer // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 1997. – Vol. 10. – №3. – P.5-8. (in Russian)

4. Ljutov R.V. Value palliative surgery in the treatment of patients with gastric cancer stages III-IV // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2004. – Vol. 46. №5. – P.78-79. (in Russian)

5. Cjgjmjed S., Savchenkov M.F., Kupul Zh., Nikolaeva L.A. The prevalence of gastric cancer in Mongolia // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 112. №5. – P.110-113. (in Russian)

6. Chernousov A.F., Polikarpov S.A. Extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery. – Moscow: IzdAT, 2000. – P.48-62. (in Russian)

7. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: Global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20. – P.633-649.

8. Iizuka I. Collateral circulation after division of the common hepatic artery: clinical study concerning Appleby's method // J. Jpn. Surg. Soc. – 1995. – Vol. 91 – P.631.

9. Maruyama K., Gunven P., Okabayashi K., et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients // Ann. Surg. – 1989. – Vol. 210. – P.596-602.

10. Nakamura K., Morisaki T., Sugitani A., et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of LN metastasis // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P.1500-1505.

11. Parkin D., Pisani P., Ferley J., et al. Global cancer statistics // Ca. Cancer J. Clin. – 1999. – Vol. 49. – P.33-64.

12. Roviello F., Rossi S., Marrelli D., et al. Number of LN metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: A multicenter Italian study // J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 94. – P.275-280.

13. Tanaka A., Watanabe T., Okuno K., Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer // Cancer. – 1994 – Vol. 73. – P.550-555.

Информация об авторах:

Загайнов Александр Сергеевич – аспирант кафедры 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 214237,

e-mail: alexw@yandex.ru; Зубков Роман Александрович – к.м.н., ассистент кафедры;

Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой;

Голодников Михаил Андреевич – аспирант кафедры;

Горбанёва Оксана Александровна – аспирант кафедры.

Information About the Authors:

Zagaynov Alexander – graduate student, 664035, Irkutsk, Frunze st., 32, tel. (3952) 214237, e-mail: alexw@yandex.ru;

Zubkov Roman A. – MD, PhD, of the department; Dvornichenko Viktoria – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department;

Golodnikov Mikhail Andreyevich – graduate student; Gorbaneva Oksana – graduate student.

© КИРЩИНА И.А., ГАБДРАФИКОВА Ю.С. – 2014

УДК: 615.065:612.67

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ И ОЦЕНКА ПОЛИПРАГМАЗИИ У ЖЕНЩИН В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ирина Анатольевна Кирицина, Юлия Сергеевна Габдрафикова

(Пермская государственная фармацевтическая академия, и.о. ректора – д.ф.н., проф. И.А. Алексеева,

кафедра управления и экономики фармации, зав. – д.ф.н., проф. А.В. Солонина)

Резюме. Изучены архивные данные 152 женщины (средний возраст 69±5 лет), находившихся на стационарном лечении в Пермском краевом госпитале для ветеранов войн в период с января 2011 г. по декабрь 2014 г. Выяснено мнение 112 врачей о трудностях лечения гериатрических пациентов. У всех пациентов выявлено наличие полиморбидных состояний (3-4 заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с 3-4 заболеваниями других органов и систем организма). Также у всех пациентов в рекомендациях по лечению имела место полипрагмазия (в 86,2% случаев было назначено 6-7 лекарственных средств одновременно). Основной проблемой полипрагмазии, по мнению врачей, явилась высокая вероятность суммации побочных эффектов препаратов, назначаемых одновременно (98,2%). Отмечена необходимость изучения взаимовлияний одновременно протекающих патологий и взаимодействия комбинаций лекарственных средств для улучшения качества жизни гериатрических пациентов.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые больные, полиморбидность, полипрагмазия.

DESCRIPTION OF PREMORBID STATES AND ASSESSMENT OF POLYPRAGMASY AMONG WOMEN IN GERIATRIC PRACTICE

I.A. Kirshchina, Yu.S. Gabdrifikova

(Perm State Pharmaceutical Academy, Russia)

Summary. Archieve data, including 152 women (mean age 69±5 years) who were hospitalized in the Perm regional hospital for veterans of wars in the period from January 2011 to December 2014 was studied. The opinions of 112 doctors

about the difficulties of treating geriatric patients was clarified. All patients revealed the presence of premorbidly states (3-4 diseases of the cardiovascular system in combination with 3-4 diseases of other organs and systems of the body). Also all patients in the treatment guidelines had polypragmasy (in 86,2% of cases 6-7 medicines at the same time were indicated). The main problem of polypragmasy according to the doctors' opinions was a high probability of summation of side effects of the drugs prescribed at the same time (98,2%). It was noted the necessity to study the interaction of simultaneously occurring pathologies and interacting drug combinations to improve the quality of life of geriatric patients.

Key words: geriatrics, polymorbidity, polypragmasy.

Особенности процессов старения и демографическая ситуация в современном мире обуславливают большое количество старых и пожилых людей, обращающихся за медицинской помощью. В Российской Федерации численность пожилых и старых людей составляет 37,7 млн. человек, преимущественно это женщины (73%) [5]. Старение является системным разрушительным процессом организма, проявляющимся прогрессирующим развитием различных заболеваний одновременно. Заболевания у пожилых и старых людей протекают тяжелее, чаще ведут к осложнениям и вызывают большие трудности в лечении [3,5,6,11]. По статистике у пожилых и старых людей в среднем выявляется до 8 значимых хронических заболеваний одновременно [6]. Внимание к полиморбидности (одновременное наличие у пациентов двух и более заболеваний) в гериатрии возникло лишь в последние годы [6]. Ведущей проблемой полиморбидности в гериатрии является «неизбежная» полипрагмазия (одновременное назначение 4 и более лекарственных средств) с непрогнозируемым взаимодействием лекарственных препаратов [3,10,12].

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморбидных состояний у женщин пожилого и старческого возраста, количественная оценка выраженности полипрагмазии и выяснение связанных с ней проблем лечения гериатрических пациентов.

Материалы и методы

Проанализированы архивные данные (истории болезней, амбулаторные карты, рекомендации для длительного амбулаторного лечения при выписке из стационара) 152 женщин (средний возраст 69±5 лет), находившихся на стационарном лечении в Пермском краевом госпитале для ветеранов войн в период с января 2011 по декабрь 2014 гг.

Изучено мнение 112 врачей (терапевты, кардиологи, врачи общей практики), обучавшихся в 2014 г. на циклах повышения квалификации по внутренним болезням на кафедре терапии и семейной медицины факультета повышения квалификации и первичной подготовки специалистов Пермского государственного медицинского университета. Нами разработаны анкеты и проведен опрос респондентов с целью выяснения проблем лечения гериатрических пациентов в условиях полипрагмазии.

Данные исследования представлялись в виде относительных величин.

Результаты и обсуждение

Установленные диагнозы у изученных пациентов были разделены на две группы. В первую группу включены диагнозы по основному заболеванию сердечно-

сосудистой системы, послужившему поводом для госпитализации в стационар. Указанные диагнозы по частоте их регистрации расположились следующим образом (табл. 1). Во вторую группу включены диагнозы сопутствующих заболеваний внутренних органов, установленные у данных пациентов ранее, либо в процессе лечения в стационаре (табл. 2).

Из таблицы 1 следует, что комбинация из трех заболеваний: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сосудистый атеросклероз, имела место в 98% случаев. Существенно реже были установлены другие комбинации заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлено, что у каждого из этих пациентов

Таблица 1

Рейтинг диагнозов заболеваний сердечно-сосудистой системы (первая группа)

Варианты сочетанной патологии	Наименование по МКБ-10	%
Ишемическая болезнь сердца	I25.2-I25.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца	100,0
Сосудистый атеросклероз	I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца	100,0
Артериальная гипертензия	I10-I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	94,0
Цереброваскулярная болезнь	I67.2 Церебральный атеросклероз I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга	30,2
Хроническая сердечная недостаточность	I50 Сердечная недостаточность	11,8
Фибрилляция предсердий	I48 Фибрилляция и трепетание предсердий	7,2
Нарушения сердечного ритма	I49.1-I49.9 Другие нарушения сердечного ритма	5,2
Нарушения проводимости	I45 Другие нарушения проводимости	5,2
Пороки сердца	I34 Неревматические поражения митрального клапана I35 Неревматические поражения аортального клапана	5,2

было зафиксировано три-четыре сердечно-сосудистых нозологий одновременно.

Из таблицы 2 следует, что сопутствующими диагнозами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются болезни органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, болезни эндокринной системы, болезни почек, болезни системы пищеварения, крови и психические расстройства. Отмечено, что чаще других выявлены болезни опорно-двигательного аппарата и пищеварения. Анализ архивных данных показал, что у каждого изученного пациента выявлено три-четыре сопутствующих заболевания, наряду с сердечно-сосудистой патологией.

Из анализа таблицы 1 и 2 установлено, что у всех изученных гериатрических пациентов зафиксированы полиморбидные состояния.

Кроме того, анализ рекомендаций для длительного амбулаторного лечения при выписке из стационара для данных пациентов показал, что в 9,2% случаев им было рекомендовано 4-5 лекарственных средств одновременно, в 86,2% им было рекомендовано 6-7 лекарственных средств одновременно, в 4,6% случаев количество рекомендованных лекарственных препаратов составило 8 и более.

Нами проанализированы анкеты врачей и установлены основные проблемы полипрагмазии, возникающие при лечении гериатрических пациентов. Результаты анкетирования врачей представлены в таблице 3.

По результатам анкетирования врачей было установлено, что самой частой проблемой полипрагмазии в лечении гериатрических пациентов явилась высокая вероятность суммации побочных эффектов препаратов, назначаемых одновременно (98,2%). Треть опрошенных врачей указали на повышение частоты аллергических реакций при лечении таких пациентов. Значительно реже отмечались такие трудности, как высокая стои-

Рейтинг сопутствующих диагнозов заболеваний внутренних органов, выявленных у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (вторая группа)

Варианты сочетанной патологии	Наименование по МКБ-10	%
Болезни опорно-двигательного аппарата	M42.1 Остеохондроз позвоночника у взрослых M80 Остеопороз с патологическим переломом M81 Остеопороз без патологического перелома M15-M19 Артриты M10 Подагра	65,2
Болезни пищеварения	K20-K31 Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки K58 Синдром раздраженного кишечника K59 Другие функциональные кишечные нарушения K70-K77 Болезни печени K80-K87 Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	32,2
Болезни органов дыхания	J40 Бронхит, не уточненный как острый или хронический J42 Хронический бронхит неуточненный J43 Эмфизема J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь J45 Астма J47 Бронхоэктазия	13,8
Болезни почек	N20-N23 Мочекаменная болезнь N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит N18 Хроническая почечная недостаточность	9,2
Болезни эндокринной системы	E23 Гипофункция и другие нарушения гипофиза E04.1 Нетоксический одноузловой зоб E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет E66 Ожирение	7,8
Болезни крови	D50 Железодефицитная анемия	5,2
Психические расстройства	F00-F09 Органические, включая симптоматические, психические расстройства	4,0

мость лекарственных препаратов и низкая приверженность к лечению.

Проблемы, связанные с полипрагмазией в гериатрии по мнению врачей

№	Варианты ответов	%
1	«Суммация побочных действий группы препаратов, назначаемых одновременно»	98,2
2	«Повышение вероятности аллергических реакций»	34,8
3	«Стоимость лечения»	19,6
4	«Низкая приверженность к лечению у пациентов»	10,7
5	Другие трудности	3,5

Следует заметить, что имеются убедительные доказательства того, что чем больше у пациента заболеваний, тем хуже прогноз, даже если каждое из этих заболеваний не является тяжелым [5,6]. Полиморбидность существенно затрудняет процесс лечения, т.к. назначение определенных необходимых лекарственных средств при одной из имеющихся болезней может быть строго противопоказано при другой имеющейся нозологии [1,8].

Результаты нашего исследования подтверждают актуальность проблем полиморбидности и связанную с ней «неизбежную» полипрагмазию в гериатрической практике. Основная проблема заключается в отсутствии значимых научных данных о нежелательных лекарственных реакциях А, В, С, D, Е (по классификации Всемирной организацией здравоохранения) группы препаратов (три и более лекарственных средств), применяемых одновременно. Нежелательные лекарственные реакции могут проявляться синергическими и

антагонистическими эффектами, что требует тщательной коррекции доз препаратов. Кроме того, при полипрагмазии возрастает вероятность аллергических и токсических осложнений медикаментозного лечения. Следует отметить, что у многих гериатрических пациентов имеются хронические заболевания почек, печени и кишечника, поэтому при выборе препаратов важное значение имеют пути их выведения. Суммация побочных действий группы препаратов снижает приверженность пациентов к лечению. Также полипрагмазия увеличивает его стоимость.

Таблица 3

Таким образом, полиморбидные состояния и связанная с ними «неизбежная» полипрагмазия зафиксированы во всех изученных нами архивных медицинских документах по лечению женщин пожилого и старческого возраста. Для повышения качества лечения та-

ких пациентов необходимо изучение взаимовлияний одновременно протекающих патологий. Для улучшения качества жизни гериатрических пациентов и минимизации неблагоприятных эффектов лечения необходимо изучение взаимодействия комбинаций лекарственных средств.

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. Агранович Н.В., Сохач А.А. Проблемы пожилых пациентов в ежедневной практике терапевта // Пожилые люди. Качество жизни: сборник тезисов 17-й Международной научно-практической конференции. – М., 2012. – С.78.
2. Белялов Ф.И. Лечение сочетанных расстройств. – 3-е изд. – М.: Медицинская книга, 2007. – 342 с.
3. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Особенности ведения пожилых больных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 78. №3. – С.114-119.
4. Кауров Б.А., Матюхина Е.Б. Особенности частотного спектра заболеваний и полиморбидности у пожилых людей и долгожителей // Клиническая геронтология. – 2014. – №1-2. – С.66-71.

5. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение // Новости медицины и фармации. – 2007. – №1. – С.7-11.
6. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. – М.: Эксмо, 2014. – 320 с.
7. Мальцев С.Н. О негативных особенностях лечения пожилых пациентов // Клиническая геронтология. – 2012. – №7-8. – С.14-17.
8. Отделёнов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21. №5. – С.81-84.
9. Румянцев С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. Теория и

практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: клиническое руководство. – М.-СПб.: Медицинская книга, 2013. – 360 с.

10. Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. №2. – С.87-92.

11. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Куцаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом

возрасте (Сообщение I) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 96. №5. – С.131-134.

12. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Куцаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение II) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99. №8. – С.74-77.

13. Юргель Н.В. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.

REFERENCES

1. Agranovich N.V., Sohach A.Ja. Problems of elderly patients in the daily practice of the therapist // Elderly patients. Quality of life: abstracts of the 17-th International scientific-practical conference 8-9 oct. 2012. – Moscow, 2012. – P.78. (in Russian)

2. Beljalov F.I. Treatment of associated disorders. – Moscow: Medicinskaja kniga, 2007. – 342 p. (in Russian)

3. Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. the treatment of elderly patients // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 78. №3. – P.114-119. (in Russian)

4. Kaurov B.A., Matyukhina E.B. Features of the frequency spectrum of diseases and polymorbidity elderly and centenarians // Klinicheskaja gerontologija. – 2014. – №1-2. – P.66-71. (in Russian)

5. Lazebnik L.B. Polymorbidity and aging // Novosti mediciny i farmacii. – 2007. – №1. – P.7-11. (in Russian)

6. Lazebnik L.B., Vjortkin A.L., Konev Ju.V. Aging: a professional medical approach. – Moscow: Jeksmo, 2014. – 320 p. (in Russian)

7. Malcev S.N. On the negative features of treatment of elderly patients // Klinicheskaja gerontologija. – 2012. – №7-8. – P.14-17. (in Russian)

8. Otdelenov V.A., Novakova A.I., Karasev A.V. Estimation of the incidence of potentially significant drug-drug interactions in

patients with polypharmacy in the general hospital // Klinicheskaja farmakologija i terapija. – 2012. – Vol. 21. №5. – P.81-84. (in Russian)

9. Rumjanceva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. Theory and practice of treatment of patients with vascular comorbidity: clinical guide. – Moscow-St. Petersburg: Medicinskaja kniga, 2013. – 360 p. (in Russian)

10. Sychev D.A., Danilina K.S., Otdelenov V.A. Clinico-pharmacological approaches to the problem of polipragmazie in elderly patients in a multidisciplinary hospital // Klinicheskaja farmakologija i terapija. – 2013. – Vol. 22. №2. – P.87-92. (in Russian)

11. Kharkov E.I., Davidov E.L., Grinshteyn Ju.I., Kusaev V.V. Features of pharmacotherapy in elderly and senile age (the message I) // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 96. №5. – P.131-134. (in Russian)

12. Kharkov E.I., Davidov E.L., Grinshteyn Ju.I., Kusaev V.V. Features of pharmacotherapy in elderly and senile age (the message II) // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 99. №8. – P.74-77. (in Russian)

13. Jurgel' N.V. Prevention of adverse reactions: medical tactics of rational choice and use of medicines: a guide. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 448 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Кирищина Ирина Анатольевна – к.ф.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2, e-mail: irina.kirshina@mail.ru; Габдрафикова Юлия Сергеевна – аспирант кафедры управления и экономики фармации, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2, e-mail: KozlovaYS@yandex.ru.

Information About the Authors:

Kirshchina Irina Anatol'evna – PhD Pharmacy, assistant professor of department of Management and Economics of Pharmacy at Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., Perm, Russia, 614090, e-mail: irina.kirshina@mail.ru; Gabdrafikova Yulia Sergeevna – graduate student department of Management and Economics of Pharmacy at Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Poleyaya St., Perm, Russia, 614090; e-mail: KozlovaYS@yandex.ru

© БЕЛИНСКАЯ Е.И., СВИСТУНОВ В.В. – 2014
УДК: 616-091

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙ

Екатерина Игоревна Белинская^{1,2,3}, Владимир Владимирович Свистунов^{1,2}

(¹Иркутская городская клиническая больница №1, гл. врач – Л.А. Павлюк, патологоанатомическое отделение, зав. – к.м.н. В.В. Свистунов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологической анатомии, зав. – к.м.н. В.В. Свистунов; ³Санкт-Петербургский государственный университет, ректор – д.м.н., проф. Н.М. Кропачев, кафедра патологии, зав. – к.м.н., доц. Л.П. Чурилов)

Резюме. По данным литературы в последние годы отмечается увеличение заболеваемости и смертности от антибиотик-ассоциированной диареи и наиболее тяжелого ее проявления псевдомембранозного колита. Целями данного исследования явились изучение распространенности псевдомембранозного колита и анализ его клинических и морфологических особенностей среди умерших в стационарах г. Иркутска в период 2008-2014 гг., основанный на результатах аутопсий и материалах, полученных при изучении медицинской документации. По нашим данным за 2013 г. число случаев псевдомембранозного колита увеличилось в 3,9 раз в сравнении с 2008 г., в 85,3% его развитию предшествовал прием антибиотиков. Преобладало тотальное поражение толстого кишечника (92,8%). Прижизненная диагностика псевдомембранозного колита была низкой и составила 11,8%.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, аутопсия.

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS ON AUTOPSY MATERIALS

E.I. Belinskaya^{1,2,3}, V.V. Svistunov^{1,2}

(¹Irkutsk Clinical Hospital № 1; ²Irkutsk State Medical University; ³Saint Petersburg State University, Russia)

Summary. According to medical sources it has been marked the growth of morbidity and mortality from antibiotic-associated diarrhea and its severe manifestation such as pseudomembranous colitis lately. The aims of this research were to study pseudomembranous colitis prevalence and its clinical and morphological characteristics among the persons died in Irkutsk hospitals for the period 2008-2014 years. This analysis was based on autopsy results and the material from medical records. According to our data for 2013 the number of pseudomembranous colitis cases has been increased 3,9 times comparing with 2008. In 85,3% of all pseudomembranous colitis cases it occurred among the patients who previously took antibiotics. The total lesion of colon prevailed (92,8%). The lifetime diagnostics of pseudomembranous colitis was low and amounted to 11,8%.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, autopsy.

Современная медицина немыслима без применения антибактериальных средств. По данным аналитической компании российского фармацевтического рынка RMBC, наиболее продаваемыми препаратами в РФ являются антибиотики. Широко, а порой и не всегда оправданное использование антибиотиков делает актуальной проблему осложнений антибиотикотерапии, в первую очередь так называемой антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и наиболее тяжелого ее проявления – псевдомембранозного колита (ПМК). ААД развивается у 3-39% лиц, получающих антибиотики [5,7,11,12,13]. Среди всех случаев ААД ПМК составляет 10-25% [11,12,13,21]. Летальность при нем достигает 30-44% [1,2,11,15].

ПМК – это острое воспалительное заболевание кишечника, более чем в 90% случаев вызываемое грамположительной анаэробной спорообразующей бактерией *Clostridium difficile*.

Риск развития ПМК не зависит ни от дозы антибиотика, ни от кратности приема, ни от способа введения препарата [3,8,10,11,13,15].

Так же описано развитие ПМК при приеме антинеопластических препаратов, иммуносупрессивной терапии, препаратов золота, НПВС [6,8,9,10]. Некоторые исследования и недавние мета-анализы показали, что лечение ингибиторами протонной помпы также ассоциируется с повышенным риском инфекции *C. difficile* [18]. В последнее время отмечено увеличение распространенности инфекции *C. difficile* [4,16,18,20,21,22]. Также открыт новый гипервирулентный фторхинолонорезистентный штамм *C. difficile* PCR ribotip 027 North American pulsed-field type 1 (NAP 1) (REA type B1, toxynotype III), продуцирующий так называемый бинарный токсин. Именно с этим штаммом связаны крупные эпидемические вспышки *C. difficile* инфекции с высокой летальностью в Европе и Северной Америке, а также резко увеличившееся количество внебольничных случаев *C. difficile*-инфекции у больных, не имеющих типичных факторов риска (пожилой возраст, госпитализация, прием антибактериальных препаратов) [4,16,18,19,20,21,22]. По данным литературы клостридий-ассоциированная диарея не регистрируется, а её клиническая диагностика является неудовлетворительной [9,14].

Цели исследования: на материале аутопсий умерших в различных стационарах города Иркутска изучить распространенность ПМК и его клинико-эпидемиологические особенности, дать морфологическую характеристику изменений кишечника при ПМК, оценить качество прижизненной диагностики.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные 34 аутопсий умерших в различных стационарах города Иркутска за период 2008-2014 гг., у которых на аутопсии был выявлен ПМК, а также данные 34 медицинских карт стационарного больного этих же пациентов.

Строго соблюдались этические и правовые требования к проведению биомедицинских исследований.

Данные шифровались исследователем после сопоставления патологоанатомических протоколов и медицинских карт стационарных больных. Коды карт в последующем не позволяли идентифицировать лиц, которым они принадлежали.

Аутопсии выполнялись по методу Шора, с вскрытием всех полостей, просвета тонкого и толстого кишечника на всем протяжении. При выявлении ПМК оценивалась протяженность поражения кишечника, характер расположения псевдомембран (дискретный, сливной), другие изменения стенки кишки (изъязвления, отек, гиперемия). Для гистологического исследования материал забирался из наиболее и наименее измененных участков кишечной стенки. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, также применялись дополнительные окраски ФВГ, PAS, азуром. В 4 случаях проведено бактериологическое исследование.

Использовались методы описательной статистики. Данные представлялись в абсолютных и относительных величинах.

Результаты и обсуждения

Распределение случаев ПМК по годам выглядело следующим образом: в 2008 г. – 3 случая, в 2009 г. – 3, в 2010 г. – 0, в 2011 г. – 6, в 2012 г. – 5, в 2013 г. – 12 случаев. Возраст исследуемых от 25 до 95 лет (средний возраст составил 70,1 лет). На возрастную группу старше 60 лет пришлось подавляющее большинство случаев – 29 (85,3%). В исследовании незначительно преобладали женщины – 19 (55,9%) человек. Распределение случаев по возрасту и полу представлено на рис. 1.

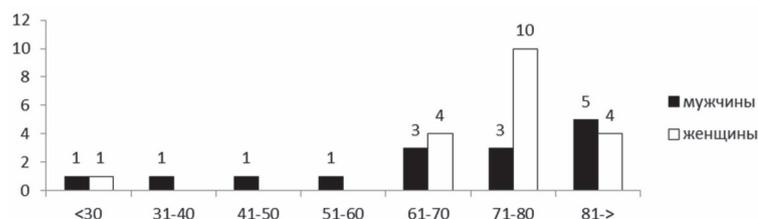


Рис. 1. Распределение умерших от ПМК по полу и возрасту.

По данным литературы [3,5,6,8,10,12,13] основными клиническими проявлениями ПМК являются диарея, электролитные нарушения, лихорадка, боли в животе, лейкоцитоз, гипоальбуминемия. Факторы риска развития инфекции *C. difficile*: применение антибиотиков, госпитализация, оперативные вмешательства.

Жалобы на боли в животе предъявляли 19 (55,9%) пациентов; на вздутие живота – 10 (29,4%). Диарея отмечалась у 13 (38,2%) больных. Следует отметить, что в остальном 21 случае данные о характере стула больных в истории болезни отсутствовали. Из 13 больных с диареей бактериологическое исследование кала проведено в 1 (8,3%) случае, прижизненный анализ кала на токсины *C. difficile* – в 2 (16,6%) случаях. Признаки острого почечного повреждения (олиго-, анурия, гиперазотемия) выявлены у 26 (76,5%) больных. Лейкоцитоз периферической крови отмечен в 27 (79,4%) случаях, причем из них в 13 (48,1%) имела место лейкомоидная реакция с количеством лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$. У 24 (70,6%)

Частота встречаемости в исследовании основных клинических симптомов и факторов риска ПМК

№ п/п	Клинические симптомы и факторы риска	Количество случаев, чел.	
		абс.	%
1.	Боль в животе	19	55,9
2.	Вздутие живота	10	29,4
3.	Диарея	13	32,8
4.	Острое повреждение почек	26	76,5
5.	Лейкоцитоз	27	79,4
6.	Гипопротеинемия	24	70,6
7.	Лихорадка	7	20,6
8.	Операции на органах брюшной полости - из них эксплоративные	18	52,9
		9	26,8
9.	Стационарное лечение в анамнезе	27	79,4
10.	Прием антибиотиков	29	85,3

больных зафиксирована гипопротеинемия различной степени выраженности (от 55 до 26 г/л). У 7 (20,6%) больных отмечалась лихорадка (табл. 1).

Во время госпитализации выполнены оперативные вмешательства на брюшной полости 18 (52,9%) больным. Из них 9 (50%; 2 лапароскопии и 7 лапаротомий) операций имели эксплоративный характер. В литературе описано фульминантное течение ПМК, которое клинически протекает в виде «острого живота», имитируя перитонит [3,6,8,21]. Учитывая эксплоративный характер операций и тот факт, что у всех этих больных смертельный исход наступил в первые сутки от момента госпитализации, можно предположить, что в этих случаях имело место именно фульминантное течение ПМК.

В одном случае на операции диагностирована перфорация ободочной кишки, выполнена резекция кишки. При гистологическом исследовании операционного материала выявлен ПМК с изъязвлением и перфорацией. Остальным 8 (44,4%) больным проведены операции на органах брюшной полости по показаниям (холецистэктомия, герниотомия с резекцией кишки, ушивание острой язвы ДПК, ушивание перфорации дивертикула сигмовидной кишки, по поводу панкреонекроза). На момент проведения операций клинических проявлений ПМК не было.

В 27 (79,4%) случаях имелись сведения о недавней госпитализации (в течение 30 дней до настоящего поступления в стационар) по поводу пневмонии, острого холецистита, ОНМК, туберкулеза. Доказано, что частота колонизации толстого кишечника *S. difficile* резко возрастает во время стационарного лечения, так как инфекция *S. difficile* признается госпитальной [3,6,8,12].

У 29 (85,3%) больных выявлен документально подтвержденный прием антибиотиков во время данной госпитализации или в предшествующие 30 дней (по поводу острого холецистита, пневмонии, перитонита, флегмоны лица, пиелонефрита, панкреонекроза и др.). В каждом случае использовалось от одного до девяти антибактериальных препаратов. Наиболее часто применялся цефтриаксон (62,1%), метронидазол (34,5%), ципрофлоксацин (24,2%), тиенамицин и пefлоксацин (по 13,8%). Полученные данные подтверждают литературные сведения, что цефалоспорины III поколения, фторхинолоны наиболее часто предрасполагают к инфекции *S. difficile* [6,8,9,10,14,21].

Продолжительность стационарного лечения до наступления летального исхода составила от 1 до 83 койко-дней, в среднем 23,1±9,6 койко-дней. На сроки госпитализации менее 1 недели пришлось 16 (47,1%) случаев. Досуточная летальность составила 43,8% (7 случаев). Необходимо отметить, что при сроках стационарного лечения менее 7 койко-дней у 11 (68,8%) больных в анамнезе имело место стационарное лечение и у 10 (62,5%) – документально подтвержденный прием

антибиотиков (по поводу пневмонии, туберкулеза, хирургические вмешательства), в остальных случаях данные о предшествующем стационарном лечении, приеме антибиотиков отсутствовали. Больные из этой группы поступали в стационар уже с развернутой клиникой ПМК, который и являлся причиной смерти в подавляющем большинстве случаев (15 случаев – 93,8%). Сроки стационарного лечения 8 и более койко-дней выявлены у 18 умерших. Средняя продолжительность стационарного лечения в данной группе составила 24,5±16,8 к/д. В литературе описана прямая зависимость уровня колонизации толстого кишечника *S. difficile* от длительности госпитализации [17,18,20,21,22].

Прижизненная диагностика ПМК имела место в 4 (11,8%) случаях, в 30 (88,2%) случаях диагноз ПМК был установлен посмертно. Клинический диагноз был выставлен на основании жалоб и анамнеза и в 2 случаях подтвержден положительным анализом кала на токсины А и В *S. difficile*.

По данным литературы патологические изменения при ПМК локализуются преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, у 1/3 больных процесс распространяется на правые отделы толстой кишки и в

Таблица 2
Частота встречаемости основных макроскопических изменений кишечника в исследовании (n=28)

№ п/п	Макроскопический признак	Количество случаев, чел.		
		абс.	%	
1.	Поражение дистальных отделов толстого кишечника	1	3,6	
2.	Тотальное поражение толстого кишечника	26	92,8	
3.	Вовлечение подвздошной кишки	1	3,6	
4.	Отек стенки кишки	21	75	
5.	Гиперемия слизистой	17	60,7	
6.	Дилатация просвета	11	39,3	
7.	Изъязвления	4	14,3	
8.	Характер расположения псевдомембран	Дискретный	17	60,7
		Сливной	11	39,3

редких случаях описано вовлечение в процесс тонкой кишки [3,6,8,20]. В нашем исследовании в 26 (92,8%) случаях имелось тотальное поражение толстой кишки, в 1 (3,6%) случае в процесс была вовлечена подвздошная кишка и еще в 1 случае поражение ограничилось прямой и сигмовидной кишкой (табл. 2).

Отек стенки толстой кишки отмечен в 21 (75%), гиперемия слизистой оболочки – в 17 (60,7%), дилатация просвета – в 11 (39,3%) случаях.

Типичными макроскопическими изменениями при ПМК являются так называемые «псевдомембраны» – возвышающиеся желтые или серо-желтые бляшки [2,3,5,6,8,15,20]. В 17 случаях (60,7%) псевдомембраны были расположены дискретно, без тенденции к сливанию; из них в 4 (23,5%) случаях имело место изъязвление слизистой оболочки. В 11 (39,3%) случаях на аутопсии выявлено поражение слизистой кишки в виде сливающихся бляшек с формированием крупных полей.

В литературе имеется достаточно ограниченные представления о микроскопических изменениях при ПМК. Описывается, что бляшки состоят из фибрина, лейкоцитов, слизи, клеток десквамированного эпителия, в подслизистом слое отек и нейтрофильная инфильтрация [2,3,6,8,13,15,20]. В части источников упоминается о поражении сосудов без уточнения [3,14]. При анализе литературы нами найдена одна классификация гистологических изменений при ПМК, предложенная в 1977 г. A.B. Price и D.R.D. Davies [3,20]. Они выделяют три типа морфологических изменений: от мелких эрозий поверхностных отделов крипт до множественных участков некроза всей слизистой с мелкими очагами сохранных донных отделов крипт.

При гистологическом исследовании ПМК нами выявлены достаточно полиморфные изменения, выходящие за пределы приведенной выше классификации.

Детально проанализировав микроскопические изменения в толстой кишке и взяв за основу классификацию А.В. Price и D.R.D. Davies, мы разделили все встречающиеся микроскопические изменения при ПМК на 5 типов (преимущественно на основании глубины поражения слизистой оболочки):

I тип – некрозы поверхностных отделов слизистой (до 1/3 толщины слизистой);

II тип – некрозы до 1/2 толщины слизистой оболочки без дилатации просвета крипт;

III тип – субтотальные некрозы слизистой с сохраненными донными отделами крипт;

IV тип – тотальные некрозы слизистой с формированием толстых бляшек, состоящих из фибрина, лейкоцитов и слизи;

V тип – изъязвления слизистой оболочки.

В исследовании в 92,9% (26 случаев) имело место сочетание от 2 до 5 различных типов гистологических изменений. Сочетание 2 типов отмечено в 8 случаях (28,6%), 3 типов – 11 (39,3%), 4 типов – 6 (21,4%), все типы изменений были в 1 случае (3,6%). При сочетании нескольких типов изменений были выявлены наиболее распространенные типы.

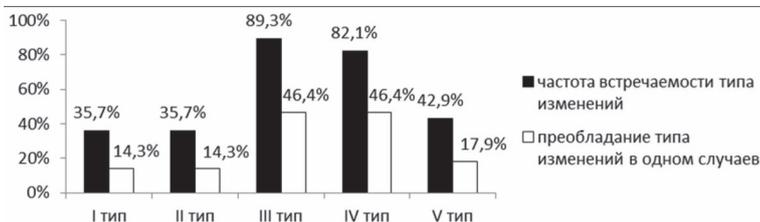


Рис. 2. Частота встречаемости всех типов гистологических изменений слизистой и преобладание каждого типа в одном случае.

В исследовании наиболее часто встречались изменения III, IV и V типов. Глубокие повреждения – субтотальные и тотальные некрозы слизистой (III и IV типы гистологических изменений) встречались во всех случаях (100%) и в подавляющем большинстве (92,8%) они являлись наиболее распространенными в морфологической картине (рис. 2).

Таблица 3

Распределение основных микроскопических изменений кишечной стенки в исследовании

№	Микроскопические признаки	всего	%
1.	Отек подслизистого слоя	Слабый	4 14,2
		Умеренный	12 42,9
		Выраженный	12 42,9
2.	Лейкоцитарная инфильтрация	Слабая	13 46,5
		Умеренная	11 39,3
		Выраженная	4 14,2
3.	Флегмона	13	46,5
4.	Поражение сосудов	Некрозы стенок	4 14,2
		Тромбозы	16 57,1
5.	Кровоизлияния	4	14,2

Отек и лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя наблюдались в 100% случаев. Выраженность отека оценивалась визуально. В 12 (42,9%) случаях отек был умеренным и в стольких же случаях (42,9%) – выраженным; в 4 (14,2%) случаях – слабо выраженный (табл. 3).

Интенсивность лейкоцитарной инфильтрации подслизистого слоя оценивалась путем подсчета лейкоцитов в 5 полях зрения при увеличении микроскопа x400. Если количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 20, то инфильтрация оценивалась как слабая, от 20

до 50 клеток – умеренная, и свыше 50 клеток – как выраженная. Слабая инфильтрация отмечена в 13 (46,4%) случаях, умеренная – 11 (39,3%), выраженная – 4 (14,2%). В 13 (46,4%) случаях лейкоцитарная инфильтрация распространялась на все слои кишечной стенки, что говорит о флегмонозном характере воспаления кишечника. Такие изменения при ПМК мы не нашли ни в одном доступном нам источнике.

В 4 (14,2%) случаях наблюдались некрозы стенок сосудов подслизистого слоя, тромбозы сосудов выявлены в 16 (57,1%) случаях. В 4 (14,3%) случаях имелись кровоизлияния в подслизистый.

В 4 случаях выполнено бактериологическое исследование. В 2 случаях получен рост *Klebsiella pneumoniae*, в одном случае в сочетании с грибами рода *Candida*. В одном случае *Proteus mirabilis*, *S. aureus* и *Candida albicans*. И еще в одном случае – обильный рост кокковой микрофлоры.

Таким образом, за 2008-2014 гг. на аутопсиях выявлено 34 случая ПМК у умерших в различных стационарах г. Иркутска. Доля ПМК в структуре аутопсий за данный период составила 0,7%. Отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии.

Основными клиническими проявлениями ПМК в исследовании были: боль в животе, вздутие, диарея, развитие острой почечной недостаточности, лейкоцитоз, гипопропротеинемия. Согласно полученным данным основным фактором риска развития ПМК является прием антибиотиков. Лечение антибактериальными препаратами документально подтверждено у 29 (85,3%) больных. Наиболее часто ПМК развивался на фоне приема цефтриаксона (62,1%), метронидазола (34,5%) и ципрофлоксацина (24,2%). В подавляющем большинстве случаев выявлено тотальное поражение толстого кишечника (92,8%).

При анализе микроскопических изменений отмечено, что в каждом случае имелись различные по глубине повреждения слизистой, причем субтотальные и тотальные некрозы слизистой встречались во всех случаях и в 92,8% являлись преобладающими в морфологической картине. У 20 больных было поражение сосудов подслизистого слоя в виде некрозов сосудистых стенок (14,2%) и тромбозов (57,1%). В 13 (46,4%) случаях диагностирована флегмона кишечника. Отмечена неудовлетворительная прижизненная диагностика ПМК. В исследовании она составила 11,8%. Причиной низкой клинической диагностики, по нашим данным, является некачественный сбор жалоб (отсутствие в большинстве историй болезни данных о характере стула пациентов, приеме антибактериальных препаратов), недооценка факторов риска развития ПМК, низкая настороженность в отношении инфекции *S. difficile* (анализ кала на токсины *S. difficile* проведен лишь у 2 пациентов с диареей).

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: 02.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеечкина О.А., Дубов Э.Я., Владимиров Е.С. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. –

2012. – Т. 21. №2. – С.29-35.

2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Трида Х, 1998. – 483 с.

3. Дорощев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Гастроэнтерология. – 2011. – № 375. – С.5-8.
4. Кветная А.С., Макриди П.С., Бехтерева М.К. Современное состояние лабораторной диагностики *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5 №3. – С.5-12.
5. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – №3. – С.65-70.
6. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. №3. – С.200-233.
7. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 85. №2. – С.122-124.
8. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека // Журнал микробиологии. – 2009. – №1. – С.91-96.
9. Муляр Н.Ф., Верещагина С.А., Фадеева Т.В. и др. *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Иркутск. – 2012. – №5 (87). Ч. 1. – С.72-75.
10. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – №4. – С.55-60.
11. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотикоассоциированную диарею // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. №6. – С.16-24.
12. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотикоассоциированная диарея: актуальность проблемы, профи-

- лактика и терапия // Архив внутренней медицины. – 2013. – №2 (10). – С.46-53.
13. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотикоассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения // Русский медицинский журнал. – 2012. – №15. – С.754-757.
14. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 415 с.
15. Шульпенкова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. №6. – С.1-6.
16. Burke K.E., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease // Gut and liver. – 2014. – Vol. 8. №1. – P.1-6.
17. Dial S., Kezouh A., Dascal A., et al. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection // Canadian medical association journal. – 2008. – Vol. 179. №8. – P.767-772.
18. Dupont H.L. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 11. – P.1216-1223.
19. Freedberg D.E., Abrams J.A. *Clostridium difficile* infection in the community: Are proton pump inhibitors to blame? // World journal of gastroenterology. – 2013. – Vol. 19. №40. – P.6710-6713.
20. Kazanowski M., Smolarek S., Kinnarney F., Grzebieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review // Techniques in coloproctology. – 2014. – Vol. 18. – P.223-232.
21. McCollum D.L., Rodriguez J.M. Detection, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – Vol.10. – P.581-592.
22. Smits W.K. Hypo or hypervirulence: a reflection on problematic *C. difficile* strains // Virulens. – 2013. – Vol. 4. №7. – P.592-596.

REFERENCES

1. Alekseechkina O.A. Rossijskij zhurnal gepatologii, gastrojenterologii i koloproktologii. – 2012. – Vol. 21. №2. – P.29-35. (in Russian)
2. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnostics stomach and intestines diseases. – Moscow: Triada X, 1998. – 483 p. (in Russian)
3. Dorofeev A.E., Dydiak E.A., Rassokhina O.A. Pseudomembranous colitis: etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment // Gastrojenterologija. – 2011. – №375. – P.5-8. (in Russian)
4. Kvetnaya A.S., Makridi P.S., Bekhtereva M.K. The current state of the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated infections // Zhurnal infektologii. – 2013. – Vol. 5. №3. – P.5-12. (in Russian)
5. Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: patomorfologija, clinic, treatment // Rossijskij zhurnal gepatol., gastrojenterol. i koloproktol. – 2007. – №3. – P.65-70 (in Russian)
6. Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Current concepts of *Clostridium difficile* infection // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2002. – Vol. 4. №3. – P.200-2003 (in Russian)
7. Luzina E.V. Diarrhea associated with antibiotics // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 85. №2. – P.122-124.
8. Malov V.A., Bondarenko V.M., Pak S.G. *Clostridium difficile* role in human pathology // Zhurnal mikrobiologii. – 2009. – №1. – P.122-234. (in Russian)
9. Mulyar N.F., Vereschagina A.S., Fadeeva T.V., et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a multidisciplinary hospital // Bjulleten' VSNC SO RAMN. – 2012. – №5. Pt. 2. – P.72-75 (in Russian)
10. Petruk M.N., Neshitov S.P. Pseudomembranous colitis // Hirurgija. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. – 2009. – №4. – P.55-60 (in Russian)
11. Samsonov A.A., Plotnik E.Y. Antibiotic-associated diarrhea: urgency of the problem, prevention and treatment // Trudnyj pacient. – 2012. – Vol. 10. №6. – P.16-24. (in Russian)
12. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A. Antibiotic-associated diarrhea: urgency of the problem, prevention and treatment // Archiv vnutrennej mediciny. – 2013. – №2 (10). – P.46-53. (in Russian)
13. Fominyh Yu.A., Pakhomova I.G. Antibiotic-associated conditions in medical practice: current problems and solutions // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2012. – №15. – P.754-757. (in Russian)
14. Tsimmermann Ya.S. Klinicheskaya gastroenterologiya – Moscow: GEOTAR-Media; 2009. – 415 p. (in Russian)
15. Shulpenkova Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea // Russkij medicinskij zhurnal. – 2006. – Vol. 15. №6. – P.1-6. (in Russian)
16. Burke K.E., Lamont J.T. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease // Gut and liver. – 2014. – Vol. 8. №1. – P.1-6.
17. Dial S., Kezouh A., Dascal A., et al. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection // Canadian medical association journal. – 2008. – Vol. 179. №8. – P.767-772.
18. Dupont H.L. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 11. – P.1216-1223.
19. Freedberg D.E., Abrams J.A. *Clostridium difficile* infection in the community: Are proton pump inhibitors to blame? // World journal of gastroenterology. – 2013. – Vol. 19. №40. – P.6710-6713.
20. Kazanowski M., Smolarek S., Kinnarney F., Grzebieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review // Techniques in coloproctology. – 2014. – Vol. 18. – P.223-232.
21. McCollum D.L., Rodriguez J.M. Detection, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – Vol.10. – P.581-592.
22. Smits W.K. Hypo or hypervirulence: a reflection on problematic *C. difficile* strains // Virulens. – 2013. – Vol. 4. №7. – P.592-596.

Информация об авторах:

Белинская Екатерина Игоревна – врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии, аспирант кафедры патологии медицинского факультета, e-mail: ekaterinaib@yandex.ru; Вистунов Владимир Владимирович – заведующий патологоанатомическим отделением ИГКБ №1, заведующий кафедрой патологической анатомии, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (5239) 244707, e-mail: vvwstunov@gmail.com

Information About the Authors:

Belinskaya Ekaterina Igorevna – pathologist of Irkutsk Clinical Hospital № 1, assistant of pathology anatomy chair of Irkutsk State Medical University, postgraduate student of pathology department of medical faculty Saint Petersburg State University, e-mail: ekaterinaib@yandex.ru; Svistunov Vladimir Vladimirovich – MD, PhD, head of pathology department of Irkutsk Clinical Hospital № 1, head of pathology anatomy chair of Irkutsk State Medical University, Russia, Irkutsk, 664047, Baikalskaya st, 118, Phone (5239) 244707, e-mail: vvsvistunov@gmail.com.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ПОЛОВИТКИНА А.В. – 2014
УДК: 61:38(571.53)

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА ПО ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ МОБИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Алена Владимировна Половиткина

(Байкальский государственный университет экономики и права, ректор – д.э.н., проф. А.П. Суходолов)

Резюме. С целью изучения и оценки перспектив реализации проекта по организации медицинских мобильных комплексов на территории Иркутской области проведено социологическое исследование методом глубинного экспертного интервью. Рассмотрены основные направления реализации подобных проектов в Иркутской области. Показана необходимость создания медицинских мобильных комплексов. Изучены благоприятные и неблагоприятные факторы для реализации данного проекта. Выявлены наиболее перспективными направлениями в реализации проекта мобильных медицинских комплексов: отдаленные территории Иркутской области и сельская местность, углубленные медицинские осмотры работников, занятых на вредных и опасных производствах, консультации узких специалистов, использование специализированного оборудования.

Ключевые слова: здравоохранение, медицинские мобильные комплексы, качество жизни, социологическое исследование, экспертное интервью.

ASSESSMENT OF PROSPECTS OF IMPLEMENTATION OF THE PROJECT ON THE ORGANIZATION OF MEDICAL MOBILE COMPLEXES IN THE IRKUTSK REGION

A. V. Polovitkina

(Baikal State University of Economy and Law, Irkutsk, Russia)

Summary. For the purpose of studying and an assessment of prospects of implementation of the project on the organization of medical mobile complexes in the territory of the Irkutsk region sociological research is conducted by method of deep expert interview. The main directions of implementation of similar projects in the Irkutsk region are considered. Need of creation of medical mobile complexes is shown. Favorable and adverse factors for implementation of this project are studied. Are revealed by the most perspective directions in implementation of the project of medical mobile complexes: the remote territories of the Irkutsk region and rural areas, profound medical examinations of workers, busy on harmful and dangerous productions, consultations of narrow experts, use of the specialized equipment.

Key words: health care, medical mobile complexes, quality of life, sociological research, expert interview.

В последнее время и государственная дума и правительство РФ и лично В.В. Путин уделяют большое внимание здравоохранению РФ. Это и национальные проекты, и увеличение финансирования системы здравоохранения, и увеличение взносов в систему обязательного медицинского страхования, государственной думой были приняты новые законы «О медицинском страховании», «Об охране здоровья в РФ». Тем не менее, одними федеральными программами и дополнительными финансовыми средствами проблему не решить.

В стране создаются условия для повышения доступности медицины высоких технологий. За пять лет высокотехнологичную помощь получили более 1 млн. пациентов, это значительно больше, чем было в предыдущие годы, но этого, конечно, мало.

Можно говорить о положительных тенденциях в системе здравоохранения, но все-таки продолжительность жизни в нашей стране значительно ниже, чем в соседних, тех же европейских странах, на восемь-десять лет.

Основным принципом сохранения здоровья является

не лечение, а предупреждение заболевания, следовательно, огромную роль в этом играет ранняя диагностика заболевания, особенно это касается болезней кровообращения. Сегодня в России тысячи людей умирают от инфарктов и подавляющее большинство – это работоспособное население. По мнению врачей более 70% этих людей могли бы жить, если бы знали о болезни заранее. Когда человек поступает в больницу с инфарктом, его довольно сложно спасти.

Для оценки перспектив реализации проекта по организации медицинских мобильных комплексов (ММК) на территории Иркутской области было проведено социологическое исследование методом глубинного экспертного интервью.

Цель исследования: изучение экспертного мнения в части разработки обоснованных предложений по реализации социально направленного проекта «Медицинские мобильные комплексы».

Материалы и методы

Исследование проведено путём опроса 32 экспертов.

Отбор экспертов осуществлялся согласно критерию максимальной представительности. Были опрошены эксперты, представляющие разные спектры системы здравоохранения: образовательный, государственный и представители частного бизнеса. По уровню компетенции среди экспертов представители руководящего состава ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, медицинских организаций. Все эксперты имеют значительный практический опыт работы в здравоохранении. Основная часть находится в возрасте 45-50 лет. Средняя продолжительность интервью – 1 час.

В текст отчета включены примеры прямой речи респондентов (выделены в тексте курсивом). Цитаты приводятся без изменений и коррекции – в том виде, как они были произнесены участниками исследования.

Результаты и обсуждение

Все опрошенные эксперты на вопрос о проектах, направленных на профилактику заболеваемости в Иркутской области за последний год отмечают, что с 2009 г. по России реализуется проект создания сети центров здоровья (вначале взрослых, а потом – детских), такие центры созданы и в Иркутской области, и в течение последнего года они работали. Осуществляется федеральная программа диспансеризации взрослого населения, которая позволяет пройти диспансеризацию всему населению России один раз в два года. Проводятся разовые мероприятия несистемного характера, посвященные определенной патологии – Дни артериальной гипертензии, День остеопороза, День диабета и т.д. В рамках этих дней проводятся акции по определению артериального давления, уровня сахара, денситометрическому скринингу и т.д.

Вопросы проведения плановых санитарных осмотров, профилактических осмотров, диспансеризации решены законодательно. Трудовой Кодекс Российской Федерации запрещает работодателю допускать к работе человека, если он не прошел ежегодного санитарного осмотра. При приеме на работу, человек должен пройти санитарный осмотр. Существуют и финансируются федеральные программы: «Диспансеризация», «Сахарный диабет», «Туберкулез». И опять возникает парадокс – законы есть, финансирование есть – программы не работают. Даже в городах, где все возможности для прохождения осмотров, казалось бы, есть, только 15% работающего населения проходят плановые профилактические осмотры. Особую тревогу вызывает здоровье детей.

В соответствии со статьей 46 Федерального закона «Об охране здоровья в РФ» ежегодно должны проводиться медицинские осмотры детей для определения групп здоровья и выявления заболеваний на ранних стадиях, но, к сожалению, эти требования выполняются плохо. Происходит это, в основном по объективным причинам. Отдельных центров по проведению медицинских осмотров нет, их выполнение возложено на детские поликлиники. Учитывая, что одновременный прием здоровых и больных детей запрещен, поликлиники вынуждены или делать день здорового ребенка и в этот день матери с больными детьми вынуждены обращаться в другую поликлинику, или выезжать непосредственно в школы и детсады, тогда поликлиники вообще остаются без специалистов.

Изучив зарубежный опыт, становится понятным, что данную проблему в развитых странах решают просто – это мобильные медицинские комплексы, оснащенные современным оборудованием. Квалифицированная бригада врачей выезжает в школу, детский сад, интернат и проводит обследование на современном оборудовании. В случае выявления заболевания, выдается направление в медицинское учреждение для дальнейшего обследования и лечения. Осмотры проводятся для детей бесплатно в рамках программы обязательного медицинского страхования. По итогам осмотров составляется электронный паспорт здоровья ребенка и передается в районную поликлинику.

Теперь непосредственно о мобильных медицинских комплексах. На шасси автомобильного прицепа устанавливаются фургон, оснащенные высокотехнологичным оборудованием. Это и аппараты УЗИ, и кардиографы, и сканеры замера давления, лабораторное оборудование, кабинеты стоматологии

и гинекологии и др. Все комплексы сертифицированы и некоторых регионах России уже работают. Что касается Иркутской области, то три передвижных медицинских комплекса для диспансеризации взрослых и детей в отдаленных районах, а также мобильный центр здоровья закуплены в Иркутской области. Однако данный проект еще не реализован. Планируется, что новое оборудование будет работать на базе Иркутской детской областной больницы, Братской городской больницы № 2, Куйтунской центральной районной больницы. Мобильный центр здоровья предполагается расположить в г. Саянске, но ориентирован он будет на все соседние районы. Каждый из передвижных комплексов имеет четыре отсека, в том числе лабораторный, процедурный кабинет, оснащен современным оборудованием, необходимым для проведения гинекологических, стоматологических, офтальмологических, кардиологических исследований, клинических и биохимических анализов, УЗИ-диагностики. Мобильный центр здоровья дополнительно оснащен аппаратно-программным комплексом для скрининг-оценки состояния здоровья, параметров физического развития, на основании чего пациентам будут выдавать рекомендации по коррекции образа жизни. На приобретение оборудования и обучение персонала затрачено 24 млн. рублей, выделенные в рамках областной госпрограммы модернизации здравоохранения.

По единогласному мнению экспертов, в Иркутской области имеется необходимость создания медицинских мобильных комплексов (ММК). Эксперты связывают это с несколькими причинами:

Во-первых, ограниченное финансирование системы здравоохранения и невозможность приобрести высокотехнологическое оборудование в каждую медицинскую организацию.

Во-вторых, низкая экономическая и социальная обеспеченность жителей сельских районов, где отсутствует работа на предприятиях, в следствие их ликвидации.

В-третьих, отсутствие врачей-специалистов в отдаленных районах. *«Несмотря на то, что многие ЛПУ были укрупнены (по отчетам министерства здравоохранения) современной лабораторной, диагностической и другой медицинской техникой, в реальности поставленная техника или находится в законсервированном состоянии, или не доукомплектована, а в худшем случае вышла из строя по не уточненным техническим причинам. В этой связи потребность в проведении диспансеризации различных групп населения, проведении профосмотров узких специалистов в отдаленных районах Иркутской области является весьма востребованной в плане диагностики хронических заболеваний еще в стадии компенсации или субкомпенсации». «К сожалению, во многих населенных пунктах нашей области до сих пор население не имеет возможности получить квалифицированную специализированную медицинскую помощь, гарантированную им государством, что приводит к увеличению процента смертности и инвалидизации населения...».*

В-четвертых, лоббирование данного проекта на региональном и государственном уровне определенными структурами.

Что касается подобных проектов на территории Российской Федерации и Иркутской области, то в России, по мнению экспертов, широко используются возможности крупных транспортных компаний (железнодорожных, речных, воздушных). Самым ранним вариантом таких мобильных бригад является система санитарной авиации, которая существует на многих территориях, в том числе и в Иркутской области: государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Территориальный центр медицины катастроф Иркутской области». Однако эта система оказывает помощь пациентам только в экстренных ситуациях. Тем не менее, жители отдаленных районов Иркутской области не имеют доступа и к экстренной медицинской помощи. Особому риску подвергаются люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. В сельских и отдаленных районах Иркутской области отмечается высокая распространенность артериальной гипертензии (48,1%), превышающая таковую в большинстве регионов РФ. Для решения проблемы министерство здравоохранения Иркутской области готовит проект развития санитарной авиации. Проект предполагает строительство вертолетных площадок при лечебных учреж-

дениях, закупку вертолета Ми-8 и санитарного самолета Ил-410.

Говоря о влиянии разных проектов в сфере здравоохранения на качество жизни населения, эксперты отмечают необходимость повышения качества здравоохранения в Иркутской области за счет продления проекта «Земский доктор». По данному проекту планируется сократить дефицит медицинских работников в муниципалитетах региона на 300 человек до 2015 г.

Представляется важным отметить основные направления реализации подобных проектов (по мнению экспертов):

1. МНТК «Микрохирургия глаза» (центральный офис) широко использовала корабль, который был оснащен офтальмологическим оборудованием, в том числе для коррекции аномалий рефракции (эксимерный лазер).

2. Единоголосно эксперты отмечают работу поезда «Федор Углов» на территории области.

3. Эксперты отмечают, что в г. Иркутске поликлиника №11 использует передвижной флюорограф для флюорографического исследования студентов.

4. В г. Иркутске областная станция переливания крови широко использует передвижной пункт забора крови.

5. В 2010-2013 гг. клиники ИГМУ делали профилактические выезды в отдаленные районы Республики Бурятия на автомобильном транспорте.

6. В рамках реализации ведомственной целевой программы «Здоровое поколение» на 2011-2013 гг. в 2011 г. было организовано 13 выездов врачей-специалистов государственного учреждения здравоохранения Иркутской государственной областной детской клинической больницы, государственного учреждения здравоохранения «Областная детская туберкулезная больница» в северные и отдаленные сельские районы области для проведения диспансеризации детей-сирот, детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, детей первого года жизни.

7. Организация и реализация в ОГБУЗ Иркутской государственной областной детской клинической больницы мобильной врачебно-консультативной помощи детям в отдаленных районах Иркутской области.

При реализации данного проекта, по мнению экспертов, высокая вероятность возникновения трудностей, характерных для всей системы здравоохранения в целом (дефицит кадров, основные источники финансирования, техническое оснащение и укомплектованность лабораторно-диагностическим оборудованием, и что немаловажно – на базе какой модели автомобиля будет реализован данный проект). Основной проблемой, вероятнее всего, по единоголосному мнению экспертов, будет финансовая сторона данного проекта, поскольку в настоящее время все лечебно-профилактические учреждения Иркутска и Иркутской области испытывают дефицит бюджета, а реализации своих возможностей в других программах (платные услуги, добровольное медицинское страхование) не всегда представляется возможным. Проблема с финансированием возникнет, если комплекс обслуживает не одну территорию, а несколько – это межтерриториальные взаимоотношения системы обязательного медицинского страхования, разница тарифов в разных регионах, большие издержки головной медицинской организации на командировочные, суточные и т.д. *«Специалисты – это особая проблема. Во-первых, повсеместно имеется их дефицит, во-вторых, данные специалисты должны еще и быть мобильными, т.к. существенную часть своей рабочей недели (месяца, года) проводить в пути, в отрыве от семьи, от бытовых удобств и т.д., в-третьих, отсутствие возможности обратиться к более опытным и квалифицированным товарищам, т.к. обычно в состав команды включается один специалист своего профиля, а связь в отдаленных территориях не всегда соответствует высоким современным стандартам. Возникнут проблемы с нормативно-правовой базой – трудности с лицензированием медицинской деятельности, т.к. фактически адрес у ММК отсутствует или соответствует месту его установки и развертывания. Так же, возможны сложности со сбережением оборудования в рабочем состоянии с учетом температурных факторов, которым могут подвергаться транспортные средства...».*

Представитель частного медицинского бизнеса профессор, д-р мед. наук, главный врач частной клиники отмечает, что «немаловажным в реализации данного проекта будет

жесткая конкуренция с уже существующими диагностическими учреждениями и лоббирование собственных интересов на территориальных программах оказания медицинских услуг».

Среди благоприятных факторов для реализации данного проекта, эксперты выделили следующие:

1. Большая территориальная протяженность Иркутской области и соответственно, возможности для ее медицинского освоения. *«Большая территориальная протяженность, отсутствие специализированной медицинской помощи во многих населенных пунктах, а в северных районах отсутствие вообще, убеждает нас в крайней необходимости создания и использования ММК на территории Иркутской области...».*

2. Наличие всех видов транспорта на территории области, что открывает широкие перспективы для их использования.

3. Отсутствие специализированной медицинской помощи во многих населенных пунктах Иркутской области.

4. Активная поддержка такого проекта населением области.

Экспертам также был задан вопрос, касающийся неблагоприятных факторов проекта медицинских мобильных клиник. К неблагоприятным факторам экспертами были отнесены следующие:

1. Трудности финансирования проекта.

2. Недостаток врачей.

3. Большая территория Иркутской области не дает возможности использовать один вид транспорта для работы ММК.

4. Базовые медицинские организации, на территории которых будут работать медицинские мобильные клиники, при финансировании из системы обязательного медицинского страхования будут нести серьезные убытки, так как будет перераспределение денежного ресурса.

Наиболее перспективными направлениями в реализации проекта ММК все эксперты считают:

1. *Отдаленные территории Иркутской области и сельская местность.* Министерством здравоохранения Иркутской области проведен анализ медицинского обеспечения жителей области, выявлено 594 населенных пункта, в которых отсутствуют медицинские организации. В таких населенных пунктах проживает от 4 до 290 человек, всего 47,6 тыс. человек (3,85% жителей области). Удаленность таких населенных пунктов от ближайших медицинских организаций составляет от 2 до 230 км. Из 594-х населенных пунктов 195 расположены в непосредственной близости и в пределах транспортной доступности от медицинских организаций (фельдшерско-акушерских пунктов, участковых больниц и врачебных амбулаторий, центральных районных больниц), в этой связи в них нет первоочередной необходимости в организации домовых хозяйств по оказанию первой помощи (ДХПП). За данными населенными пунктами приказами органов управления здравоохранением муниципалитетов Иркутской области закреплены медицинские работники, обеспечен еженедельный выезд врачебных и фельдшерских бригад из числа работников центральной районной больницы, участковых больниц и врачебных амбулаторий с целью патронажа населения, консультирования, контроля за лечением, диспансерного наблюдения. В 399 населенных пунктах, расположенных на значительном удалении от медицинских организаций, решено организовать ДХПП. Данные факты, напрямую подтверждают необходимость реализации проекта ММК.

2. *Углубленные медицинские осмотры работников, занятых на вредных и опасных производствах.* Важность проведения профосмотров становится особенно актуальной в связи с вступающим в силу новым приказом №302н Минздравсоцразвития России «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

3. *Консультации узких специалистов.*

4. *Использование специализированного оборудования.*

Чтобы конкретизировать направления в реализации данного проекта эксперты считают необходимым проведение серьезных, глубоких маркетинговых и социологических исследований, которые бы позволили оценить спрос на подобные услуги среди населения, определить перспективные направления реализации проекта медицинских мобильных клиник.

По мнению экспертов, внедрение и реализация проекта ММК будет способствовать числу впервые выявленных заболеваний, но все же для этого нужно не однократное общение с больным, а иногда и наблюдение в течение какого-то времени, получение результатов ряда исследований. Представитель администрации университета, проф., д-р мед. наук, конкретизируя ответ на этот вопрос, отмечает: «Зачастую выявляемость новых заболеваний, снижение общей заболеваемости населения не всегда напрямую зависит от реализации того или иного проекта. В действительности для снижения заболеваемости среди населения Иркутской области необходимы системные реформы, позволяющие решать проблемы не в отдельном взятом регионе или с определенной патологией, а осуществление многоуровневого, планомерного решения имеющихся проблем в системе здравоохранения, а не вычленение из общей структуры оказания медицинской помощи, на различных ее уровнях, отдельно взятого фрагмента». Кроме того, эксперты отмечают, что значительно возрастет количество впервые установленных диагнозов, так как «к сожалению, во многих населенных пунктах нашей области до сих пор население не имеет возможности получить квалифицированную специализированную медицинскую помощь, гарантированную им государством, что приводит к увеличению процента смертности и инвалидизации населения».

Что касается финансовой стороны проекта, то все без исключения эксперты, при реализации данного проекта реко-

мандуют делать акцент на методах государственно-частного партнерства. При этом не исключают возможность участия данной формы оказания услуг в территориальных программах обязательного медицинского страхования, добровольного медицинского страхования, и платных услуг.

Таким образом, анализ результатов социологического исследования позволил сформулировать следующее:

1. Иркутская область испытывает необходимость в создании медицинских мобильных комплексов, для этого есть целый ряд благоприятных факторов.

2. Основной проблемой в создании медицинских мобильных комплексов будет являться финансовая сторона вопроса, а также несовершенство нормативно-правовой базы. Кроме того, серьезная трудность может возникнуть при подборе квалифицированных кадров.

3. Наиболее перспективными направлениями в работе ММК на территории Иркутской области будут являться отдаленные территории и сельская местность.

4. Наиболее перспективным источником финансирования при реализации проекта ММК будет являться метод государственно-частного партнерства, что подтверждается мнениями экспертов в полной мере.

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, осуществлял написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон Иркутской области от 17.12.2008 г. № 106-оз «О социальной поддержке отдельных групп населения в оказании медико-социальной помощи в Иркутской области».

2. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

3. Половиткина А.В. Мобильные медицинские комплексы: отечественная и зарубежная практика использования // Альманах сестринского дела. – 2014. – №2. – С.27-36.

4. Социальная работа в здравоохранении: Учебник для студентов вузов / Под ред. Л.М. Мухарямовой, И.Б. Кузнецовой-Моренко. – Казань, 2011. – 372 с.

REFERENCES

1. The law of the Irkutsk region of December 17, 2008 №106-oz "About social support of separate groups of the population in rendering the medico-social help in the Irkutsk region" (in Russian)

2. Federal Law of the Russian Federation of November 21, 2011 №323-FZ "On the basis of the health of citizens in the Russian Federation". (in Russian)

3. Polovitkina A. V. Mobile medical complexes: domestic and foreign practice use // Al'manah sestrinskogo dela. – 2014. – №2. – P.27-36. (in Russian)

4. Social work in the health care: Textbook for students of higher education institutions / Ed. L.M. Mukharyamova, I.B. Kuznetsova-Morenko's. – Kazan, 2011. – 372 p. (in Russian)

Информация об авторе:

Половиткина Алена Владимировна – магистрант Байкальского государственного университета экономики и права, 664007, г. Иркутск, ул. Поленова, д. 27, оф. 1, e-mail: palyona@yandex.ru.

Information About of the Author:

Polovitkina Alyona V. – candidate for a Masters degree Baikal State University of Economic and Law, 664007, Russia, Irkutsk, Polenova street, 27, of. 1, e-mail: palyona@yandex.ru.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ЛАПШИН А.П., ИГНАТЬЕВА Л.П. – 2014
УДК 614.777: 628.1 (571.12)

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ГОРОДА ТЮМЕНИ

Александр Павлович Лапшин, Лариса Павловна Игнатьева

(Иркутский 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. Особенности формирования качества воды поверхностных и подземных вод Уральского региона и системы хозяйственно-питьевого водоснабжения населения, в частности, г. Тюмени, не обеспечивают поступление потребителям доброкачественной питьевой воды. Питьевая вода содержит в своём составе вредные вещества с выраженными токсическими свойствами, сохраняя в местах потребления качественный состав, характерный для поверхностных и подземных вод.

Ключевые слова: питьевая вода, водоснабжение, водоисточники.

FEATURES OF A CHEMICAL COMPOSITION OF DRINKING WATER OF TYUMEN

A.P. Lapshin, L.P. Ignatyeva

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Features of formation of quality of water of surface and underground water of the Ural region and system of economic and drinking water supply of the population of Tyumen, in particular, don't provide receipt to consumers of good-quality drinking water. Drinking water contains in the structure harmful substances with the expressed toxic properties. Drinking water in places of consumption keeps qualitative structure, characteristic for surface and underground water.

Key words: drinking water, water supply, water sources.

Проблема загрязнения источников централизованно-водоснабжения и обеспечения населения качественной питьевой водой на данный момент является одной из наиболее сложных проблем современной гигиены и медицины, поскольку в большинстве случаев поверхностные источники водоснабжения являются одновременно и приемниками сточных вод. В целях реализации государственной политики в области водоснабжения в нашей стране разработана программа «Чистая вода». Однако, несмотря на то, что Россия располагает значительными ресурсами питьевой воды, положение в этой сфере по-прежнему вызывает серьёзное беспокойство, так как многие источники питьевого водоснабжения испытывают значительное антропогенное воздействие и оцениваются как «загрязнённые», например, реки Волга, Дон, Кубань, реки Урала и др. [1,2,7].

Население многих территорий вынуждено употреблять питьевую воду, не соответствующую нормативным требованиям. Основные причины гигиенической безопасности водопользования населения России обусловлены широким спектром причин и связаны, помимо загрязнения водоисточников, с низкой санитарной надёжностью систем водоподготовки и водоснабжения, недостаточной водообильностью или дефицитом воды [6].

Формирование качества питьевой воды, подаваемой населению, на отдельных территориях, по многочисленным публикациям, указывает на региональные особенности водоисточников и систем централизованного водоснабжения. Так, например, железо является природным компонентом подземных вод Тульской области. На большинстве территорий региона зарегистрированы высокие концентрации железа в питьевой воде (от 0,32 до 2,38 мг/л), в наиболее неблагоприятном положении находятся северо-восточные районы области. В г. Туле, г. Донском, а также в Богородицком, Кимовском, Ленинском, Узловском районах отмечено превышение ПДК более чем в 3 раза, что предопределено не только природными условиями, но и неудовлетворительным состоянием систем водоснабжения. По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Тульской области» выявлен неуклонный рост количества неудовлетворительных проб питьевой воды в разводящей сети по санитарно-химическим показателям за период 2007-2010 гг. Региональным информационным фондом СГМ выделены приоритетные загрязняющие вещества, обнаруживаемые в питьевой воде, к которым относятся соли железа, нитраты, стронций и марганец. При этом содержа-

ние химических веществ в питьевой воде в некоторых районах области превышает суммарный индекс опасности [4].

Другим примером природного состава подземных вод являются центральная и западная зоны Республики Марий Эл, для которых характерны выраженные колебания содержания водородных ионов (рН 4,5 – 9,5). Такие колебания наблюдаются по сезонам года, а также в динамике по годам, что, вероятно, связано с наличием гидравлической связи эксплуатируемых вод с поверхностными водами, которые формируются в болотистой местности. На территории данной зоны имеются населённые пункты, которые эксплуатируют водоносные горизонты, характеризующиеся значительной минерализацией и высоким содержанием сульфатов. Наиболее значимым по количеству водных запасов и высоким показателями качества воды республики является Йошкар-Олинское месторождение, подземные воды которого характеризуются хорошими органолептическими свойствами, невысокой минерализацией, низким содержанием сульфатов, хлоридов, кальция, фтора и цинка. Их качество позволяет подавать потребителям питьевую воду, не подвергнутую никаким способам очистки. Однако общее количество населения, употребляющего недоброкачественную воду, по республике составляет около 60 тыс. человек. Основными причинами ухудшения качества питьевой воды в регионе являются факторы природного характера, связанные с гидрологическими особенностями подземных вод, отсутствие или ненадлежащее состояние зон санитарной охраны, негативная обстановка с тампонажем и консервацией действующих скважин, нестабильная подача воды потребителям [5].

Особенностью Уральского региона является отличный состав почвенных и горных пород, обуславливающих формирование вод с характерными органолептическими и химическими показателями [3].

Таким образом, цель исследовательской работы заключается в гигиенической оценке качества питьевой воды, предоставляемой населению г. Тюмени.

Материалы и методы

На первом этапе работы проведён анализ 385 протоколов лабораторно-инструментальных исследований воды, выполненных на базе аккредитованного испытательного лабораторного центра ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Тюменской области» за 2013 год. Пробы, отобранные

в рамках социально-гигиенического мониторинга и производственного контроля, были разделены на три группы. В первую вошли исследования воды из источников централизованной системы хозяйственно-питьевого водоснабжения: реки Туры и артезианских скважин Велижанского месторождения. Питьевая вода из резервуаров чистой воды Метелёвского и Велижанского водозаборов была отнесена ко второй группе. В третью группу включили 241 пробу питьевой воды в точках водоразбора (водопроводные краны, водоразборные колонки), взятые по 69 адресам.

Для санитарно-химической оценки воды системы хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Тюмени использовался комплекс органолептических (запах, привкус, цветность, мутность, окраска, плавающие примеси), обобщённых (минерализация, pH, жёсткость, хлориды, сульфаты, окисляемость перманганатная, химическое потребление кислорода (ХПК), пятисуточное биохимическое потребление кислорода (БПК5)) показателей и содержание некоторых химических веществ, таких как железо, марганец, кремний, аммиак, медь, цинк, нефтепродукты, полифосфаты, ПАВ, растворённый кислород.

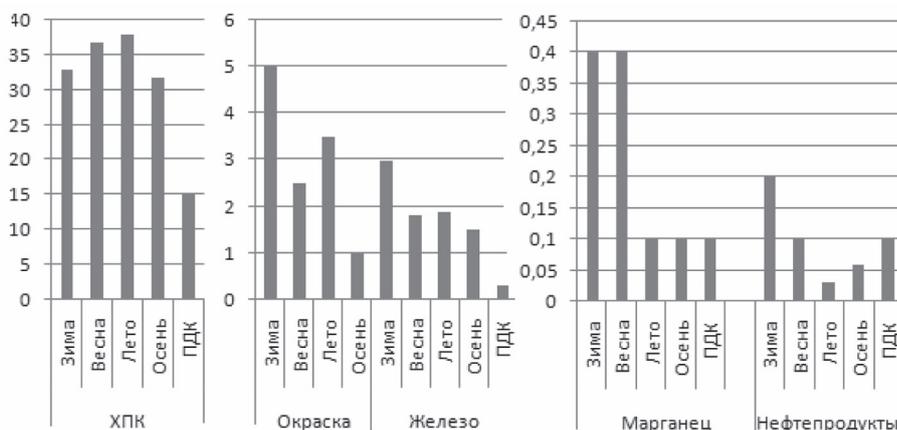
Для оценки показателей, характеризующих совокупность и распределение по сезонам года, вычислялась медиана.

Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с утверждёнными нормативно-правовыми документами. Для оценки качества воды источников хозяйственно-питьевого водоснабжения использовались ГОСТ 2761-84 «Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора» и СанПиН 2.1.5980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод». Анализ результатов лабораторно-инструментальных исследований питьевой воды в резервуарах чистой воды и местах водоразбора (водопроводные краны, водоразборные колонки) проводился на основании СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества».

Результаты и обсуждение

Хозяйственно-питьевое водоснабжение населения г. Тюмени в настоящее время осуществляется из двух водоисточников: реки Туры (Метелёвский водозабор) и Велижанского месторождения подземных вод (Велижанский водозабор). Сезонные колебания приоритетных показателей качества речной воды в сравнении с гигиеническими нормативами представлены на рисунке 1.

Река Тура является основным водоисточником г. Тюмени, на неё приходится около 70% питьевой воды, поставляемой в город. Вода реки мягкая с показателем жёсткости 3,36 мг-экв/л, характеризуется нейтральной реакцией pH-7,4, средней минерализацией, равной 181,3-311,0 мг/л с небольшим содержанием хлоридов, сульфатов – 32,1-34,8 мг/л и высоким содержанием железа на протяжении всего года, максимум которого регистрировался в зимний период – 3,0 мг/л, что превышало ПДК в 10 раз, а в осенний период обнаружи-



* ПДК – предельно-допустимая концентрация.

Рис. 1. Сезонные колебания приоритетных показателей качества речной воды в сравнении с гигиеническими нормативами, мг/л.

валось до 5ПДК, что соответствовало годовому минимуму. Содержание марганца в зимние и весенние месяцы в среднем составляло 0,4 мг/л (4ПДК), летом и осенью его уровень снижался до величины ПДК. Внутригодовая динамика минерального состава воды характеризуется максимальной минерализацией в весенне-зимний период, равной 294-311 мг/л, и минимальной в летний период – 181,3 мг/л за счёт разбавления талыми и ливневыми водами. Органолептические показатели речной воды характеризуются средними уровнями цветности 58,3° и мутности 25,8 мг/л, отсутствием посторонних запахов и плавающих примесей. При этом, среднее значение окраски воды на протяжении года составляло 3,16, минимальные значения – 1,0 пришлось на осень, а максимальные – 5,0 регистрировались зимой. Таким образом, в контрольном створе водозабора не соблюдаются гигиенические требования к свойствам воды водоёмов первой категории водопользования, т.к. согласно СанПиН 2.1.5980-00 «Гигиенические требования к охране поверхностных вод» наличие окраски воды для данной категории водоёмов не допускается. Косвенными показателями, подтверждающими органическое загрязнение воды, являются перманганатная окисляемость и ХПК. Химическое потребление кислорода за весь отчётный период более чем в два раза превышало гигиенический норматив (15 мг O₂/л), среднее значение составило – 35,4 мг O₂/л, с максимумом летом (38 мг O₂/л) и минимумом зимой (31,8 мг O₂/л). По показателям перманганатной окисляемости, согласно ГОСТ 2761-84 «Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила вы-

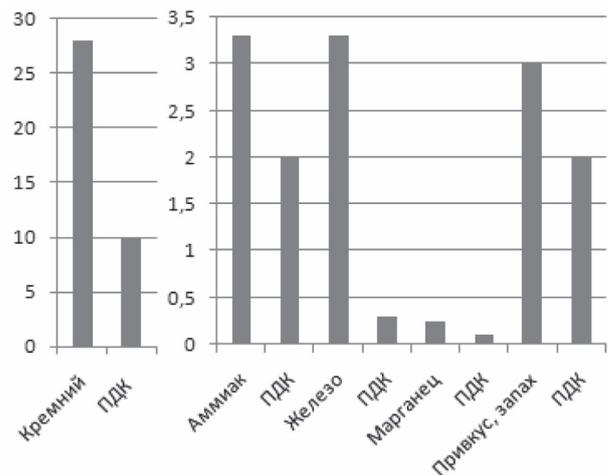


Рис. 2. Среднегодовые значения показателей качества подземных вод Велижанского водозабора, мг/л.

бора», речная вода была отнесена к 3 классу водоисточников, среднее значение составило 16,5 мг/л с минимумом в ноябре (12,5 мг/л) и максимумом в июне (24,0 мг/л).

Выявлено загрязнение водоисточника в процессе хозяйственной деятельности человека, например, содержание нефтепродуктов зимой и весной было значительным и составляло в среднем 0,2-0,1 мг/л с максимумом 0,6 мг/л в феврале. В остальные сезоны превышения ПДК не регистрировалось, однако среднегодовое содержание нефтепродуктов составило 0,114 мг/л, что соответствовало 1,14 ПДК. Содержание прочих химических веществ, таких как кремний, аммиак, медь, цинк, ПАВ, полифосфаты за отчётный период не превышало гигиенических нормативов.

На рисунке 2 представлено сравнение среднегодовых значений ряда показателей подземных вод Велижанского водозабора с гигиеническими нормативами.

Анализ качества воды арте-

зианских скважин Велижанского водозабора показал, что данное месторождение подземных вод имеет большую степень санитарной надёжности, т.к. сохраняет стабильный минеральный состав и не подвергается антропогенному воздействию. Артезианская вода имеет нейтральную среду pH – 6,8, средний уровень минерализации составил 329,5 мг/л, жёсткости – 5,2 мг-экв/л, незначительную величину перманганатной окисляемости – 4,6 мг O₂/л, и невысокий уровень хлоридов и сульфатов, составивший в среднем 5,0-5,9 мг/л. Содержание неорганических веществ отражает региональную особенность подземных вод: железо – 3,3 мг/л (11 ПДК), марганец – 0,25 мг/л (2,5 ПДК), кремний – 28,1 (2,8 ПДК), аммиак – 3,3 мг/л (1,65 ПДК) и обуславливает неблагоприятные органолептические свойства воды: запах и привкус по 3 балла, цветность – 25° и мутность – 2,2 мг/л.

По комплексу органолептических и химических показателей, в соответствии с ГОСТ 2761-84 «Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора», вода Метелёвского и Велижанского водозабора как источник водоснабжения была отнесена к 3 классу.

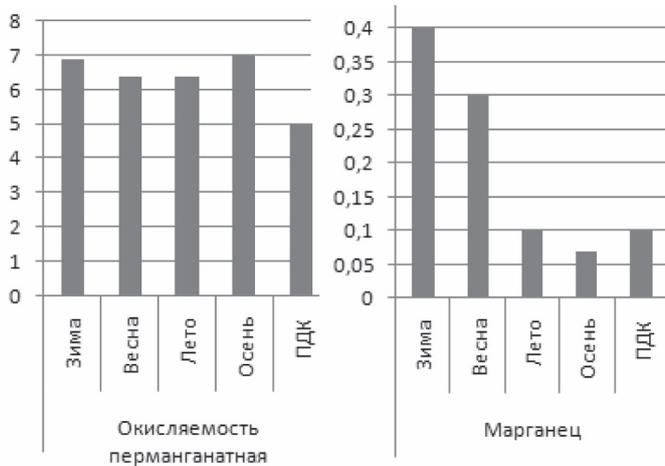


Рис. 3. Уровни содержания загрязняющих веществ в резервуарах чистой воды Метелёвского водозабора, мг/л.

На рисунках 3 и 4 представлены сезонные колебания тех показателей, содержание которых в резервуарах чистой воды не соответствует требованиям санитарных правил.

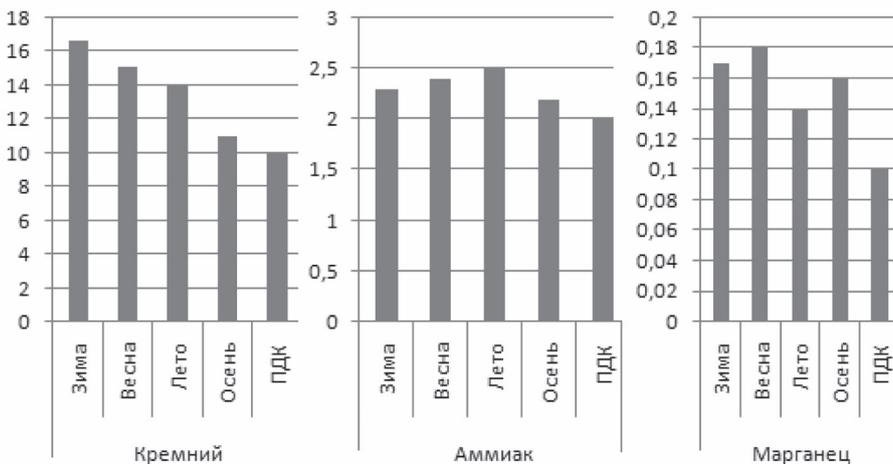


Рис. 4. Уровни содержания загрязняющих веществ в резервуарах чистой воды Велижанского водозабора, мг/л.

Результаты оценки качественного состава питьевой воды, подаваемой в распределительную сеть города, выявили несостоятельность существующих систем водоподготовки по доведению качества исходной воды до требований питьевой. Общим для Метелёвского и Велижанского водозабора явилось высокое содержание марганца – 2,4 ПДК и 1,6 ПДК соответственно. В резервуарах Метелёвского водозабора прослеживается «сезонность» содержания марганца

с превышением в зимне-весенний период до 0,4-0,3 мг/л, в остальные месяцы его уровни не превышали ПДК. Кроме того, зарегистрирован высокий уровень перманганатной окисляемости – 6,4-7 мг/л.

Качество воды из резервуаров Велижанского водозабора характеризовалось высоким содержанием кремния – 16,7-11 мг/л и аммиака 2,2-2,5 мг/л, что также характерно и для воды подземного водоисточника.

Таким образом, существующие на водозаборах системы водоподготовки обеспечивают эффективную очистку исходной воды только от железа, степень удаления которого составила 90-92%, нефтепродуктов и придание питьевой воде благоприятных органолептических свойств. По другим показателям эффективность очистки варьирует от 59% по перманганатной окисляемости, до 30-50% по кремнию и аммиаку. Степень извлечения марганца различна, так на Велижанском водозаборе она составила около 36%, а на Метелёвском – 0%. Жёсткость артезианской воды осталась на прежнем уровне 5,2 мг-экв/л, в то время как на Метелёвском водозаборе несомненно снизилась и составила 2,8 мг-экв/л, что вероятно не отражает и среднегодовое значение для р.Туры, т.к. по данному показателю речная вода исследовалась только в течение четырёх месяцев, в январе и марте – мае 2013 года.

Централизованное питьевое водоснабжение сопровождается изменением качественного состава воды вследствие нарушения режима и условий эксплуатации водопроводов, в результате чего отмечается вторичное загрязнение воды в разводящих сетях [8]. Так, при транспортировке воды по разводящей сети города обнаружены свойства, способные ограничить или вовсе исключить её употребление. Из 69 точек контроля только в 10 случаях вода полностью соответствовала гигиеническим требованиям. Органолептические свойства ухудшились, в сравнении с поставляемой в водопроводную сеть водой, в 54% случаев – по цветности и в 64% – по мутности, а в 23 точках питьевая вода приобрела неблагоприятные органолептические свойства, максимальные значения которых составили для запаха и привкуса по 3 балла, цветности – 40°, мутности – 17,4 мг/л. Данная ситуация, вероятно, в значительной мере связана и со значительным ростом содержания железа в поставляемой потребителям воде, длительный контакт с внутренней поверхностью водопроводных труб привёл к 2-6-ти кратному превышению ПДК в 36 точках.

Характеризуя качество питьевой воды, установлены высокие уровни содержания кремния, аммиака и перманганатной окисляемости, имеющие значительные колебания по различным районам города: кремний – 1,3-13,8 мг/л, аммиак – 0,42-3 мг/л, окисляемость перманганатная – 1,6-7,6 мг/л. Данные различия, вероятно, отображают неравномерный характер распределения в водопроводной сети города питьевой воды, получаемой из поверхностного и подземного источников. К данной группе показателей можно отнести и жёсткость (0,1-5,6 мг-экв/л), практически полное отсутствие солей жёсткости в некоторых пробах, по всей видимости связано с использованием локальных систем доочистки воды. Наиболее часто встречающимся веществом для всех районов города оказался марганец, содержание которого не соответствовало ПДК в 67% проб.

Таким образом, результаты оценки качества питьевой воды подтвердили актуальность обеспечения населения г. Тюмени доброкачественной водой, так как значительное число жителей употребляет воду, по многим показателям, не отвечающую питьевой.

Оценивая полученные результаты исследования, необходимо отметить малую эффективность водоподготовки, которая обуславливает сохранение в питьевой воде специфических компонентов, характерных для поверхностного и

подземного водоисточников, а транспортировка по разводящей сети вызывает значительное вторичное загрязнение, зачастую придающее неблагоприятные органолептические свойства питьевой воде. Так для питьевой воды, получаемой из Велижанского месторождения, характерно высокое содержание кремния и аммиака, а для водозабора из р.Туры – значительный уровень перманганатной окисляемости и несколько меньшее значение жёсткости.

Учитывая высокую физиологическую значимость и накопленный опыт о связи некоторых неинфекционных заболеваний с качеством питьевой воды [7,8,9], в целях установления различий в уровне заболеваемости и величине популяционного риска необходимо выделить районы города с различными по неблагоприятности условиями водопользования. Для решения этой задачи следует разделить показатели качества питьевой воды на две группы. Первая группа (органолептические показатели, железо) отражает гигиеническое состояние водопроводной сети города. Окисляемость, жёсткость, содержание кремния и аммиака включены во вторую группу, так как в большинстве водоразборных точек прослеживается наличие характерных компонентов, обусловленных видом источника и отображающих качество исходной воды. Общим для водозаборов явилось высокое содержание марганца. Однако, выраженная сезонность его содержания в

реке, после более детального изучения, возможно, позволит также включить его во вторую группу.

Следует отметить, что результаты, полученные в данной работе, могут служить основанием для разработки более эффективных схем водоподготовки на водозаборах города. Последующее ранжирование территории Тюмени по качеству подаваемой населению питьевой воды, величине риска и уровню здоровья населения позволит разработать комплекс профилактических мероприятий и приоритетных управленческих решений в деятельности службы государственного санитарно-эпидемиологического надзора и администрации города с целью регулирования факторов риска для населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борзунова Е.А., Кузьмин С.В., Акрамов Р.Л., Киямова Е.Л. Оценка влияния качества питьевой воды на здоровье населения // Гигиена и санитария. – 2007. – №3. – С.32-34.
2. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области // Гигиена и санитария. – 2013. – № 3. – С.36-38.
3. Лутай Т.Ф. Химический состав питьевой воды и здоровье населения // Гигиена и санитария. – 1992. – №1. – С.13-15.
4. Новиков Ю.В., Исаров С.И., Плитман С.И. Роль жёстких вод в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний // Гигиена и санитария. – 1980. – №8. – С.69-70.
5. Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка обеспечения питьевой водой населения Российской Федерации и меры по её улучшению // Гигиена и санитария. – 2009. – №2. – С.4-13.

6. Онищенко Г.Г. О состоянии и мерах по обеспечению безопасности хозяйственно-питьевого водоснабжения населения Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2010. – №3. – С.4-7.
7. Секунда А.А. Токсиколого-гигиеническая характеристика условий водопользования и оценка степени риска: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 30 с.
8. Тафеева Е.А., Иванов А.В., Вавашкин К.В. Мониторинг качества питьевых подземных вод на территории Республики Марий Эл // Гигиена и санитария. – 2013. – №3. – С.30-32.
9. Тулакин А.В., Сайфутдинов М.М., Горшкова Е.Ф., Рословский А.П. Региональные проблемы обеспечения гигиенической надёжности питьевого водопользования // Гигиена и санитария. – 2007. – №1. – С.27-30.

REFERENCES

1. Borzunova Ye.A., Kuzmin S.V., Akramov R. L., Kiyamova Ye.L. Evaluation of the effect of drinking water quality on the populations health // Gigena i sanitaria. – 2007. – №3. – P.32-34. (in Russian)
2. Grigoriev Yu.I., Lyapina N.V. Assessment of risk of contamination of drinking water for the health of children in Tula region. // Gigena i sanitaria. – 2013. – №3. – P.36-38. (in Russian)
3. Lutay T.F. Chemical composition of drinking water and health of the population // Gigena i sanitaria. – 1992. – №1. – P.13-15. (in Russian)
4. Novikov Yu.V., Isarov S. I., Plitman S. I. Influence of hard water on prevention of cardiovascular diseases // Gigena i sanitaria. – 1980. – №8. – P.69-70. (in Russian)
5. Onishchenko G.G. Hygienic evaluation of the provision of the population of the Russian Federation with drinking water and

- measures for its improvements // Gigena i sanitaria. – 2009. – №2. – P.4-13. (in Russian)
6. Onishchenko G.G. The status and measures to secure safe household water supply in the Russian Federation // Gigena i sanitaria. – 2010. – №3. – P.4-7. (in Russian)
7. Secunda A.A. Toxicological and hygienic characteristic of conditions of water use and assessment of degree of risk: Thesis PhD. – Irkutsk, 2007 – 30 p. (in Russian)
8. Tafeeva E.A., Ivanov A.V., Vavashkin K.V. Monitoring of quality of exploited groundwaters on the territory of the Republic of Mari El // Gigena i sanitaria. – 2013. – №3. – P.30-32. (in Russian)
9. Tulakin A.V., Saifutdinov M. M., Gorshkova Ye.F., Roslovsky A.P. Regional problems in the provision of hygienic reliability of drinking water consumption // Gigena i sanitaria. – 2007. – №1. – P.27-30. (in Russian)

Информация об авторах:

Лапшин Александр Павлович – аспирант, кафедры коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, e-mail: lapshin.89@mail.ru; Игнатьева Лариса Павловна – д.б.н., проф., заведующий кафедрой коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, 664003, г.Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет.

Information About of the Authors:

Lapshin Alexander Pavlovich – the graduate student, chair of municipal hygiene and hygiene of children and teenagers, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., 1, Irkutsk State Medical University, e-mail: lapshin.89@mail.ru; Ignatyeva Larisa Pavlovna – PhD, DSc, professor, head of Department of municipal hygiene and hygiene of children and teenagers, Krasnogo Vosstaniya St., 1, Irkutsk, Russia, 664003.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕГИОНАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Татьяна Анатольевна Спасич, Елизавета Петровна Лемешевская, Инна Юрьевна Тармаева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская)

Резюме. Показана возможность использования коровьего молока, произведенного на территории Усть-Ордынского Бурятского округа, как фортифицированного продукта для питания детей с глютеновой энтеропатией. В сравнении с молоком комбината детского питания и детской молочной кухни г. Иркутска в нем повышено содержание: Ca – 542 (488-596) мкг/г, Cr – 0,04 (0,034; 0,0046) мкг/г, Fe – 0,26 (0,183; 0,337) мкг/г, Mn – 0,04 (0,034; 0,046) мкг/г. При использовании суточной нормы молока в питании покрывается 58-63% потребности в кальции, что не много меньше в сравнении с потреблением фортифицированного молока.

Ключевые слова: фортифицированные продукты, глютеновая энтеропатия, кальций.

HYGIENIC ASSESSMENT OF REGIONAL DIFFERENCES IN MACRO- AND MICROELEMENT COMPOSITION OF COWS MILK

T.A. Spasich, E.P. Lemeshevskaya, I.Y. Tarmaeva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The study shows that it is possible to use cow's milk from Ust-Orda National District of Irkutsk region as fortified food for children with gluten enteropathy. The level of Ca – 542 (488; 596) mkg/g, Cr – 0,04 (0,034; 0,0046) mkg/g, Fe – 0,26 mkg/g (0,183; 0,337), Mn – 0,04 (0,034; 0,046) mkg/g is higher with respect to the milk of the complex of baby food and children's dairy kitchen. Moreover, with the milk children obtain 58-63% of their daily dose of calcium, which isn't much less than the 66-71% of fortified milk.

Key words: Fortified products, gluten enteropathy, calcium, trace elements.

Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации декларирует увеличение доли продуктов питания, произведенных на собственной территории для внутреннего потребления. Особенно это касается обогащенных продуктов. Хотя количество предприятий пищевой промышленности в Иркутской области, выпускающих фортифицированные продукты, увеличилось с 9 в 2005 г. до 21 в 2012-2014 гг., объем вырабатываемой продукции, составивший 10,6 т в 2013 г., против 14,5 т в 2014 г. увеличился, но это меньше, чем в среднем по России (по данным Федеральной службы государственной статистики).

Доля фортифицированных продуктов, в соответствии с доктриной «Основ политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2025 г.» должна составлять не менее 14% валового объема продукции. Фортификация продуктов питания в настоящее время предусматривает обогащения избранными микронутриентами (витамином В, С, йодом, кальцием). В большинстве случаев обогащаются хлебобулочные изделия, но эти продукты должны быть полностью исключены из диеты детей с глютеновой энтеропатией (ГЭ). Поэтому поиск оптимальных продуктов питания для детей с ГЭ актуален для Иркутской области.

ГЭ – генетически детерминированное, полисиндромное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью запасных белков (проламинов и глютелинов) злаковых (пшеницы, ржи, ячменя и отдельных сортов овса), объединенных термином – глютен. Токсичные фракции этих спирторастворимых белков приводят к развитию неспецифических повреждений слизистой оболочки тонкой кишки [7]. Результатом повреждений слизистой кишки является субатрофия и синдром мальабсорбции, с нарушением всасывания нутриентов и развитие множественных симптомов их недостаточности [2]. Удаление из рациона продуктов, содержащих глютен, позволяет продемонстрировать эффект этиотропного лечения – восстановление слизистой оболочки тонкой кишки и выздоровление.

Продуктовый набор для лиц с ГЭ, ограничен и отличается от здоровых людей снижением разнообразия. В Иркутской области отсутствует производства безглютеновых хлебобулочных изделий. Кроме того, глютен нашел широкое применение в обогащении готовых сухих завтраков, которые так любят дети, в йогуртах длительного хранения, в колбасах и сосисках, полуфабрикатах, в сырах, крабовом мясе, искусственной рыбной икре, плавленых сырах, рыбных консервах,

шоколаде и шоколадных конфетах, жевательной резинке. Дети с ГЭ должны от них отказаться [2].

Элиминация из питания глютенсодержащих продуктов ограничивает рацион питания детей и влечет за собой многокомпонентную нутриентную недостаточность. В этой связи продукты питания для детей с ГЭ должны быть обогащенными.

Цель исследования: оценить различия макро- и микроэлементного состава коровьего молока Усть-Ордынского Бурятского округа в сравнении с молоком «Комбината детского питания» (КДП) и детской молочной кухни (ДМК) г. Иркутска для возможности оптимизации диететики детей с ГЭ.

Материалы и методы

Пробы молока по 50 мл каждая в количестве 32 образцов были собраны в частных домохозяйствах и фермах 4 районов (Аларский, Баяндаевский, Боханский, Осинский) Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО). Экспедиционные поездки проведены сотрудниками Института геохимии СО РАН.

Пробы молока Детской молочной кухни (ДМК) г. Иркутска в количестве 5 образцов куплены на раздаточных пунктах. Элементный состав молока Комбината детского питания (КДП) заимствован из работы Н.А. Цыренжаповой [5].

Все образцы молока подвергались пробоподготовке согласно требованиям Международного Агентства по Атомной Энергии (МАГАТЭ) и методических указаний 4.1.1482-03 и 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой».

Для определения содержания химических элементов использовались приборы атомно-эмиссионного (Optima 2000DV, PerkinElmer Corp.) и масс-спектрального (ELAN 9000, PerkinElmer Corp.) анализов с индуктивно связанной плазмой.

Токсичные и потенциально-токсичные элементы определены в Институте геохимии СО РАН. Эссенциальные и условно-эссенциальные элементы определялись в лаборатории АНО «Центра биотической медицины» г. Москва.

Данные представлялись в виде медиан и интерквартильных интервалов к ним, а также в виде относительных вели-

чин. Статистическая оценка различий, полученных в группах, осуществлялась с использованием непараметрических критериев в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Территория Иркутской области контрастна по геохимическим характеристикам. Районы, отнесенные к естественным ландшафтам Предбайкальской впадины с дерново-карбонатными оподзоленными почвами, содержат повышенные количества Ca, Si, Sn. Подземные воды этих территорий отличаются высоким содержанием Ca, Co, Cr, Cu, Mg, Fe, Zn [1,3,6]. Можно предполагать, что продукты, произведенные на этих территориях, будут отличаться повышенной пищевой ценностью.

Молоко – продукт, относящийся к социально-значимыми товарам массового потребления, с высокой пищевой и биологической ценностью, является природным и сбалансированным источником многих эссенциальных нутриентов (качественного белка, кальция и фосфора, арахидоновой кислоты, витаминов группы В).

Сравнительные различия элементного состава коровьего молока Усть-Орды и г. Иркутска, мкг/г

Элемент	Иркутск КДП (n=5)	Иркутск ДМК (n=5)	Усть-Орда (n=32)	P-1 1-3	P-2 1-2
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)		
As (ПДК-0,05)	-	0,0003 (0,00021;0,00039)	0,0012 (0,00107;0,00133)	-	0,0001
Ca	542 (488;596)	902 (812;992)	1110 (1004;1216)	0,044	0,452
Cr	0,04 (0,034; 0,0046)	0,0071 (0,00689; 0,0073)	0,08 (0,067; 0,093)	0,0001	0,035
Fe	0,26 (0,183;0,337)	0,36 (0,329;0,391)	0,75 (0,63; 0,87)	0,0001	0,213
I	0,05 (0,042;0,058)	0,12 (0,106; 0,134)	0,12 (0,106; 0,134)	0,06	1
Mg	142 (128; 156)	115 (104; 126)	180 (167;193)	0,196	0,061
Mn	0,04 (0,034; 0,046)	0,06 (0,056; 0,064)	0,16 (0,141;0,179)	0,0001	0,047
Pb ПДК-0,1	-	0,004 (0,0031 ; 0,0049)	0,05 (0,049; 0,0051)	-	0,00001
Se	0,04 (0,034;0,046)	0,05 (0,043;0,057)	0,008 (0,0069;0,0091)	0,0001	0,0001
Si	1,2 (0,9; 1,5)	27,38 (25,64; 30,12)	28,85 (26,2; 31,5)	0,0001	0,83
Sn ПДК-100	-	0,002 (0,0015; 0,0025)	0,011 (0,0102; 0,018)	-	0,0001

Результаты наших исследований показали, что все тестированное молоко коров по химическим показателям в целом соответствует нормам. Различия элементного состава молока п. Усть-Орды и г. Иркутска из 25 элементов касалось 9 (табл. 1).

Сравнительное возможное содержание кальция в суточном рационе детей 1-3 и 4-10 лет за счет молока различных производителей

Наименование производителя	Содержание Ca, мг/100 мл	Содержание Ca, 475мл молока (для детей 1-3 лет)	Удовлетворение суточной потребности в % (для детей 1-3 лет)	Содержание Ca в 550 мл молока (для детей 4-10 лет)	Удовлетворение суточной потребности в % (для детей 4-10 лет)
КПД г. Иркутска	54,2	257,4	32,7	298,1	29,8
ДМК г. Иркутска	77,1	333,2	41,65	424,0	42,4
Усть-Орда	106,3	504,9	63,1	584,6	58,4
Молоко Байкальское, обогащенное «Янта»	120	570	71,25	660	66

Коровье молоко является основным источником кальция для человека [4]. В молоке из Усть-Орды кальция в 2 раза больше ($p=0,044$), чем в молоке КДП, обеспечивающего все дошкольные образовательные организации и школы г. Иркутска. В сравнении с молоком детской молочной кухни 902 (812; 992) мкг/г статистически значимых различий нет ($p=0,452$), но кальция в нем меньше, чем в молоке из Усть-Орды 1110 (1004; 1216) мкг/г.

Молоко из Усть-Орды статистически значимо отличается более высоким содержанием эссенциальных микроэлементов: хрома – 0,08 (0,067; 0,093), железа – 0,75 (0,63; 0,87), марганца – 0,16 (0,141;0,179), тенденцией к большему содержанию йода – 0,12 (0,106; 0,134) и магния – 180 (167;193). Вместе с тем в молоке из Усть-Орды повышены концентрации условно-эссенциального мышьяка – 0,0012 (0,00107; 0,00133), кремния – 28,85 (26,2; 31,5), потенциально токсичного олова – 0,011 (0,0102; 0,018) и токсичного свинца – 0,05 (0,049;

0,0051). Концентрации в молоке свинца и мышьяка в 2 раза меньше, чем предельно допустимые концентрации (ПДК), а олова многократно, поэтому безопасны.

Более высокое содержание Fe и Mn может быть полезным для детей с анемиями и латентным дефицитом железа.

Исследование, проведенное нами по элементному составу волос детей с ГЭ, показало значительный дефицит у них марганца.

Дефицит марганца – одно из распространенных отклонений в биоэлементном обмене современного человека, связанное с повышенными психоэмоциональными нагрузками. Марганец участвует в синтезе и обмене нейромедиаторов за счет этого и обеспечивает основные нейробиохимические процессы в центральной нервной системе [4]. Поэтому молоко, обогащенное марганцем, будет полезно не только детям с ГЭ, но и всем городским жителям, испытывающим стресс.

Различия молока из Усть-Орды и ДМК отмечаются по более высоким количествам в первом As,Cr, Mn, Sn. В молоке из г. Иркутска как КДП, так и ДМК больше селена. Уровень селена в молоке из Усть-Орды низкий и связано с принадлежностью территории к селенодефицитной.

Фортифицированные продукты позволяют удовлетворить суточную потребность человека в макро и микронутриентах. Так содержание

Таблица 1

Са в суточном рационе детей до 3 лет с продуктами ДМК составит 333,2 мг, в то время как при потреблении обогащенного молока из Усть-Орды – 504,9 мг, или фортифицированного молока «Байкальское, обогащенное микроэлементами «Янта» – 570 мг, что обеспечит 63% суточной нормы. Для детей 4-10 лет суточная норма потребления молочных продуктов в 550 мл восполнит 29,8% суточной потребности, молоко из Усть-Орды – 58,4%, обогащенное молоко «Янта» – 66% (табл. 2).

Следует добавить, что современные дети суточную рекомендуемую норму молока в реальной жизни потребляют только в половине случаев, что доказано нами при анкети-

Таблица 2

ровании по поводу пищевого поведения детей с ГЭ и контрольной групп.

Таким образом, повышенное содержание макро- и микроэлементов в молоке из УОБО позволяет использовать его как фортифицированный продукт.

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. Гордеева О.Н., Белоголова Г.А. Биогеохимические особенности микроэлементного состава молока сельскохозяйственных и техногенных районов южного Прибайкалья // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №2. – С.59-60.
2. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 39 с.
3. Решетник Л.А. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000. – 43 с.
4. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Мир, 2004. – 271 с.
5. Цыренжапова Н.А., Тармаева И.Ю. Анализ элементного состава пищевых продуктов, поступающих в дошкольные организации // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №4. Ч. 2. – С.206-210.
6. Яновский Л.М. Клинико-гигиенический анализ распространения неинфекционной патологии в Прибайкалье в зависимости от природных условий: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2003. – 42 с.
7. Koning F. Toxicity of prolamins in celiac disease // International Celiac Disease Meeting, Maribor, 13-16 September 2007. – Maribor, 2007. – P.49-54.

REFERENCES

1. Gordeeva O.N., Belogolova G.A. Biochemical peculiarities of microelements in milk of agricultural and man-caused areas of Southern Pribajkalje // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2008. – №2. – P.59-60. (in Russian)
2. Revnova M.O. Celiac disease in children: clinical manifestations, diagnostic efficiency gluten-free diet: Thesis DSc. – St. Petersburg, 2005. – 39 p. (in Russian)
3. Reshetnik L.A. Clinical and hygienic assessment of micronutrient imbalances in children Baikal region: Thesis DSc. – Irkutsk, 2000. – 43 p. (in Russian)
4. Skalniy A., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. – Moscow: Mir, 2004. – 271 p. (in Russian)
5. Tsyrenzhapova N.A., Tarmaeva I.Y. The analysis of element structure of foodstuffs used in infant schools // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2012. – №4. Pt. 2. – P.206-210. (in Russian)
6. Janowski L.M. Clinical and hygienic analysis of the spread of infectious diseases in the Baikal region, depending on environmental conditions: Thesis DSc. – Irkutsk, 2003. – 42 p. (in Russian)
7. Koning F. Toxicity of prolamins in celiac disease // International Celiac Disease Meeting, Maribor, 13-16 September 2007. – Maribor, 2007. – P.49-54.

Информация об авторах:

Спасич Татьяна Анатольевна – аспирант кафедры гигиены труда и гигиены питания, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: miladent@mail.ru; Лемешевская Елизавета Петровна – заведующий кафедрой гигиены труда и гигиены питания, профессор, д.м.н.; Тармаева Инна Юрьевна – профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., e-mail: t38_69@mail.ru

Information About the Authors:

Spasic T.A. – Post-graduate student Department of Hygiene health and nutrition, e-mail: miladent@mail.ru; Lemeshevskaya E.P. – PhD, MD, DSc, Professor, Department of Hygiene health and nutrition, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 3; Tarmaeva I.Y. – PhD, MD, DSc, Professor Department of Hygiene health and nutrition, e-mail: t38_69@mail.ru.

© ЭРДЭНЭЦОГТ Э., ТАРМАЕВА И.Ю., РЕШЕТНИК Л.А., БАТЖАРГАЛ Ж., ГОЛУБКИНА Н.А. – 2014
УДК 613 [577.118:546.23] (5173)

АНАЛИЗ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ СЕЛЕНОМ ЖИТЕЛЕЙ МОНГОЛИИ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Эрдэнэ Эрденэцогт¹, Инна Юрьевна Тармаева², Любовь Александровна Решетник²,
Жамьян Батжаргал¹, Надежда Александровна Голубкина³

(¹Национальный центр общественного здоровья Монголии, Монголия, директор – к.м.н. Улзийбаярын Ганчимэг;
²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская; кафедра детских болезней, зав. – д.м.н., проф. Л.А. Решетник; ³Всероссийский НИИ селекции и семеноводства овощных культур, директор – д.с.-х.н., проф. В.Ф. Пивоваров, агрохимический испытательный центр, зав. – д.б.н. С.М. Надежкин)

Резюме. Изучена обеспеченность селеном 2339 жителей Монголии (1101 мужчина и 1238 женщин) в возрасте старше 18 лет, постоянно проживающих в г. Улан-Батор и 8 аймаках страны (Дорноговь, Дундговь, Увс, Архангай, Говь-Алтай, Дорнод, Сухбаатар, Хубсугул – 14 населенных пунктов), по уровню селена в сыворотке крови. Содержание селена устанавливали методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) и флуорометрически. Выявлены зоны глубокого (г. Улан-Батор, Говь-Алтай, Хубсугул, Сухбаатар – 0,39-0,75 мкмоль/л) и среднего дефицита (Увс, Дорнод, Дорноговь, Архангай – 0,78-0,98 мкмоль/л) и маргинальной недостаточности селена (Дундговь – 1,14 мкмоль/л). Показано, что среди обследованного населения более 59% имеют глубокий дефицит селена, причем риск дефицита селена более выражен у пожилых людей.

Ключевые слова: обеспеченность селеном, дефицит, сыворотка крови, аймаки, взрослое население Монголии.

ANALYSIS OF COLLATERAL SELENIUM MONGOLIANS ACCORDING
TO THE STUDY OF BLOOD SERUM

E. Erdenetsogt¹, I.Yu. Tarmaeva², L.A. Reshetnik², Zh. Batzhargal¹, N.A. Golubkina²

(¹National Center of Public Health of Mongolia, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Russia;
³All-Russian Scientific Institute of Selection and Vegetable-Seed Industry, Russia)

Summary. Selenium status was studied in 2339 Mongolia residents (1101 male and 1238 females) of 18 years old and older who inhabit in Ulaanbaatar and 8 aimags of Mongolia (Dornogovi, Dundgovi, Uvs, Arkhangai, Govi-Altai, Dornod,

Sukhbaatar and Khuvsugul) by the level of selenium in blood serum. Concentration of selenium was determined with use of atomic absorption spectrophotometry and fluorimetric methods. Severe selenium deficiency (0,39-0,75 $\mu\text{mol/l}$) was determined for the residents of Ulaanbaatar and for Govi-Altay, Khuvsugul and Suhbaatar aimags, moderate selenium deficiency (0,78-0,98 $\mu\text{mol/l}$) – for the residents of Uvs, Dornod, Dornogovi and Arkhangai aimags. Marginal deficiency of selenium was detected in Dundgovi region (1,14 $\mu\text{mol/l}$). More than 59% of examined residents have severe selenium deficiency, and senior residents had the most expressed risk of selenium deficiency.

Key words: selenium status, deficiency, blood serum, aimags, the adult population of Mongolia.

Селен принадлежит к числу эссенциальных микроэлементов, адекватное поступление которых является необходимым условием обеспечения здоровья человека. Селен является мощным природным антиоксидантом. Он входит в состав активного центра целого ряда ферментов, таких как глутатионпероксидаза, тиоредоксин редуктазы и трийодтиронин деиодиназы. Доказано защитное действие микроэлемента при инфекционных заболеваниях, воздействии таких тяжелых металлов, как ртуть, мышьяк, свинец, кадмий. Известно, что селен, снижает риск возникновения и развития кардиологических и ряда онкологических заболеваний, повышает иммунитет, нормализует репродуктивную функцию и улучшает работу мозга. Предполагают, что адекватное потребление микроэлемента с продуктами питания способно увеличить продолжительность жизни человека [1,2]. Селен поступает в организм человека из почвы с продуктами растениеводства и животноводства, что определяет зависимость уровня обеспеченности микроэлементом от геохимических условий проживания. Известными биогеохимическими провинциями глубокого дефицита селена в мире являются отдельные провинции Китая, Новая Зеландия, в том числе в России – Забайкальский край, Республика Бурятия, отдельные территории Хабаровского края и Республики Саха [2].

Географическое положение Монголии, расположенной между эндемическими провинциями селенодефицита (Забайкальский край и Амурская область России на севере и Китай на юге), предполагает высокую вероятность дефицита микроэлемента в объектах окружающей среды. Отдельные исследования подтверждают эту вероятность. Так, в конце 1960-х гг. ветеринарный врач А. Содномдаржаа в двух аймаках – Архангай и Хубсугул – определил заболевание молодняка сельскохозяйственных животных (беломышечной болезнью, токсической дистрофией печени) и взрослого поголовья (скрытыми гипоселенозами), обусловленное дефицитом селена в объектах внешней среды (уровень обеспеченности почв селеном составляет до 30,5%, растительных кормов – до 24%, рационов животных – от 30 до 50%) [4,5]. В 2005 г. первые исследования обеспеченности микроэлементами, в том числе селеном, детей 6-35-месячного возраста в г. Улан-Батор и 4 аймаках Монголии выявили дефицит микроэлемента у 57% обследованных [10]. Наконец, последние исследования содержания селена в мясе сельскохозяйственных животных и пшенице позволили установить критически низкое содержание микроэлемента в основных продуктах питания населения Монголии [7,8]. В то же время эпидемиологических исследований селенового статуса взрослого населения Монголии до настоящего времени не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось определение обеспеченности селеном взрослого населения различных регионов Монголии по показателю содержания микроэлемента в сыворотке крови.

Материалы и методы

Эпидемиологические исследования проводили в 2012-2013 гг. в 4 географических зонах Монголии – Западной, Восточной, Гобийской и Хангайской. В обследованную группу методом случайной выборки были включены 2349 практически здоровых жителей старше 18 лет, постоянно проживающих на территории Монголии (1101 мужчина и 1238 женщин), из 14 городов и населенных пунктов 8 аймаков страны: Архангай, Говь-Алтай, Дундговь, Дорноговь, Дорнод, Хубсугул, Сухбаатар и Увс (рис. 1). На проведение клинических исследований биологического субстрата получено письменное информационное согласие.

Сыворотку крови отбирали в пластиковые пробирки и замораживали до начала анализа. Содержание селена устанавливали методом атомно-адсорбционной спектроскопии и флуориметрическим методом [6], используя в качестве референс-стандарта лиофилизированную сыворотку кро-

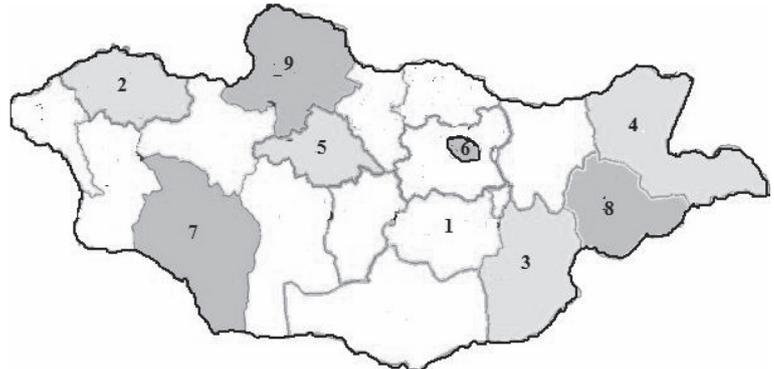


Рис. 1. Территория проведения эпидемиологических исследований: 1 – Дундговь; 2 – Увс; 3 – Дорноговь; 4 – Дорнод; 5 – Архангай; 6 – г. Улан-Батор; 7 – Говь-Алтай; 8 – Сухбаатар; 9 – Хубсугул.

ви (Clin. Check, Chemicals and instruments GmbH, Germany, № 8880) с регламентированным содержанием селена 1,05 $\mu\text{mol/l}$.

Материал статистически обработан с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 8.0. Распределение микроэлемента считалось нормальным, если статистическая значимость для критерия Шапиро-Уилка была на уровне $p > 0,05$. Количественные признаки с нормальным распределением описывали с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (m), представляя данные в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Ввиду обширности территории и неравномерности размещения населения эпидемиологические исследования проводили выборочно на территории, где проживает более 2/3 от общей численности населения Монголии. Используемый критерий селенового статуса населения – уровень микроэлемента в сыворотке крови – наиболее часто применяется в эпидемиологических исследованиях ввиду сравнительной простоты анализа и четко установленных уровней, соответствующих оптимальной обеспеченности (1,46-1,52 $\mu\text{mol/l}$), маргинальной недостаточности (1,01-1,45 $\mu\text{mol/l}$), среднему (0,76-1,0 $\mu\text{mol/l}$) и глубокому дефициту ($< 0,76 \mu\text{mol/l}$) элемента [2].

Сравнительная оценка возрастных различий показателей обеспеченности селеном (табл. 1) показала сходные значения для лиц 18-60 лет и значимое снижение уровня селена в сыворотке крови у людей пожилого возраста ($p < 0,001$ для мужчин, $p = 0,02$ для женщин), что хорошо согласуется с известными литературными данными о возрастных особенностях накопления селена в сыворотке крови человека [3]. Различий

Таблица 1
Содержание Se в сыворотке крови взрослого населения Монголии ($\mu\text{mol/l}$) в зависимости от возраста и пола

Возрастные группы	Мужчины		Женщины		Всего	
	N	$M \pm SD$	n	$M \pm SD$	n	$M \pm SD$
18-39	425	$0,84 \pm 0,03$	435	$0,79 \pm 0,035$	860	$0,81 \pm 0,025$
40-59	391	$0,80 \pm 0,035$	445	$0,80 \pm 0,03$	836	$0,80 \pm 0,025$
60+	285	$0,68 \pm 0,035$	358	$0,74 \pm 0,035$	643	$0,71 \pm 0,03$
Всего	1101	$0,78 \pm 0,02$	1238	$0,77 \pm 0,02$	2339	$0,78 \pm 0,01$

в обеспеченности селеном женщин и мужчин в разных возрастных группах не наблюдалось.

Таблица 2
Содержание селена в сыворотке крови взрослого населения Монголии в зависимости от места жительства (мкмоль/л)

Регион	N	M±SD	Распространенность риска дефицита Se, %		
			мужчины	женщины	всего
Дундговь	239	1,14±0,035	14,3	11,0	12,6
Увс	239	0,98±0,045	41,2	34,4	37,7
Дорноговь	238	0,87±0,025	43,8	45,2	44,5
Дорнод	240	0,80±0,045	57,5	61,4	59,6
Архангай	221	0,78±0,015	64,2	57,5	62,4
Уланбаатор	442	0,75±0,03	55,7	70,2	63,8
Говь-Алтай	238	0,73±0,03	71,6	66,4	68,9
Сухбаатар	240	0,62±0,025	83,2	89,8	86,7
Хубсугул	242	0,39±0,03	98,3	96,7	97,5
Среднее	2339	0,78±0,01	-	-	59,3

Распределение показателей обеспеченности населения Se по аймакам (табл. 2, рис. 1) позволяет выделить 3 региона с характерными уровнями Se в сыворотке крови взрослого населения: 1) аймак Дундговь с наиболее высокими показателями, характерными для маргинальной недостаточности обеспеченностью Se (около 1,14 мМ/л); 2) аймаки Увс, Дорноговь, Дорнод, Архангай – регионы среднего дефицита Se (0,77-0,97 мМ/л); 3) г. Улан-Батор, аймаки Говь-Алтай, Сухбаатор, Хубсугул – регионы глубокого дефицита Se (0,38-0,72 мМ/л).

Аймаки Хобсгел, Сухбаатор и Говь-Алтай граничат непосредственно с селенодефицитными регионами: Хобсгел – с Амурской областью России, Сухбаатор и Говь-Алтай – с селенодефицитными провинциями Китая [11]. Расположение г. Улан-Батор на территории с крайне низкими уровнями переноса селена из почвы в сельскохозяйственные растения (содержание селена в пшенице – 0,100,13 мкмоль/л) [7] объясняет низкие показатели селенового статуса жителей столицы. В целом полученные результаты находятся в соответствии с данными мониторинга содержания селена в основных продуктах питания Монголии – мясе сельскохозяйственных животных и пшенице [7]. Учитывая тот факт, что максимальная активность селенозависимой глутатионпероксидазы проявляется при уровне селена в сыворотке крови более 1 мкмоль/л, следует заключить, что большая часть населения Монголии характеризуется значительным снижением антиоксидантной защиты организма, что отмечалось ранее другими исследователями [9] при оценке элементного состава волос.

Как видно из данных таблицы 2, распространенность риска селенодефицита в Монголии колеблется от 12,6 до 97,5%, при этом средние показатели по исследованной территории

превышают 59%. Также очевидно, что распространенность риска селенодефицита возрастает у пожилых людей.

Для оценки влияния геоклиматических зон Монголии на селеновый статус населения было проведено сравнение результатов эпидемиологического исследования Гобийской (аймаки Дондговь, Дорноговь), Восточно-степной (аймаки Дорнод, Сухбаатор), Хангайской (аймаки Архангай, Хубсугул) и Алтайско-горной зон (аймаки Говь-Алтай, Увс) и г. Улан-Батор (табл. 3). Как видно из представленных в таблице 3 данных, наибольший риск селенодефицита характерен для Восточно-степной и Хангайской зон, в то время как более благоприятная ситуация характерна для Алтайско-горной и Гобийской геоклиматических зон.

Установленные показатели селенового статуса населения Монголии предполагают острую необходимость проведения в стране обширной государственной программы оптимизации уровня обе-

Таблица 3
Содержание селена в сыворотке крови взрослого населения Монголии в зависимости от природно-климатических особенностей территории (мкмоль/л)

Геоклиматические зоны	N	M±SD	Распространенность риска дефицита селена, %	
			мужчины	женщины
Хангайская	463	0,57±0,025	82,4	79,2
Восточно-степная	480	0,71±0,025	70,4	75,6
Улаанбаатар	442	0,75±0,025	55,7	70,2
Алтайско-горная	477	0,85±0,01	56,5	50,5
Гобийская	477	1,00±0,03	29,0	29,1

спеченности селеном населения. Учитывая, что по стране в целом также отмечается дефицит йода (в метаболизме которого селен активно участвует), а также повышенная нагрузка тяжелыми металлами в связи с бурно развивающейся горнодобывающей промышленностью, повышение уровня потребления селена населением может стать краеугольным камнем в улучшении здоровья нации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.М. Биология продолжительности жизни. – М.: Наука, 1991. – 108 с.
2. Голубкина Н.А., Папаян Т.Т. Селен в питании. Растения, животные, человек. – М.: Печатный город, 2006. – 254 с.
3. Голубкина Н.А., Соколов Я.А. Биоритмы селена. – М.: Изд-во ВНИИССОК, 2012. – 67 с.
4. Содномдаржаа А. Защита сельскохозяйственных животных от беломышечной болезни в Монгольской народной республике // Ветеринария. – 1967. – №3. – С.712-737.
5. Содномдаржаа А. Беломышечная болезнь ягнят и козлят, меры борьбы с ней в Монгольской народной республике: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1968. – 18 с.
6. Alfthan G. A micromethod for the determination of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry // Analytica Chimica Acta. – 1984. – Vol. 65. – P.187-194.
7. Erdenetsogt E., Golubkina N.A., Nadezkin S.M., et al. Ecological risks connected with the low selenium levels in

foodstuffs of Mongolia // Environment and Natural Resources Research. – 2014. – №5. – P.192-203.

8. Golubkina N.A., Monhoo B. Relationship between meat selenium content and the Mongolians selenium status // Trace Elements in Medicine. – 2013. – Vol. 14. – P.22-27.

9. Komatsu F., Kagawa Y., Kawabata T., et al. A high accumulation of hair minerals in Mongolian people: 2nd report. Influence of manganese, iron, lead, cadmium and aluminum to oxidative stress, Parkinsonism and arthritis // Current Aging Science. – 2011. – Vol. 4. – P.42-56.

10. Lander R.L., Enkhjargal T., Batjargal J., et al. Multiple micronutrient deficiencies persist during early childhood in Mongolia // Asia Pacific J. of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 17. – P.429-440.

11. Li S., Banuelos G.S., Wu L., Shi W. The changing selenium nutritional status of Chinese residents // Nutrients. – 2014. – Vol. 6. – P.1103-1114.

REFERENCES

1. Gavrilo L.A., Gavrilo N.M. Biology of life time. – Moscow: Nauka, 1991. – 108 p. (in Russian)
2. Golubkina N.A., Papayan T.T. Selenium in nutrition. Plants, animals, human. – Moscow: Pechatnyj Gorod, 2006. –

- 254 p. (in Russian)
3. Golubkina N.A., Sokolov Ya.A. Selenium biological rhythms. – Moscow: Izdatel'stvo VNISSOK, 2012. – 67 p. (in Russian)
4. Sodnomdarzhaa A. Protection of farm animals from white-

muscle disease in the Mongolian People's Republic // Veterinarija. – 1967. – №3. – P.712-737. (in Russian)

5. *Sodnomdarzhaa A.* White-muscle disease in lambs and goatlings, measures of disease control in the Mongolian People's Republic: Avtoref. dis. ... kand. vet. nauk. – Moscow, 1968. – 18 p. (in Russian)

6. *Alfithan G.* A micromethod for the determination of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry // *Analitica Chimica Acta.* – 1984. – Vol. 65. – P.187-194.

7. *Erdenetsogt E., Golubkina N.A., Nadezhdina S.M., et al.* Ecological risks connected with the low selenium levels in foodstuffs of Mongolia // *Environment and Natural Resources Research.* – 2014. – №5. – P.192-203.

8. *Golubkina N.A., Monhoo B.* Relationship between meat

selenium content and the Mongolians selenium status // *Trace Elements in Medicine.* – 2013. – Vol. 14. – P.22-27.

9. *Komatsu F., Kagawa Y., Kawabata T., et al.* A high accumulation of hair minerals in Mongolian people: 2nd report. Influence of manganese, iron, lead, cadmium and aluminum to oxidative stress, Parkinsonism and arthritis // *Current Aging Science.* – 2011. – Vol. 4. – P.42-56.

10. *Lander R.L., Enkhjargal T., Batjargal J., et al.* Multiple micronutrient deficiencies persist during early childhood in Mongolia // *Asia Pacific J. of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 17. – P.429-440.

11. *Li S., Banuelos G.S., Wu L., Shi W.* The changing selenium nutritional status of Chinese residents // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6. – P.1103-1114.

Информация об авторах:

Эрдэнэцогт Эрдэнэ – аспирант ИГМУ, научный сотрудник, Монголия, 211049, г. Улан-Батор, пр. Мира, 1, e-mail: erd625@yahoo.com; Тармаева Инна Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания; Решетник Любовь Александровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней; Батжаргал Жамьян – к.м.н., заведующий сектором питания; Голубкина Надежда Александровна – д.с.-х.н., ведущий научный сотрудник.

Information About the Authors:

Erdenetsogt Erdenee – researcher of National Center of Public Health of Mongolia, Mongolia, 211049, Ulan-Bator, Mira av., 1, e-mail: erd625@yahoo.com; Tarmaeva Inna Yurievna – M.D., professor of the department of labour and food hygiene of Irkutsk State Medical University; Reshetnik Lyubov Aleksandrovna – M.D., professor, Head of the department of children's diseases of Irkutsk State Medical University; Batjargal Jamiyan – PhD Head of Nutrition division of National Center of Public Health of Mongolia; Golubkina Nadezhda Aleksandrovna – Doctor of Agriculture Science; Senior Research Worker the Laboratory of Nutritional Toxicology of Agrochemical Test Center of All-Russian Scientific Institute of Selection and Vegetable-Seed Industry.

© АМГАЛАН Г., ПОГОРЕЛОВА И.Г., КУПУЛ Ж. – 2014
УДК 613.95 / 96

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ В ШКОЛАХ МОНГОЛИИ

Томбоцэрэн Амгалан¹, Ирина Геннадьевна Погорелова², Жалхаа Купул¹

(¹Национальный центр общественного здоровья, Монголия, директор – Ө. Ганчимэг; 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. Игнатъева)

Резюме. В статье рассмотрены особенности формирования образовательной среды городских и сельских общеобразовательных школ Монголии. Выявлены факторы, отрицательно влияющие на здоровье обучающихся, это не соответствие гигиеническим нормативам значения площади на одного обучающегося и параметров микроклимата, увеличения уровня загрязнения воздуха учебных помещений в 1-1,5 раза как к концу занятия, так и к концу учебного года. Оценено, что режим образовательного процесса городских и сельских школ представляет слабую степень риска для здоровья обучающихся.

Ключевые слова: образовательная среда, факторы среды, санитарно-эпидемиологическое благополучие, детские коллективы, школа, Монголия, дети, подростки.

HYGIENIC ASSESSMENT SOME ENVIRONMENTAL FACTORS OF SECONDARY SCHOOLS MONGOLIA

G. Amgalan¹, I.G. Pogorelova², J. Kupul¹

(¹National Center for Public Health, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. This article considers the features of the environment of secondary schools of urban and rural area of Mongolia. Study results revealed the factors which are negatively affecting for health of the school children. In particular, insufficient space for students, indoor climate, parameters of school furniture were not meet hygienic requirements and air pollution of classrooms had increased by 1-1,5 times after the end of lesson and end of the school year. In conclusion, regime of educational process in the urban and rural schools of Mongolia had been influencing mild risk for health of the students.

Key words: school environment, hygienic assessment, school area, sanitation facilities, rural schools, regime educational process, indoor climate, air quality, school furniture, Mongolia.

Состояние здоровья подрастающего поколения Монголии представляет собой серьезную государственную проблему, от решения которой во многом зависит дальнейшее экономическое и социальное благополучие Республики. Это обусловлено многочисленностью группы детей школьного возраста, которая составляет 30% от всего населения Монголии, при этом большая часть проживает в сельской местности [6]. По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН, вклад внутришкольной среды в процесс формирования здоровья у детей и подростков составляет от 20 до 27% [1,2]. При этом в комплексе причин ухудшения здоровья детей школьного возраста, наблюдаемое в настоящее время, значитель-

ное место занимают как традиционные факторы, связанные с санитарно-гигиеническим состоянием общеобразовательных учреждений, так и новые, в частности, значительные по объему и интенсивности учебные нагрузки [1,2,7].

По результатам многочисленных исследований интенсивные учебные нагрузки, недостаточная двигательная активность, нарушения в организации учебного процесса и режима дня неблагоприятно сказываются на еще не сформировавшемся до конца организме детей [4,7]. Усугубляет ситуацию неправильная эксплуатация территорий образовательных учреждений, что связано со строительством на прилегающих земельных участках зданий, гаражей и других объектов и увеличение наполняемости школ в связи с пере-

селением сельского населения в город [4].

Работы некоторых Монгольских исследователей были посвящены вопросам санитарного и материально-технического состояния общеобразовательных школ отдельных аймаков и г.Улаанбаатара, но комплексных исследований по оценке факторов образовательной среды общеобразовательных учреждений Монголии не проводилось.

Цель работы: гигиеническая оценка факторов образовательной среды в сельских и городских школах Монголии.

Материалы и методы

Проведена гигиеническая оценка условий обучения в 69 сельских и городских общеобразовательных учреждений Монголии по таким показателям, как площадь земельного участка и классных помещений, параметры микроклимата, загрязненность воздуха учебных помещений (общее микробное число и общее число грибов и плесени), освещенность, соответствие учебной мебели, режим и организация учебной нагрузки в соответствии с СанПин-П-66-88 [5].

Для интегральной оценки факторов образовательной среды применялись критериальные признаки по методике А.Г. Сухарева (2009) [7]. Анализ полученных данных проводился с учетом места расположения образовательного учреждения (город, село).

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты гигиенической оценки земельных участков школ, представленные в таблице 1, свидетельствуют о статистически значимых различиях в показателях площади земельных участков в расчете на 1 обучающегося в городских

Характеристика состояния земельных участков школ

№	Показатели	Среднее значение по городским школам	Среднее значение по сельским школам	Норма
1.	Количество обучающегося на одно общеобразовательное учреждение, чел.	1936,11±146,9	1297,14±141,5	-
3.	Площадь на 1 обучающегося, м ²	5,57±1,04	17,67±3,14	25-40
4.	% озеленения	16,4	6,4	50
5.	Наличие физкультурной площади, %	Имеет	86,4	85,7
		Неимеет	13,6	14,3

и сельских школах, которые составляют соответственно – 5,57±1,04 м² и 17,67±3,14 м² ($p < 0,001$), что ниже нормируемых величин.

При оценке зонирования земельных участков в 41,9% общеобразовательных учреждениях выявлено нарушение в зонировании, которое выражается в отсутствии площадки для сбора отходов, нерациональном размещении хозяйственной зоны, недостаточной площади зеленых насаждений.

Средняя наполняемость классов в городских и сельских школах составляла в среднем 37,45±0,42 и 32,44±0,40 детей соответственно, при этом в 67,9% городских, 58,7% сельских школ показатель площади на одного обучающегося не соответствовал гигиеническим требованиям (2,5 м²) и составлял в городских – 1,4±0,02 м², в сельских – 1,5±0,02 м².

Оптимальная организация рабочего места школьника является одним из ведущих факторов профилактики развития утомления и сохранения высокого уровня работоспособности учащихся, что обеспечивается, прежде всего, соответствием размеров школьной мебели антропометрическим характеристикам школьника [3,8]. При изучении обеспеченности рациональной школьной мебелью выявлены нарушения практически во всех общеобразовательных учреждениях, а именно – классы были оборудованы столами и стульями

одного размера, не соблюдался оптимальный порядок расстановки мебели с учетом маркировки, не выдерживались нормируемые расстояния (между рядами, от светонесущей стены и т.д.).

Гигиеническая оценка естественного освещения в исследуемых общеобразовательных учреждениях показала, что в 78,7% городских, 82,9% сельских школ уровни освещенности не соответствовали гигиеническим нормативам по световому коэффициенту и составляли 1:8 при нормируемом значении 1:4-1:6 ($p > 0,1$). Уровень искусственного освещения учебных помещений также была ниже нормируемых значений (20-24 Вт на 1 м²) и составляла 10,2-14,5 Вт на 1 м² в городских школах и 10,6-16,7 Вт – на 1 м² в сельских.

Гигиеническая оценка параметров микроклимата в учебных помещениях выявила, что средняя температура воздуха была в городских школах 22,03±0,14°C, в сельских школах – 21,42±0,24°C, при рекомендуемой 18-20°C, при этом значения температуры воздуха ниже 18°C были отмечены в 3,3% классных помещений городских и 18,5% сельских школ.

Таблица 2

Количество учебных помещений с загрязнением воздуха, %

	По показателю общего микробного числа			
	I четверть		IV четверть	
	в начале занятия	в конце занятия	в начале занятия	в конце занятия
	По показателю общего числа грибов и плесеней			
Город	20,8	33,3	58,3	87,5
Село	50	83,3	8,3	41,7
	По показателю общего числа грибов и плесеней			
Город	16,6	8,4	16,6	20,8
Село	-	16,7	-	8,3

Относительная влажность воздуха в 36,5% городских и 52,4% сельских общеобразовательных учреждений также не соответствовала гигиеническим нормативам (40-60%) и составляла соответственно 40,98±0,9% и 37,45±0,6%.

Анализ качества воздуха учебных помещений по общему микробному числу и присутствию грибов и плесени показал увеличение данных параметров как к концу занятия, так и к концу учебного года в 1,5-5 раза во всех исследуемых учреждениях (табл. 2).

Таблица 1

При сравнении организации учебного процесса в городских и сельских школах Монголии выявлено, что в классах младшей ступени обучения недельная учебная нагрузка не превышает нормируемых величин и составляет 21-22 часа, тогда как у учащихся

средней и старшей ступени обучения выше гигиенической нормы на 2-3 часа.

При анализе расписания уроков (по таблице И.Г. Сивкова) установлено, что еженедельная учебная нагрузка у учащихся младших классов городских и сельских школ составляет 139-139,5, средних классов – 153-153,5, старших классов – 186-188 баллов соответственно. При этом у учащихся средних и стар-

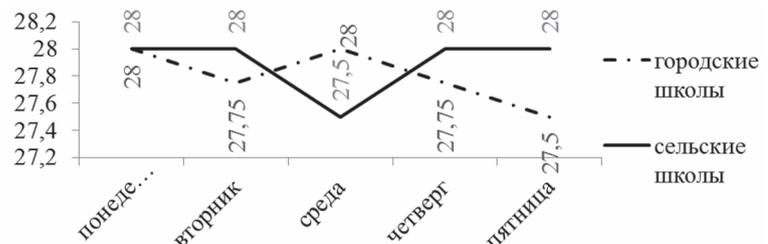


Рис. 1. Распределение учебной нагрузки (в баллах) по дням недели у учащихся городских и сельских школ младшей ступени обучения.

ших классов наибольшее количество баллов за день приходилось на крайние дни недели (понедельник, четверг и пятница), то есть в период вработывания и снижения работоспособности детей (рис. 1-3). Гигиеническая оценка дневного расписания классов средней и старшей ступеней обучения всех обследованных городских и сельских школ позволяет

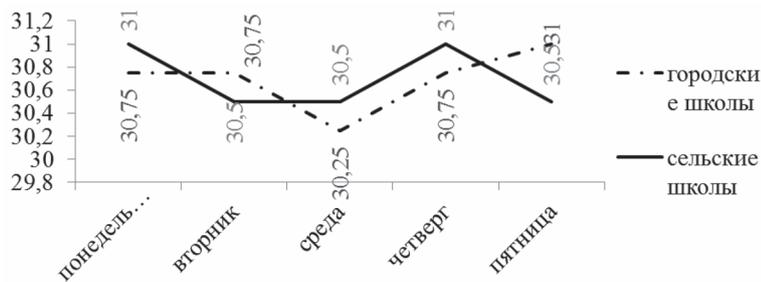


Рис. 2. Распределение учебной нагрузки (в баллах) по дням недели у учащихся городских и сельских школ средней ступени обучения.

утверждать о его несоответствии нормируемым значениям, а именно – наличие сдвоенных уроков, перегрузка первых и последних уроков, сочетание равных по сложности предметов. Кроме того, перерывы между основными и факультативными занятиями составляли не более 20 мин. в сельских и не более 30 мин. в городских школах при норме – 1 ч.

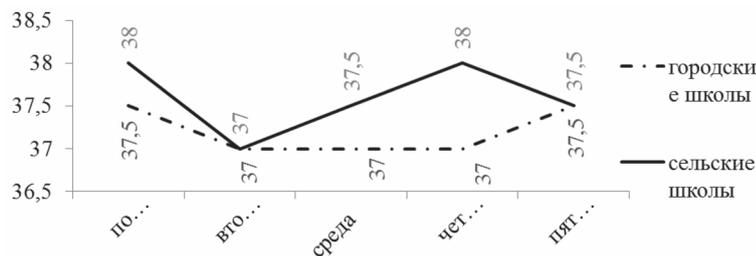


Рис. 3. Распределение учебной нагрузки (в баллах) по дням недели у учащихся городских и сельских школ старшей ступени обучения.

На выполнение домашних заданий учащиеся младших классов затрачивали 2-3 ч. в день, что превышает нормиру-

емое значение на 20% и более. По критериям «внеучебная деятельность» и «дополнительные занятия вне школы» у всех учащихся городских и сельских школ наблюдалось соответствие гигиеническим нормам, так как дополнительные занятия не были предусмотрены базисным планом, а объём и направления организации внеучебной деятельности не превышали норму (10 ч.).

Интегральная оценка режима образовательного процесса городских и сельских школ составляла в классах младшей ступени 19 баллов, а в классах средней и старшей ступеней 23 баллов, что частично соответствует гигиеническим нормам и представляет слабую степень риска для здоровья обучающихся [7].

Таким образом, основными факторами образовательной среды в городских и сельских школах Монголии, обуславливающими ухудшение состояния здоровья детей и подростков, являются неблагоприятные гигиенические условия обучения (микроклимат, освещённость, высокие уровни микробного загрязнения воздуха учебных помещений), несоответствие параметров школьной мебели ростовозрастным особенностям, нерациональная организация образовательного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях. – М., 2008. – 437 с.
2. Кучма В.Р., Храмов П.И., Сотникова Е.Н. Новые подходы к интеграции профилактических и оздоровительных технологий в образовательном процессе // Гигиена и санитария. – 2006. – №3. – С.61-64.
3. Молдованов В.В. Гигиеническая оценка использования ученической мебели в современной начальной школе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.
4. Полякова А.Н., Селезнева Е.В. Гигиеническая оценка средовых факторов образовательных учреждений // Вестник

- Ивановской государственной медицинской академии. – 2012. – Т. 17. №4. – С.73-74.
5. СанПин-И-66-88 «Санитарные нормы и правила учебно-воспитательных учреждений». – Улан-Батор, 2003. – 43 с.
6. Статистический сборник-2005 / Национальный статистический центр. – Улан-Батор, 2012. – С.350-355.
7. Сухарев А.Г. Образовательная среда и состояние здоровья учащихся: научно-методич. пособие. – М., 2009. – 253 с.
8. Храмов П.И., Строккина А.Н., Сотникова Е.Н. и др. Особенности физического развития современных детей в оценке функциональных размеров ученической мебели // Гигиена и санитария. – 2009. – №2. – С.34-36.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M. Otsenka sostoyaniya zdoroviya detei. Novie podkhodi k profilacticheskoi n ozdorovitelinoi rabote b obrazovatelinih uchrejdeniyakh. – Moscow, 2008. – 437 p. (in Russian)
2. Kuchma V.R., Khrantsov P.I., Sotnikova Ye.N. New approaches to integrating prophylactic and health-improving technologies in an educational process // Gigiena i sanitariya. – 2006. – №3. – P.61-64. (in Russian)
3. Moldovanov V.V. Gigenicheskaya otsenka ispolizovaniya uchenicheskoi mebeli v sovremennoi nachalinoi shkole: Thezis PhD. – Moscow, 2009. – 23 p. (in Russian)
4. Polyakova A.N., Selezneva E.V., Denisova N.B., Mikheeva M.G. Hygienic evaluation of inside school environment factors //

- Vestnik Ivanovskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii. – 2012. – Vol. 17. №4. – P.73-74. (in Russian)
5. SanPin-II-66-88 «Sanitary norms and rules of the educational institutions». – Ulaanbaatar, 2003. – 43 p. (in Mongolian)
6. Statistical report-2005 / National statistical centre. – Ulaanbaatar, 2012. – P.350-355. (in Mongolian)
7. Suharev A.G. Obrazovatelinaia sreda i sostoyanie zdoroviya uchashikhsya: nauchno-metodich. posobie. – Moscow, 2009. – 253 p.
8. Khrantsov P.I., Strokina A.N., Sotnikova Ye. N., et al. The specific features of present-day children's physical development in the estimation of the functional sizes of furniture for pupils // Gigiene I sanitariya. – 2009. – №2. – C.33-36.

Информация об авторах:

Гомбоцэрэн Амгалан – научный сотрудник Центра общественного здоровья Монголии при Министерстве здравоохранения Монголии; Погорелова Ирина Геннадьевна – доцент, к.м.н., кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков ИГМУ, 664003, г. Иркутск, Красного Восстания, 1, e-mail: pogorelova_irine@mail.ru; Жалхаа Купул – к.м.н., Консультант Центра общественного здоровья Монголии при Министерстве здравоохранения Монголии.

Information About the Authors:

Gombotseren Amgalan – researcher at the Center of Public Health, Ministry of Health of Mongolia; Pogorelov Irina G. – Associate Professor, MD, PhD, Department of Municipal Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents ISMU, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: pogorelova_irine@mail.ru; Jalkhaa Kupul – PhD, Consultant at the National Center for Public Health, Ministry of Health of Mongolia.

© ТАРМАЕВА И.Ю., ЭРДЭНЭЦОГТ Э., ЛЕМЕШЕВСКАЯ Е.П., РЕШЕТНИК Л.А., ЭНХЖАРГАЛ Ц. – 2014
УДК[614/7+613.9]:546.23-053.2

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ДЕФИЦИТА СЕЛЕНА У ДЕТЕЙ МОНГОЛИИ

Инна Юрьевна Тармаева¹, Эрдэнэ Эрдэнэцогт², Елизавета Петровна Лемешевская¹,
Любовь Александровна Решетник¹, Энхжаргал Цэрэннадмид²

(¹Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская; кафедра детских болезней, зав. – д.м.н., проф. Л.А. Решетник; ²Национальный центр общественного здоровья Монголии, Монголия, директор – к.м.н. Улзийбаярын Ганчимэг)

Резюме. Изучена обеспеченность селеном 280 сравнительно здоровых детей (143 мальчика и 137 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, проживающих в г. Улан-Баторе, а также в четырех провинциях Монголии. В ходе проведенных исследований выявлена недостаточная обеспеченность селеном, установлена низкая концентрация селена, характеризующаяся уровнем микроэлемента в сыворотке крови в среднем 60,53 мкг/л.

Ключевые слова: селен, сыворотка крови, аймаки, дети, Монголия.

SELENIUM DEFICIENCY ASSESSMENT OF CHILDREN IN MONGOLIA

I.Yu. Tarmaeva¹, E. Erdenetsogt², E.P. Lemeshevskaya¹, L.A. Reshetnik¹, Ts. Enkhzhargal²
(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²National Center of Public Health of Mongolia)

Summary. We studied selenium supply of 280 relatively healthy children (143 boys and 137 girls) of the age from 6 months to 15 years living in Ulaanbaatar, as well as in the four provinces of Mongolia. During the researches we revealed a lack of selenium supply, determined low concentration of selenium, defined by its level in blood serum 60,53 mcg/l.

Key words: selenium, blood serum, aimag, children, Mongolia.

Организм здорового человека обладает достаточно четкой саморегулирующей системой гомеостаза, в которой немаловажную роль играют химические элементы. Их уровень в крови и тканях организма подчиняется определенным физиологическим закономерностям. Элементный гомеостаз – это частная форма общей гомеостатической системы организма, нарушения которой отражаются на способности организма к адаптации в экстремальных условиях [2,9].

Полноценное содержание эссенциальных элементов и минимальное, но не угрожающее срыву адаптационных механизмов организма – токсичных и условно-токсичных – составляет один из важнейших компонентов здоровья человека. Как недостаток, так и избыток многих микроэлементов оказывает существенное влияние на состояние и жизнедеятельность органов и систем, ход биологических процессов в организме, уровень сопротивляемости вредным факторам [2].

Выявление и оценка сдвигов в обмене макро- и микроэлементов, а также их коррекция являются перспективными направлениями современной медицины, позволяющими подойти к решению ряда вопросов, существенно влияющих на показатели здоровья населения регионов России, резко отличающихся по уровню экономического и социального развития, климатогеографическим, биогеохимическим условиям [9].

Микроэлемент селен относится к эссенциальным, и к токсическим одновременно. Селен отнесен к высоко опасным элементам (II класс), наряду с мышьяком, кадмием, ртутью, свинцом, фтором по специфическому воздействию на живые организмы [1,3,4].

Селен является составной частью фермента глутатионпероксидазы – одного из компонентов антиоксидантной системы, принимающего участие в защите организма от цепных реакций свободнорадикального перекисного окисления [20]. Селен входит также в состав фермента йодтирониндиоксидазы, отвечающего за синтез тиреоидных гормонов [14,15]. Выявление биологической роли селена послужило стимулом для интенсивных исследований обеспеченности этим микроэлементом населения различных регионов земного шара [20]. Для этой цели обычно измеряют концентрацию селена в

сыворотке крови. Считается, что адекватной обеспеченности селеном соответствует его уровень в сыворотке крови 50-120 мкг/л [20], концентрацию менее 20-40 мкг/л рассматривают как свидетельство дефицита [10,11], 115-120 мкг/л – как оптимальную обеспеченность этим микроэлементом [11,20].

В 1907 г. в округе Кешан на севере Китая были впервые зарегистрированы случаи болезни Кешана. Ей поражаются преимущественно дети 2-7 лет и женщины фертильного возраста. На территории России данное заболевание было впервые выявлено в 1987 г. в Читинской области. В последующем были диагностированы случаи болезни на территории Республики Бурятия, Якутии, Иркутской, Амурской областей, а также спорадические случаи в городах Москве, Санкт-Петербурге, Владивостоке и др. [5,6,7].

Учитывая, что ребенок получает селен в первые месяцы жизни исключительно от матери, а продукты детского питания не всегда содержат его в достаточном количестве [22], особое значение приобретает изучение обеспеченности этим микроэлементом женщин как на протяжении беременности, так и в период лактации. Существующие данные по обеспеченности селеном женщин в период беременности весьма противоречивы: ряд авторов утверждают, что уровень селена в крови с возрастанием срока беременности понижается [24], другие этого понижения не наблюдали или даже обнаруживали увеличение уровня селена [12,13]. Эти противоречия могут быть обусловлены особенностями питания обследуемых женщин, различиями биологической доступности селена из продуктов питания [16,17], употреблением в пищу обогащенных этим микроэлементом пищевых добавок и препаратов [16].

Исследования обеспеченности селеном различных групп населения, в частности детей, проживающих в Монголии, до последнего времени не проводились.

В 2005 г. совместно с Оклендским технологическим университетом Новой Зеландии и Центром питания Института общественного здоровья Монголии проведены первые исследования в 4 аймаках и г. Улан-Баторе по обеспеченности микроэлементами, в том числе селеном, среди детей 6–35-месячного возраста, в результате которых у 57% обследованных в сыворотке крови обнаружен дефицит селена [19,21,23].

В настоящее время практически не изучены особенности селеновой обеспеченности детей Монголии как в территориальном аспекте, так и с учетом гендерных и возрастных особенностей.

Целью нашего исследования было определение обеспеченности селеном детей, проживающих в столице Монголии, по показателю содержания микроэлемента в сыворотке крови.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 240 сравнительно здоровых детей в возрасте от 6 до 36 месяцев, проживающих в г. Улан-Баторе, а также в четырех провинциях, находящихся на севере (Булган), юге (Баянхонгор), востоке (Дорнод) и западе (Ховд) страны. Дети были выбраны на основе регистрационных списков, полученных из центральных больниц, и критериями выбора были возраст, отсутствие инфекционных заболеваний в течение предыдущих 7 дней и согласие родителей на участие детей в исследовании.

Также в обследованную группу методом случайной выборки были включены 40 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет, постоянно проживающих на территории Монголии.

Образцы утренней венозной крови были собраны в вакуумные пробирки из материала, не содержащего следовые элементы, и были центрифугированы в течение 2 ч. Аликвоты полученных сывороток были заморожены и до анализа хранились при -20°C . Определение количества селена в образцах было проведено на атомно-абсорбционном спектрометре с графитной печью [1]. Концентрация селена ниже $0,82$ мкмоль/л ($64,78$ мкг/л) была взята как критерий для селенодефицита.

В целях определения зависимости концентрации селена в крови от пола, возраста и места проживания детей были вычислены средние значения уровня микроэлемента для каждой группы, которые сравнивали между собой с помощью двухсторонней проверки двух выборок при уровне значимости $0,05$ при t -распределении.

Для определения среднего уровня селена в сыворотке крови детей сформировали выборку детей, которая включала необходимое количество детей, определенное в ходе предварительного расчета, исходя из уровня статистической значимости исследования. Данная репрезентативная выборка была сформирована в соответствии с критериями включения и исключения и включала лиц, проживающих на территориях, расположенных в 4 природно-климатических зонах Монголии. Получено письменное согласие на участие в исследовании.

Определение содержания селена в сыворотке крови проводили в лаборатории «Центра ветеринарной медицины» (г. Улан-Батор) с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра. Отбор проб и доставка их в лабораторию производились в соответствии с утвержденными методиками. Контрольное исследование проводилось в аккредитованном испытательном центре при Всероссийском НИИ селекции и семеноводства овощных культур (г. Москва). Уровень селена определен флуориметрическим методом.

Пробоподготовка

Для определения концентрации селена в сыворотке крови производился забор крови из вены утром, натощак с последующим центрифугированием. Полученная сыворотка для определения селена отправлялась в лабораторию «Центра ветеринарной медицины» г. Улан-Батора в маркированных герметичных пластиковых контейнерах в замороженном состоянии.

В отобранных биологических образцах содержание селена определялось:

1) в Испытательном центре при Всероссийском НИИ селекции и семеноводства овощных культур (г. Москва) – флуориметрическим методом с использованием в каждой серии референс-стандартов;

2) в «Центре ветеринарной медицины» (г. Улан-Батор) – методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной аргонной плазмой (АЭС-ИСП) [5].

Статистическая обработка результатов проводилась методами биомедицинской статистики с помощью прикладной программы Statistica 6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Средняя концентрация селена в сыворотке крови обследованных детей в возрасте до 3 лет составила $62,01$ мкг/л ($SD=13,43$ мкг/л). Результаты сравнения средних значений концентрации данного микроэлемента (табл. 1) показывают,

Таблица 1

Сравнение средних значений концентрации селена (по полу и месту жительства) (мкг/л)

Показатели	Группы			
	Пол		Место жительства	
	Мальчики	Девочки	г. Улан-Батор	Провинции
<i>n</i>	123	117	117	123
<i>M</i>	62,41	61,62	63,99	60,04
<i>SD</i>	12,64	14,22	12,64	13,43
<i>p</i>	0,551		0,029	

что не существует статистически значимых гендерных различий ($p>0,05$), однако у детей, проживающих в г. Улан-Баторе, уровень селена в крови выше, чем у детей, проживающих в провинциях ($p<0,05$).

Средняя концентрация селена в сыворотке крови детей 3-15 лет составила $61,03$ мкг/л ($SD=13,78$ мкг/л). Результаты сравнения средних значений концентрации данного микроэлемента у мальчиков и девочек представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание селена в сыворотке крови детей Монголии (мкг/л) в зависимости от возраста и пола

Возрастная группа, лет	Мальчики			Девочки			Всего		
	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
4-6	10	59,8	13,9	10	54,6	11,9	20	57,2	12,9
7-11	5	62,8	10,2	5	61,1	15,3	10	61,95	12,75
12-15	5	66,2	21,0	5	61,7	10,4	10	63,95	15,7
Всего	20	62,9	15,03	20	59,1	12,5	40	61,03	13,78

Статистически значимых отличий в содержании селена в сыворотке крови детей Монголии в зависимости от пола не обнаружено, что, возможно, связано с относительным гомеостазом селена в крови.

Сравнение полученных значений содержания селена в сыворотке крови с аналогичными значениями, полученными у детей, проживающих в России (Прибайкалье) [8] и Финляндии [14], показало, что содержание селена в сыворотке крови детей, проживающих в Монголии ($61,72$ мкг/л), ниже, чем аналогичный показатель в России ($72,7$ мкг/л) и Финляндии ($68,7$ мкг/л) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание селена в сыворотке крови детей России, Финляндии и Монголии (мкг/л)

Показатель	Страна		
	Россия (Прибайкалье)	Финляндия	Монголия
<i>M</i>	72,7	68,7	61,52

При изучении обеспеченности селеном детей Монголии обнаружено, что содержание элемента в сыворотке крови изменяется в зависимости от возраста: в возрастной группе 1-3 года – $57,67$ - $64,78$ мкг/л; 4-6 лет – $57,2$ мкг/л; 7-11 и 12-15 лет – $61,95$ и $63,95$ мкг/л соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Содержание селена в сыворотке крови детей в зависимости от возраста (мкг/л)

Показатель	Возраст, лет					
	0-1	1-2	2-3	4-6	7-11	12-15
<i>n</i>	58	99	83	20	10	10
<i>M</i>	57,67	62,41	64,78	57,2	61,95	63,95
$\pm SD$	14,22	11,85	14,22	12,9	12,75	15,7

Сравнение полученных показателей с аналогичными показателями детей, проживающих в России (Прибайкалье), показало, что содержание селена в сыворотке крови детей, проживающих в Монголии, больше такового у детей, проживающих в России, только в возрастной группе до 3 лет ($62,41$ мкг/л против 53 мкг/л), тогда как в остальных возрастных группах показатели детей, проживающих в России, были

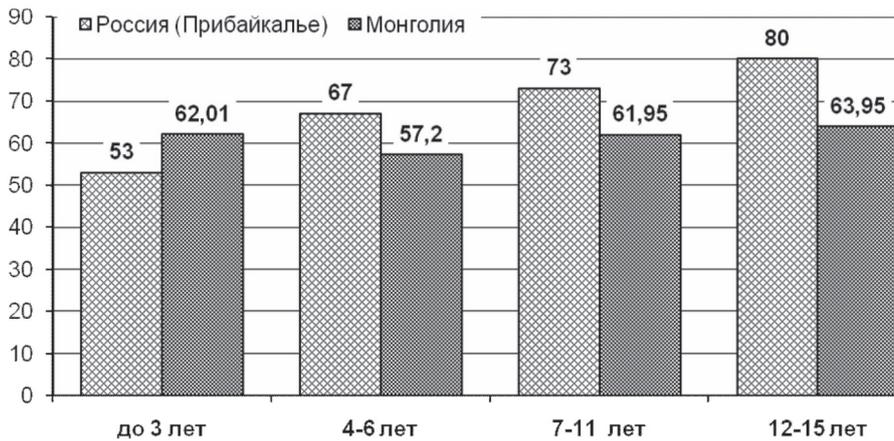


Рис. 1. Распределение содержания селена в сыворотке крови детей России (Прибайкалье) и Монголии по возрастным группам (мкг/л).

выше (рис. 1).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что дети Монголии имеют низкую обеспеченность селеном (содержание селена в сыворотке крови здоровых детей – 61,52 мкг/л), а у некоторых детей даже отмечен

легкий селенодефицит. Содержание селена в сыворотке крови детей Монголии сравнимо с содержанием элемента в сыворотке крови детей России (Прибайкалье) (72,7 мкг/л) и Финляндии (68,7 мкг/л), однако содержание селена в сыворотке крови детей, проживающих в Монголии, ниже такового в России и Финляндии.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жарворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – С.126-144.
2. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Маслова О.И. и др. Витамины и минералы для здоровья детей: учебное пособие. – М., 2003. – 28 с.
3. Гончарук Е.И., Сидоренко Г.И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве. – М., 1986. – 320 с.
4. ГОСТ 17.4.102.-83. Оценка степени опасности тяжелых металлов по степени воздействия на живые организмы.
5. Голубкина Н.А., Папаян Т.Т. Селен в питании: растения, животные, человек. – М., 2006. – 254 с.
6. Лужин Г.У. Дефицит селена: причины и следствия // Дефицит микронутриентов у детей грудного и раннего возраста: матер. IV междунар. симп. – 1995. – С.93-105.
7. Осипова Т.Р., Понятова Р.М., Вощенко А.В. Болезнь Кешана и биохимический статус в Забайкалье // Микроэлементы в биологии и их применение в сельском хозяйстве и медицине. – Самарканд, 1990. – С.292-295.
8. Решетник Л.А., Парфенова Е.О., Прокопьева О.В. и др. Обеспеченность селеном детей Прибайкалья при различных патологических состояниях // Микроэлементы в медицине. – 2000. – №1. – С.65-66.
9. Скальный А.В., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции. – М.: Центр биотической медицины, 2002. – 84 с.
10. Butler J.A., Whanger P.D., Tripp M.J. Blood selenium and glutathioneperoxidase activity in pregnant women: comparative assays in primates and other animals // Am. J. Clin. Nutr. – 1982. – Vol. 15. – P.36.
11. Diplock A.T. The nutritional and metabolic roles of selenium and vitamin E // Proc. Nutr. Soc. – 1974. – Vol. 33. – P.315.
12. Friel J.K., Gibson R.S., Peliwski A., Watts J. Serum zink, copper and selenium concentrations in preterm infants receiving enteral nutrition or parental nutrition supplemented with zink and copper // J. Pediatr. – 1984. – Vol. 104. – P.763.
13. Friel J.K., Andrews W.L., Long D.R., L'Abbe M.R. Selenium status of very low birth weight infants // Pediatrics. – 1993. –

Vol. 34. №3. – P.293-296.

14. Gropper S.S., Anderson K., Laning W.H., Acosta P.B. Dietary selenium intakes and plasma selenium concentrations of formula-fed and cow's milk-fed infant // J. Am. Dietetic Assoc. – 1990. – Vol. 90. – P.1547-1550.
15. Gross S. Hemolytic anemia in premature infants: relationship to vitamin E, selenium, glutathioneperoxidase and erythrocyte lipids // Sem. Hematol. – 1976. – Vol. 13. – P.187.
16. Hojo Y. Selenium in Japanese baby foods // Sci. Total Environ. – 1986. – Vol. 57. – P.151-159.
17. Hyronen-Dabek M., Nikkinen-Vilkkilä P., Dabek J.T. Selenium and other elements in human maternal and umbilical serum, as determined simultaneously by protein-induced X-ray emission // Clin. Chem. – 1984. – Vol. 30. – P.529.
18. Jacobson B.H., Lockitch G. Direct determination of selenium in serum by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background detection and a reduced palladium modifier: age specific reference ranges // Clin. Chem. – 1988. – Vol. 34. – P.709-714.
19. Levander O.A. Selenium in foods // Proceedings of the Symposium Selenium-Tellurium in Environment. – Pittsburg, Pa: Industrial Health Foundation, 1976. – P.26-53.
20. Lander R.L., Enkhjargal T., Batjargal J., et al. Multiple micronutrient deficiencies persist during early childhood in Mongolia // Asia Pacific J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 17. – P.429-440.
21. Shemberger R.J., Willis C.E. Selenium distribution and cancer mortality // CRC (Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.). – 1971. – Vol. 2. – P.211-221.
22. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review // Eur. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 58. – P.391-402.
23. Watkinson J.H. Changes of blood selenium in New Zealand adults with time and importation of Australian wheat // Am. J. Clin. Nutr. – 1981. – Vol. 34. – P.936-942.
24. Wang W.C., Nanto V., Makela P. Effect of nation-wide selenium supplementation in Finland on selenium status in children with juvenile rheumatoid arthritis. A ten-year follow-up study // Analyst. – 1995. – Mar., Vol. 120. №3. – P.955-958.

REFERENCES

1. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Human microelementosis. – Moscow: Meditsina, 1991. – P.126-144. (in Russian)
2. Baranov A.A., Scheplyagina L.A., Maslova O.I., et al. Vitamins and minerals for children's health: teaching guide. – Moscow, 2003. – 28 p. (in Russian)
3. Goncharuk E.I., Sidorenko G.I. Hygienic normalization

of chemical compounds in soil. – Moscow, 1986. – 320 p. (in Russian)

4. GOST 17.4.102.-83. Estimation of the degree of danger level of heavy metals on the degree of effect on living organisms. (in Russian)
5. Golubkina N.A., Papazyan T.T. Selenium in nutrition: plants, animals, human. – Moscow, 2006. – 254 p. (in Russian)

6. Luzhin G.U. Selenium deficiency: causes and effects // Deficit micronutrientov u detejgrudnogo i rannegovozrasta: mater. IV mezhdunar. simp. – 1995. – P.93-105. (in Russian)
7. Osipova T.R., Ponyatova R.M., Voschenko A.V. Keshan disease and biochemical status in Transbaikalia // Mikrojelementy v biologii i ih primenenie v sel'skomhozjajstve i medicine. – Samarkand, 1990. – P.292-295. (in Russian)
8. Reshetnik L.A., Parfyonova E.O., Prokopjeva O.V., et al. Selenium supply of children in the Baikal region at different pathological conditions // Mikrojelementy v medicine. – 2000. – №1. – P.65-66. (in Russian)
9. Skalny A.V., Yatskyk G.V., Odinaeva N.D. Microelementoses in children: prevalence and ways of correction. – Moscow: Centr bioticheskoy mediciny, 2002. – 84 p. (in Russian)
10. Butler J.A., Whanger P.D., Tripp M.J. Blood selenium and glutathioneperoxidase activity in pregnant women: comparative assays in primates and other animals // Am. J. Clin. Nutr. – 1982. – Vol. 15. – P.36.
11. Diplock A.T. The nutritional and metabolic roles of selenium and vitamin E // Proc. Nutr. Soc. – 1974. – Vol. 33. – P.315.
12. Friel J.K., Gibson R.S., Peliwski A., Watts J. Serum zinc, copper and selenium concentrations in preterm infants receiving enteral nutrition or parenteral nutrition supplemented with zinc and copper // J. Pediatr. – 1984. – Vol. 104. – P.763.
13. Friel J.K., Andrews W.L., Long D.R., L'Abbe M.R. Selenium status of very low birth weight infants // Pediatrics. – 1993. – Vol. 34. №3. – P.293-296.
14. Gropper S.S., Anderson K., Laning W.H., Acosta P.B. Dietary selenium intakes and plasma selenium concentrations of formula-fed and cow's milk-fed infant // J. Am. Dietetic Assoc. – 1990. – Vol. 90. – P.1547-1550.
15. Gross S. Hemolytic anemia in premature infants: relationship to vitamin E, selenium, glutathioneperoxidase and erythrocyte lipids // Sem. Hematol. – 1976. – Vol. 13. – P.187.
16. Hojo Y. Selenium in Japanese baby foods // Sci. Total Environ. – 1986. – Vol. 57. – P.151-159.
17. Hyronen-Dabek M., Nikkinen-Vilki P., Dabek J.T. Selenium and other elements in human maternal and umbilical serum, as determined simultaneously by protein-induced X-ray emission // Clin. Chem. – 1984. – Vol. 30. – P.529.
18. Jacobson B.H., Lockitch G. Direct determination of selenium in serum by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background detection and a reduced palladium modifier: age specific reference ranges // Clin. Chem. – 1988. – Vol. 34. – P.709-714.
19. Levander O.A. Selenium in foods // Proceedings of the Symposium Selenium-Tellurium in Environment. – Pittsburg, Pa: Industrial Health Foundation, 1976. – P.26-53.
20. Lander R.L., Enkhjargal T., Batjargal J., et al. Multiple micronutrient deficiencies persist during early childhood in Mongolia // Asia Pacific J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 17. – P.429-440.
21. Shemberger R.J., Willis C.E. Selenium distribution and cancer mortality // CRC (Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.). – 1971. – Vol. 2. – P.211-221.
22. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review // Eur. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 58. – P.391-402.
23. Watkinson J.H. Changes of blood selenium in New Zealand adults with time and importation of Australian wheat // Am. J. Clin. Nutr. – 1981. – Vol. 34. – P.936-942.
24. Wang W.C., Nanto V., Makela P. Effect of nation-wide selenium supplementation in Finland on selenium status in children with juvenile rheumatoid arthritis. A ten-year follow-up study // Analyst. – 1995. – Mar., Vol. 120. №3. – P.955-958.

Информация об авторах

Эрдэнэцогт Эрдэнэ – аспирант ИГМУ, научный сотрудник Национального центра общественного здоровья Монголии, Монголия, 211049, г. Улан-Батор, пр. Мира, 1, e-mail: erd625@yahoo.com; Тармаева Инна Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания; Лемешевская Елизавета Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Решетник Любовь Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Энхжаргал Цэрэннадмид – доктор биологических наук, заведующий сектором лаборатории Национального центра общественного здоровья Монголии.

Information About the Authors:

Erdenetsogt Erdenee – researcher of National Center of Public Health of Mongolia, Mongolia, 211049, Ulan-Bator, Mira av., 1, e-mail: erd625@yahoo.com; Tarmaeva Inna Yurievna – M.D., professor of the department of labour and food hygiene of Irkutsk State Medical University; Lemeshevskaya Elizaveta Petrovna – M.D., professor, Head of of the department of children's diseases of Irkutsk State Medical University; Reshetnik Lyubov Aleksandrovna – M. D., professor, Head of of the department of children's diseases of Irkutsk State Medical University; Enkhzhargal Tserennadmid – Doctor of Biological Science; Professor of Laboratory of National Center of Public Health of Mongolia.

© БОЛОРМАА Н., ИГНАТЬЕВА Л.П., СОДГЭРЭЛ Б. – 2014
УДК 613.2/.3

ХАРАКТЕРИСТИКА СОЧЕТАНИЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА, ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ МОНГОЛИИ

Норов Болормаа¹, Лариса Павловна Игнатъева², Батжаргал Содгэрэл³

(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. Н. Баасанжав)

Резюме. В результате выборочного исследования изучено сочетание избыточной массы тела, ожирения и артериальной гипертензии среди взрослого населения Монголии. Увеличение уровня артериального давления выявлено как у мужчин, так и у женщин, артериальная гипертензия зарегистрирована у 30,8±1,1%. Распространенность ожирения имеет статистически значимые половые различия, составляя 18,4% у мужчин и 28,1% – у женщин. Вероятность возникновения АГ увеличивается с повышением индекса массы тела.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, ожирение, предожирение.

CHARACTERIZATION OF A COMBINATION OF OVERWEIGHT, OBESITY, AND ARTERIAL HYPERTENSION AMONG THE ADULT POPULATION OF MONGOLIA

N. Bolormaa¹, L.P. Igtatieva², B. Sodgerel³

(¹Public health Institute, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Russia; ³Institute of Medical Sciences, Mongolia)

Summary. The sampling study investigated a combination of overweight, obesity, and arterial hypertension among adult Mongolians. Increase of blood pressure was revealed in both men and women, and hypertension was 30,8% in total population. When assessing the prevalence of obesity were identified clearly expressed, statistically significant gender differences, 28,1% of women and 18,4% of men were obese. The chance to have a hypertension raised with the increase of body mass index.

Key words: arterial pressure, arterial hypertension, obesity, overweight.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение «эпидемией XXI века» [1,4,5,6,7]. В последние годы отмечается постоянное увеличение числа лиц с избыточной массой тела, особенно среди трудоспособного населения, поэтому проблема ожирения является одной из актуальных в медицине. Избыточная масса тела в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска (ФР), так как часто приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2,11,12,13]. При этом ожирение по значимости не уступает таким ФР, как повышение артериального давления (АД) или курение [12]. Согласно современным представлениям, инициирующим моментом всего метаболического каскада [3,8,9,10] является ожирение, которое располагает к развитию артериальной гипертензии (АГ) и способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, а также последующее накопление жира в организме. Четкая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений была установлена по данным многих исследований [3,5,12,13]. В ходе наблюдения в течение 26 лет 5209 мужчин и женщин на начальном этапе без проявления ССЗ, было выявлено, что ожирение послужило независимым ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин. Увеличение массы тела (МТ) с возрастом сопровождается повышением риска возникновения ССЗ как у мужчин, так и у женщин, независимо от начальной МТ или наличия других ФР, связанных с увеличением МТ [10].

Отмечается, что риск смерти от ССЗ и смерти от всех причин увеличивается даже при достижении МТ верхней границы нормы. Установлено, что у больных АГ, страдающих ожирением, риск развития ИБС повышен в 2-3 раза, а инсульта – в 7 раз. Систолическое и диастолическое АД повышалось в среднем на 1 мм рт.ст. при увеличении МТ на 1 кг. Степень риска развития ССЗ при ожирении зависит от распределения жировой ткани в организме и значительно выше при центральном или «андроидном» типе [11,13].

Учитывая, что в последние 30 лет причиной смертности среди населения Монголии являются ССЗ, ассоциированные с избыточной МТ, актуальность данной проблемы очевидна.

Цель работы: изучение взаимосвязи индекса массы тела (ИМТ), ожирения и АГ среди взрослого населения Монголии с учетом пола и возраста.

Материалы и методы

Проведено выборочное, эпидемиологическое исследование (cross-sectional study) для выявления АГ и ожирения среди взрослого населения Монголии в возрасте от 25 до 64 лет. В процессе исследования использована комплексная выборка, основанная на численности генеральной совокупности населения. Все участники выражали информированное согласие на участие в исследовательском проекте. Половозрастной состав респондентов представлен в таблице 1.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: [масса тела (кг)/рост (м)²] в соответствии с рекомендациями международной экспертной группы по ожирению ВОЗ (1997). Всем участникам исследования артериальное давление измеряли три раза на левой руке в положении сидя с точностью до 2 мм рт.ст. с помощью автоматического аппарата модели «OMRON M5». Измерение АД проводилось после 30 мин. приема кофейных напитков и табакокурения. До начала измерения обследуемые в течение 5 мин. находились в состоянии покоя. Каждое повторное измерение АД было сделано после 3-х минутного отдыха между измерениями. Для оценки АД включали средний результат двух последних измерений. АГ оцени-

Таблица 1

Характеристика поло-возрастного состава респондентов

Показатель	25-34 лет	35-44 лет	45-54 лет	55-64 лет	Всего
Мужчины	676	546	446	246	1914
Женщины	860	734	581	253	2428
Итого	1536	1280	1027	499	4342

валась по расширенным критериям ВОЗ и МОАГ (1997), согласно которым за АГ принимался уровень САД 140 мм рт.ст. и более и/или ДАД 90 мм рт.ст. и более [17].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы SPSS Stat, версия 18.0. Результаты описательной статистики для количественных признаков представлены в $M \pm m$, (M – средняя величина изучаемого признака, m – стандартная ошибка). При нормальном распределении использовали методы параметрической статистики t -критерий Стьюдента, корреляционный анализ Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления связей между различными показателями применялся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r). За уровень статистической значимости показателей принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст респондентов в исследуемой выборке был в пределах 25-64 лет (в среднем $42,7 \pm 0,3$ года), из них 45% мужчин, 55% женщин. Средний уровень систолического АД (САД) среди населения составлял $128,9 \pm 0,6$ мм рт.ст., диастоличес-

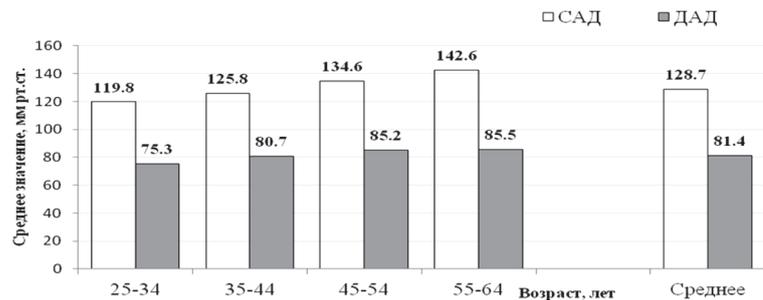


Рис. 1. Средний уровень САД и ДАД у исследуемого населения.

ского (ДАД) – $81,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. Результаты средних уровней САД и ДАД участников исследования представлены по возрастным группам в рисунке 1.

Увеличение уровня САД и ДАД выявлено как у мужчин, так и у женщин, АГ зарегистрирована у $30,8 \pm 1,1\%$. Распространенность АГ среди мужчин превышает данный показатель у женщин ($p < 0,001$). С возрастом число лиц с АГ увеличивалось как среди мужчин, так и среди женщин. В подгруппе 45-64 летних каждый второй мужчина и почти каждая вторая женщина имели АГ, а у респондентов 55-64 лет АГ выявлена у 59,9% мужчин и 54,8% женщин. Различия в рас-

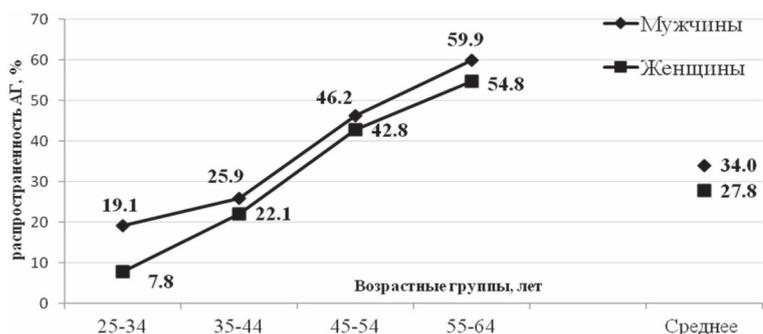


Рис. 2. Половозрастная характеристика распространенности АГ.

пространности АГ в возрасте старше 44 лет по сравнению с группами 25-34 и 35-44 лет были статистически значимы ($p < 0,005$). Темпы увеличения распространенности АГ имеют разные значения и наиболее выражены (23,9% и 44,5% соответственно) при переходе от возрастной группы 35-44 и 45-54 лет. Максимальные величины зарегистрированы в возрастной группе 55-64 лет, однако переломным моментом в динамике роста показателя является возрастная группа 45-54 лет (рис. 2).

Распространенность АГ среди взрослого населения в возрасте 25-64 лет в городской местности было $29,9 \pm 1,5\%$ и в сельской местности составило $31,6 \pm 1,5\%$ ($p > 0,05$). Таким образом, итогами выборочного исследования распространенности АГ среди взрослого населения в возрасте 25-64 лет не

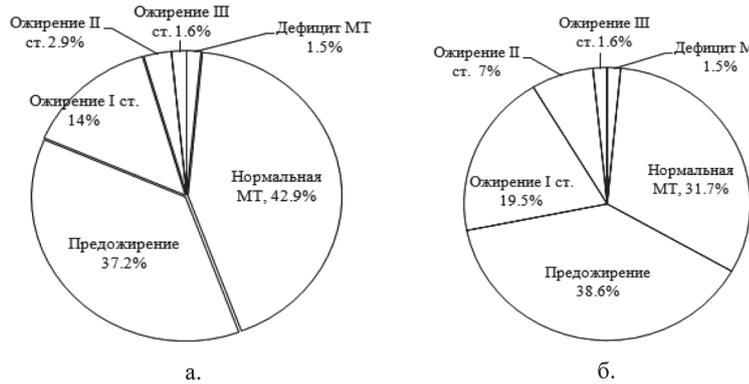


Рис. 3. Сравнительная характеристика структуры ИМТ среди мужчин (а) и женщин (б).

выявили существенных различий между городским и сельским населением.

Оценивая дефицит МТ следует отметить, что как в мужской, так и женской субпопуляции данный показатель составил 1,5% (рис. 3). Распространенность нормальной массы тела (НМТ) в мужской субпопуляции в 1,3 раза выше, чем у женщин, соответственно 42,9% против 31,7% ($p < 0,001$). Показатель предожирения (ИМТ=25-29,9) находится в одном статистическом коридоре и не имеет статистически значимых половых различий, составляя $37,2 \pm 1,6\%$ у мужчин и $38,6 \pm 1,5\%$ – у женщин. Наиболее статистически значимые различия выявлены при оценке различных степеней ожирения. Так, если ожирение I степени среди мужчин выявлено у 14,0%, то среди женщин – у 19,5%. Ожирение II степени соответственно у 2,9% мужчин и у 7,0% женщин, ожирение III степени у 1,6% у обоих полов соответственно. Таким образом, приведенные данные указывают, что 28,1% женщин и 18,4% мужчин страдают ожирением (рис. 3).

При оценке поло-возрастных особенностей распространенности НМТ (рис. 4, 5) выявлено, что по мере увеличения возрастных градаций данный показатель обладает тенденцией к снижению. Наиболее высокие значения отмечены в возрастной группе 25-34 лет, особенно среди мужчин. Кроме того, среди мужской субпопуляции этот показатель статистически неоднороден в зависимости от возрастной группы.

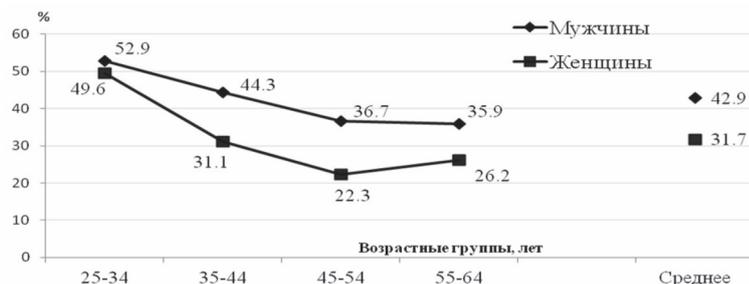


Рис. 4. Поло-возрастные особенности распространенности нормальной массы тела среди населения.

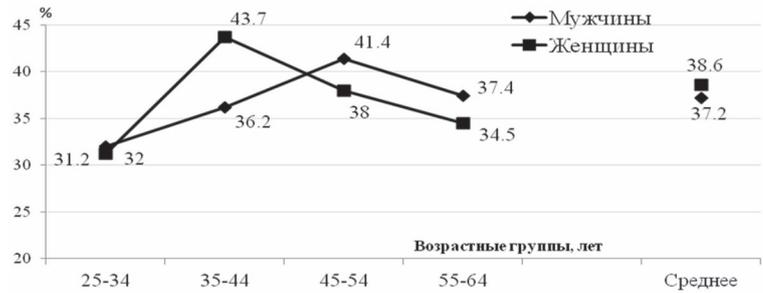


Рис. 5. Поло-возрастные особенности распространенности предожирения среди населения.

Так, в старших возрастных группах он в 1,5 раза ниже, чем в группах более молодого возраста. Наиболее статистически значимые различия отмечены в старших возрастных группах среди женщин, у которых показатель в 1,9 раза ниже, чем в младших возрастных группах (рис. 4).

Поло-возрастной особенностью распространенности предожирения является статистическая сочетанность возрастных показателей, независимо от пола, имеющая классическую форму с пиком на возрастную группу 45-54 лет среди общей численности населения (рис. 5).

При оценке предожирения выявлен пик распределения, приходящийся на возрастную группу 35-44 лет среди женщин со снижением в старших возрастных группах. Среди мужчин пик распределения приходится на возрастную группу 45-54 лет, причем показатель снижается в старшей возрастной группе 55-64 лет. Таким образом, приведенные данные указывают на отчетливо выраженные возрастные и половые особенности распределения предожирения с преобладанием у женщин в 35-44 лет.

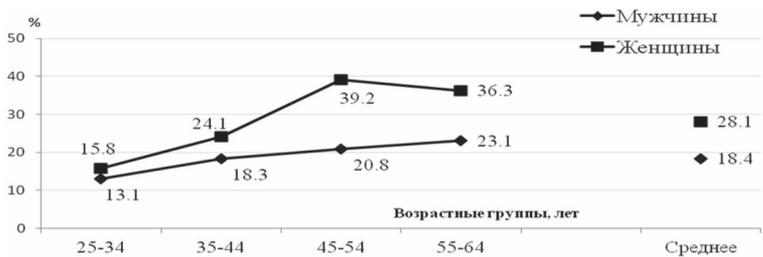


Рис. 6. Поло-возрастные особенности распространенности ожирения среди населения.

При оценке распространенности ожирения выявлены отчетливо выраженные статистически значимые половые различия с превышением значений показателей у женщин. Распространенность ожирения имеет ступенчатый характер среди женщин со ступенчатым типом нарастания трендовой волны по мере увеличения возрастных градаций. У мужчин отмечены менее выраженная "крутизна" волны и статистически значимая стабилизация показателя в старших возрастных группах (рис. 6).

По показателям ИМТ установлено, что наибольшие шансы по обнаружению АГ у обследуемого контингента. Уровень распространенности АГ увеличивается с увеличением ИМТ ($p < 0,002$). Так как, уровень распространенности АГ у лиц с нормальным весом составил $19,0 \pm 1,7\%$, оно увеличивается на 14,2 пунктов и составляет $33,2 \pm 2,1\%$ среди общей численности населения с предожирением. При введении в анализ градации АГ у лиц с учетом пола согласно классификации ВОЗ видно, что шансы возникновения АГ увеличиваются уже с градации предожирения, причем в женской субпопуляции данная тенденция более выражена (табл. 2).

Таким образом, максимальные значения распространенности АГ отмечены независимо от пола при наличии ожирения. С учетом теста χ^2 и

Таблица 2
Характеристика распространенности АГ по сравнению с градацией индекса массы тела

Градация ИМТ	Мужчины		Женщины		Тест χ^2	p
	%	95%ДИ	%	95%ДИ		
Нормальная ИМТ	22.0	17.5-27.4	15.0	11.4-19.5	97.1 и 101.2	0.000
Предожирение	37.5	31.6-43.7	29.1	24.0-34.7	133.4 и 136.6	0.000
Ожирение	56.1	47.9-64.1	42.8	37.0-48.9	92.7 и 95.5	0.000

верхней границы 95%ДИ наиболее уязвима мужская субпопуляция и доказано значительное влияние ожирения на возможность развития АГ у участников исследования.

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. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. Исполнительное резюме. – Женева, 2011.
2. ВОЗ. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения. – Копенгаген, 2009.
3. Измайлова О.В., Калинина А.В., Еганын Р.А. Алиментарно-зависимые факторы риска артериальной гипертонии и технологии их коррекции // Профилактическая медицина. – 2011. – №1. – С.19-28.
4. Раков А.Л. Глобальная эпидемия ожирения // Новая аптека – 2008. – №6. – С.11.
5. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний. Доклад Совместного консультативного совещания экспертов ВОЗ/ФАО. – Женева, 2003.
6. 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.
7. Шутова В.И., Данилова Л.И. Ожирение или синдром избыточной массы тела // Медицинские новости. – 2004. – №7. – С.41-47.
8. Rao S.V., Donahue M., PiSunyer F.X., Fuster V. Obesity as a

risk factor in coronary artery disease // Am Heart J. – 2001. – Vol. 142– P.1002-1007.

9. Robert S.B. High-glycemic index foods, hunger, and obesity: is there connection? // Nutrition review. – 2000. – №58. – P.163-169.

10. Scheen A.J., Van Gaal L.F. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes // Lancet Diabetes Endocrinology. – 2014. – Vol. 2. №11. – P.911-922.

11. WHO Global health observatory: Overweight, Situation and trends (2013) http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/

12. World health organization. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Western pacific region and IASO. – 2000. – P.22-30.

13. World Health Organization. Cardiovascular disease prevention and control. Translating evidence into action. – Geneva, 2005. – P.10-29.

14. World Health Organization, WHO STEPS surveillance manual: The WHO Stepwise approach to chronic disease risk factor surveillance. – Geneva, 2008.

REFERENCES

1. World health organization, Global status report on noncommunicable diseases, 2010, executive summary. – Geneva, 2011.
2. WHO The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response – Copenhagen, 2009.
3. Izmailova O.V., Kalinina A.M., Eganyan R.A. Alimentary-dependent risk factors of arterial hypertension and technologies for their correction (a review of literature) // Profylakticheskaja meditsina. – 2011. – №1. – P.19-28 (in Russian)
4. Rakov A.L. Global epidemic of obesity // Novaia apteka. – 2008. – №6. – P.11. (in Russian)
5. Diet, nutrition and prevention from chronic disease, Report of Joint FAO/WHO Expert Consultation. – Geneva, 2003.
6. Savchenkov M.F., Sosodova L.M., Kalyagin A.N., et al. The most important issues of preservation of health and longevity // Almanach sestrinskogo dela. – 2011. – Vol. 4. №1-2. – P.4-13. (in Russian)
7. Shutova V.I., Danilova L.I. Ojirenie ili sindrom izbitochnoi massi tela// Meditsinskie novosti. – 2004. – №7. – P.41-47. (in Russian)
8. Rao S.V., Donahue M., PiSunyer F.X., Fuster V. Obesity as a

risk factor in coronary artery disease // Am Heart J. – 2001. – Vol. 142– P.1002-1007.

9. Robert S.B. High-glycemic index foods, hunger, and obesity: is there connection? // Nutrition review. – 2000. – №58. – P.163-169.

10. Scheen A.J., Van Gaal L.F. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes // Lancet Diabetes Endocrinology. – 2014. – Vol. 2. №11. – P.911-922.

11. WHO Global health observatory: Overweight, Situation and trends (2013) http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/

12. World health organization. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Western pacific region and IASO. – 2000. – P.22-30.

13. World Health Organization. Cardiovascular disease prevention and control. Translating evidence into action. – Geneva, 2005. – P.10-29.

14. World Health Organization, WHO STEPS surveillance manual: The WHO Stepwise approach to chronic disease risk factor surveillance. – Geneva, 2008.

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 гигиена детей и подростков ИГМУ, 664003, г. Иркутск, Красного восстания, 1, e-mail: ignatievalp@yahdex.ru; Багжаргал Содгэрэл – старший научный сотрудник, д.м.н., сектор кардиологической хирургии, Научно-исследовательский институт медицины Монголии.

Information About the Authors:

Norov Bolormaa – researcher, Nutrition division of 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 Cardiological surgery of The Institute of Medical Sciences, Mongolia.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЕТОМ ВИРЕМИИ

Валентина Григорьевна Савватеева, Наталья Сергеевна Ветрова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра педиатрии № 2, зав. – к.м.н., доцент Е.И. Васильева)

Резюме. Изучены клинические, лабораторные и инструментальные проявления цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) при манифестации в первые три месяца жизни ребенка в зависимости от обнаружения виремии (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 32 детей в сравнении со 123 детьми, у которых выявлены только антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ). Факторы риска виремии при манифестации ЦМВИ статистически значимо связаны с профессиями группы риска, неблагоприятным акушерским анамнезом. Клинические симптомы и результаты инструментальных исследований характеризовали глубокие нарушения практически по всем органам и системам с преобладанием поражения ЦНС на фоне нарастания титра Ig G антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) в обеих группах (95,0% против 96,5% в группе сравнения). Статистически значимо более высокая частота судорожного синдрома в условиях виремии ($p=0,023$), преобладание вентрикулита и неспецифического язвенного колита, в то время как в группе сравнения – эпендиматита. Геморрагический синдром при виремии имел место у 17,4% детей на фоне снижения уровня тромбоцитов и анемии ($p=0,001$).

Ключевые слова: дети, цитомегаловирусная инфекция, виремия, новорожденные.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF COURSE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION TAKING INTO CONSIDERATION VIREMIA

V.G. Savvateeva, N.S. Vetrova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. There have been studied clinical, instrumental and laboratory manifestations of cytomegalovirus infection (cmvi) when the demonstrations in the first three months of a child's life depending on the detection of viremia (PCR diagnostics) in 32 children in comparison with 123 children who showed only antibodies to CMV. Risk Factors of viremia during demonstrations of cmvi statistically significantly associated with the professions of the risk groups, adverse obstetric history. The clinical symptoms and the results of instrumental studies were characterized by profound disturbances in almost all organs and systems with a predominance of CNS against the growth of the titer of IgG antibodies to CMV in both groups (95,0% vs. 96,5% in the comparison group). Significantly higher was the frequency of seizures in terms of viremia ($p=0,023$), the predominance of ventriculitis and ulcerative colitis, while in the comparison group epidemicity prevailed. Hemorrhagic syndrome in viremia occurred in 17,4% of the children with the decline in the platelet count and anemia ($p=0,001$).

Key words: children, cytomegalovirus infection, viremia.

Важное место в структуре заболеваемости и смертности детей первого года жизни занимают внутриутробные инфекции, среди которых ведущая роль принадлежит цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [6,7]. Широкое распространение инфицированности ЦМВИ в человеческой популяции, колеблющееся, по разным данным, от 13% до 90% у детей и от 40% до 95% – у взрослых, разнообразие путей передачи возбудителя, полиморфизм клинической симптоматики, а также тот факт, что инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) во внутриутробном периоде и после рождения часто приводит к необратимым клиническим проявлениям [3,6,7], обосновывает актуальность научной работы.

Цель исследования: изучить особенности течения цитомегаловирусной инфекции при клинической манифестации в первые три месяца постнатального периода с учетом виремии.

Материалы и методы

Наблюдения выполнены на базе Городской Иваново-Матренинской детской клинической больницы, лабораторные исследования проводились в лабораториях этой же клиники и Иркутском областном клиническом консультативно-диагностическом центре. Для выявления особенностей клинических проявлений ЦМВИ в ситуации обнаружения антительных маркеров методом иммуноферментного анализа и выявления цитомегаловируса (ЦМВ) в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была сформирована основная группа – 32 пациента с верифицированной виремией. Группа сравнения представлена 123 пациентами с проявлениями ЦМВИ (Ig G, IgM, авидность), но без обнаружения вируса в сыворотке крови методом ПЦР. Группы сравнения были идентичны по гестационным срокам, возрасту, соотношению доношенных и недоношенных детей, характеру вскармливания (табл. 1).

Включение детей в исследование происходило после до-

бровольного информированного согласия всех их законных представителей. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Таблица 1

Характеристика групп наблюдения при манифестации ЦМВИ с учетом виремии

№	Признаки	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=123)
1	Возраст, дни	58±61,5	51±54
2	Мальчики, %	53,1%	65%
3	Девочки, %	46,9%	35%
4	Недоношенные, %	40,6%	40,7%
5	Гестационный возраст, нед	32±2,4	32±3
6	Грудное вскармливание	68,8%	58,6%
7	Искусственное вскармливание	31,3%	41,4%
8	Неонатальная манифестация	31,3%	41%
9	Постнеонатальная манифестация	68,7%	59%
10	Инвалидность в раннем возрасте	18,8%	12,2%

Примечания: различия в основной группе и группе сравнения по указанным признакам незначимы.

В процессе статистического анализа количественные признаки были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса (W-теста). В случаях, когда распределение было отличным от нормального, сравнение проводилось по непараметрическим критериям: T-критерий Манна-Уитни, z-критерий (для выборочных долей) с определением вероятности ошибки (p). Для характеристики различий качественных признаков использовали χ^2 – критерий Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$ (вероятность ошибочного суждения менее 5%).

Результаты и обсуждение

При анализе течения антенатального периода выявлено наличие у беременных профессий высокой группы риска по контаминации ЦМВ в основной группе в 18,8% случаев, в то время как у пациентов из группы сравнения этот показатель составил 4,9% ($p=0,025$). В ситуации неблагоприятного течения беременности в основной группе в 6 раз чаще имела место замершая беременность, грубая врожденная патология плода, в два раза чаще у женщин этой группы патология органов репродуктивной системы отягощала течение настоящей беременности, у каждой второй женщины в группах наблюдения беременность протекала на фоне анемии.

В структуре патологии в системе мать-плод, по данным УЗИ, обращает на себя внимание наличие хронической фетоплацентарной недостаточности у всех пациенток, инфицированных ЦМВ, с развитием хронической внутриутробной гипоксии плода в половине случаев, патологии плаценты – у каждой 7 беременной. Статистически значимо дисамнион в виде маловодия чаще имел место у рожениц основной группы ($p=0,037$).

К особенностям интранатального периода относится то, что у рожениц основной группы в два раза чаще зафиксирована слабость родовой деятельности, требующая медикаментозной помощи в родах, длительный безводный период, который является фактором риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденных ($p>0,05$). Показатели физического развития при рождении, частота появления задержки внутриутробного развития плода, его структура, оценка новорожденных по шкале Вирджинии Апгар, тяжесть и структура патологии в первые дни жизни у новорожденных в группах наблюдения статистически значимых различий не имели.

Патология ЦНС выявлена у 90,6% пациентов первой группы и 95,1% детей второй. Микроцефалия в два раза чаще имела место у пациентов с вирусемией (6,25% и 3,3% соответственно), гидроцефалия, наоборот, в 5 раз чаще зафиксирована у пациентов группы сравнения (3,1% и 15,5%). Статистически значимых различий в структуре патологии ЦНС в группах наблюдения не выявлено.

Синдромальные проявления патологии ЦНС значимо отличались по следующим позициям: симптомы угнетения ЦНС зафиксированы у 12,5% пациентов с вирусемией и значительно чаще у детей из группы сравнения – 32,5% ($p=0,044$), судорожный синдром – в 2 раза чаще у пациентов с вирусемией (31% и 12,8%, соответственно) ($p=0,037$). Воспалительные изменения ЦНС по результатам нейросонографии определены у 60% детей с вирусемией против 67,4%. В структуре воспалительных проявлений энцефалит в два раза чаще имел место у новорожденных первой группы, у пациентов второй группы зафиксировано в 4 раза более частое развитие эпендиматита ($p=0,02$).

Невоспалительные изменения структуры головного мозга имели место у 76,2% пациентов с вирусемией и у 90,6% детей группы сравнения. В структуре данной патологии у новорожденных основной группы в 3 раза чаще встречается глиоз в проекции стриарных артерий как проявление исхода течения внутриутробной инфекции.

С одинаковой частотой встречалось генерализованное течение инфекции в группах наблюдения – у 41% пациентов. Латентное течение ВУИ имело место у 31% новорожденных в основной группе, в группе сравнения этот показатель составил 17% ($p>0,05$). Манифестация заболевания в первые недели жизни (интранатальное инфицирование) у пациентов первой группы имела место в 15,5% случаев и в два раза чаще у пациентов второй – в 31,7% случаев.

Инвалидность в раннем возрасте определена у 18,7% детей основной группы и у 13,0% пациентов группы сравнения ($p>0,05$).

Патология дыхательной системы представлена преимущественно пневмониями и значимых различий в ее структуре не выявлено. Рентгенологически диагноз подтверж-

ден у 84% и 78% пациентов, соответственно. Патология ЖКТ встречалась у каждого второго пациента с вирусемией ($p=0,023$) и характеризовалась в 4 раза более частым развитием некротического энтероколита.

Классические проявления ЦМВИ в виде поражения печени [5] встречались у 69% пациентов основной группы и у 65% детей группы сравнения. Незначительно чаще у детей с вирусемией верифицирован гепатит – 25% против 18,7%, соответственно.

Патология МВС имела место у 18,8% новорожденных с вирусемией и у 22% детей без таковой, т.е. статистически не различалась.

Присоединение вторичной инфекции, зачастую осложняющей течение вирусных инфекций, с одинаковой частотой встречалось в группах наблюдения, структура данной патологии значимо не различалась.

Тромбоцитопения на фоне анемии имела место у 22,2% новорожденных с ЦМВИ, протекающей с вирусемией, и у

Таблица 2

Показатели гемограммы у новорожденных в группах наблюдения

№	Показатель гемограммы	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=123)	p
1	Содержание эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4,0 \pm 1,7*	4,1 \pm 0,8*	p=0,022
2	Содержание гемоглобина, г/л	96,1 \pm 12,9*	113 \pm 21,4*	p=0,001
3	Гематокрит, %	36,1 \pm 9,3	39,2 \pm 8,3	p>0,05
4	Содержание тромбоцитов, $\times 10^9/л$	132,4 \pm 61,7	116,1 \pm 55,8	p>0,05
5	Содержание лейкоцитов, $\times 10^9/л$	9,3 \pm 4,8	9,8 \pm 6	p>0,05
6	Эозинофилы, %	3,7 \pm 2,5	3,5 \pm 3,8	p>0,05
7	Палочкоядерные лейкоциты, %	3,2 \pm 3,1	3,1 \pm 3,7	p>0,05
8	Сегментоядерные лейкоциты, %	25,6 \pm 13,8	27,7 \pm 13,6	p>0,05
9	Лимфоциты, %	59,5 \pm 16,9	57,1 \pm 15,3	p>0,05
10	Моноциты, %	7,9 \pm 4,8	7,8 \pm 4,5	p>0,05
11	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	9,3 \pm 9,8	6,5 \pm 9,1	p=0,009

Примечание: * - статистически значимые различия.

17,1% детей группы сравнения. Геморрагический синдром одинаково часто встречался у пациентов изучаемых групп – 27,8% и 23,5%, соответственно (табл. 2).

Таким образом, результаты данного исследования выявляют значимое патогенное влияние ЦМВИ как при наличии вирусемии, так и без обнаружения возбудителя инфекции в крови. При изучении течения антенатального периода фактором риска развития вирусемии является наличие у беременных профессий высокой группы риска по контаминации ЦМВ: в основной группе – 18,8% беременных, в группе сравнения – 4,9% ($p=0,025$). Хроническая фетоплацентарная недостаточность имела место у всех пациенток, инфицированных ЦМВ с развитием хронической внутриутробной гипоксии плода, в половине случаев, патология плаценты имела место у каждой 7 беременной, отмечено в два раза более частое развитие маловодия у рожениц основной группы ($p=0,037$). При манифестации ЦМВИ обращает внимание в 2 раза более частое наличие судорожного синдрома у пациентов с вирусемией ($p=0,037$). Энцефалит в 3 раза чаще имел место у новорожденных с вирусемией, у пациентов из группы сравнения зафиксировано в 4 раза более частое развитие эпендиматита ($p=0,02$). Заболевания ЖКТ в группах наблюдения – у 56,3% новорожденных основной группы и у 32,5% пациентов группы сравнения ($p=0,023$) с развитием некротического энтероколита у каждого четвертого ребенка в основной группе.

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 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батышева Т.Т., Пасхина И.Н., Пшемьская И.А. и др. Перинатальное поражение центральной нервной системы у детей первого года жизни с цитомегаловирусной инфекцией // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112. №7. – С.77-83.
2. Божбанбаева Н.С. Клинико-лабораторная характеристика внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей // Инфекционные болезни. – 2010. – №1. – С.107-111.
3. Логинова М.С., Брегель Л.В., Субботин В.М. и др. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 110. №3. – С.79-81.
4. Максимова С.М. Цитомегаловирусная инфекция. Особенности клинического течения у детей раннего возраста // Здоровье ребенка. – 2010. – №6. – С.21-28.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Участковый педиатр. – 2010. – №1. – С.10-11.
6. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Герпесвирусные гепатиты у детей // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. №3. – С.136-142.
7. Voppana S.B. Dried blood spot real-time PCR assays to screen newborns for CMVI // JAMA. – 2010. – Vol. 303. №14. – P.1375-1382.
8. Tian C. Congenital infections, Part 1 // NeoReviews. – 2010. – Vol. 11. – P.436-446.

REFERENCES

1. Barysheva T.T., Pashina I.N., Przemyska I.A., et al. Perinatal Central nervous system in children the first year of life with cytomegalovirus infection // Zhurnal neurologii i psikiatrii. – 2012. – Vol. 112. №7. – P.77-83. (in Russian)
2. Bozhbanbaeva N.S. With. Clinical and laboratory characteristics of intrauterine cytomegalovirus infection in newborn infants // Infekcionnye bolezni. – 2010. – №1. – P.107-111. (in Russian)
3. Loginova M.S., Bregel L.V., Subbotin V.M., et al. Heart injury in infants with cytomegalovirus infection // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 110. №3. – P.79-81. (in Russian)
4. Maksimova S.M. Cytomegalovirus infection. Peculiarities of the clinical course in children of early age // Zdorovie rebyonka. – 2010. – №6. – P.21-28. (in Russian)
5. Nikonov A.P., Ascaturova O.R. Cytomegalovirus infection // Uchastkovij pediatr. – 2010. – №1. – P.10-11. (in Russian)
6. Uchaikin C.F., Smirnov A.V., Chuelov S.B., Rossina A.L. Herpes hepatitis in children // Peditria. – 2012. – Vol. 91. №3. – P.136-142. (in Russian)
7. Voppana S.B. Dried blood spot real-time PCR assays to screen newborns for CMVI // JAMA. – 2010. – Vol. 303. №14. – P.1375-1382.
8. Tian C. Congenital infections, Part 1 // NeoReviews. – 2010. – Vol. 11. – P.436-446.

Информация об авторах:

Савватеева Валентина Григорьевна – профессор кафедры педиатрии №2 ИГМУ, e-mail: savvateeva_vg@mail.ru; Ветрова Наталья Сергеевна – ассистент кафедры педиатрии №2, e-mail: nataliyvetr@list.ru.

Information About the Authors:

Savvateeva Valentina Grigorievna – Professor, Department of Pediatrics №2, e-mail: savvateeva_vg@mail.ru; Vetrova Natalia Sergeevna – assistant Department of Pediatrics №2, e-mail: nataliyvetr@list.ru.

© ЖАРГАЛ Б., ХИШИГСУРЭН З. – 2014
УДК: 616.89.428.1:615.851.133.6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

Батхурэл Жаргал, Зууннаст Хишигсурэн
(Монгольский государственный медицинский университет, кафедра психического здоровья, зав. – д.ф.н. З. Хишигсурэн, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Исследованы факторы риска соматоформных расстройств, клинические признаки, частота обращений за медицинской помощью, изменений в жизни и работе, возникших из-за данного расстройства в группе лиц «случай-контроль» и в группе «контроль». Показано, что больные с соматоформными расстройствами имеют признаки соматических заболеваний, чаще изменяют образ жизни, чаще обращаются к врачам за медицинской помощью, проводят многочисленные анализы, тратят по несколько миллионов тугриков на лечение. Факторами риска соматоформных расстройств чаще оказываются воспоминания о неприятных событиях в жизни.

Ключевые слова: соматоформные расстройства, факторы риска, клинические признаки.

THE RESULTS OF RISK FACTORS AND CLINICAL SYMPTOMS OF SOMATOFORM DISORDERS

B. Jargal, Z. Khishigsuren
(Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary. Investigated risk factors for somatoform disorders, clinical signs, the frequency of medical consultations, changes in life and work that have arisen because of the disorder in a group of persons “case-control” and in the “control”. It has been shown that patients with somatoform disorders have symptoms of somatic diseases, frequently changing lifestyle, increasingly appealing to doctors for medical aid, conduct numerous tests, spend a few million MNT for treatment. The risk factors of somatoform disorders more likely are memories of unpleasant events in life.

Key words: somatoform disorder, risk factor, clinical symptoms.

Иногда у людей наблюдается повторяющееся возникновение физических симптомов, наряду с постоянными требованиями медицинских обследований, вопреки подтверждающимся отрицательными результатами анализов и заверениям врачей об отсутствии органической природы. В большинстве

случаев люди думают, что заболели болезнью, которая нигде не диагностируется, или же считают медицинских работников некомпетентными в решении их проблем [1].

Такие разнообразие, не подтверждающиеся медицинскими анализами жалобы, в основном, возникающие из-за не-

благоприятного психологического воздействия в настоящее время объединяются в группу расстройств под названиями «Необъяснимые физические жалобы» или «Соматоформные расстройства».

На начальном уровне оказания медицинской помощи участковыми врачами диагностируется 25 психических расстройств, из них одним из 6 наиболее часто встречающихся психических заболеваний, требующих лечения, и имеющих высокий показатель обращаемости, являются соматоформные расстройства.

По исследованию Т.В. Ustin, N. Sartorius (1995), проведенному в западных странах согласно критериям диагностики десятой международной классификации болезней (ICD-10), на начальном уровне оказания медицинской помощи от 14 до 36% составляют психические, 2,7% – психосоматические и 0,8% – ипохондрические расстройства [2].

На начальном уровне оказания медицинской помощи соматоформные расстройства имеют низкий процент раннего выявления по следующим причинам:

1. Недостаточное понимание взаимной обусловленности физического, психического и социального состояния пациента среди медицинских работников вследствие чего всех больных часто делят на две группы: или по физическим или по психическим заболеваниям, при этом исследуемые нами пациенты вынуждены оставаться как бы в положении между «двух стен».

2. Трудности в диагностике пациентов в связи с тем, что жалобы, которые они имеют, сходны как с основными соматическими, так и с психическими признаками, несмотря на отсутствие органической причины.

3. Своевременная диагностика соматоформных расстройств производится на должном уровне в развитых государствах, тогда как в нашей стране диагностика и лечение остаются на невысоком уровне, несмотря на наличие преподавания этой темы как в медицинских образовательных учреждениях, так и на факультетах послевузовского обучения.

4. Недостаточность медицинского образования среди людей, страдающих данным заболеванием, приводит к тому, что они обращают внимание лишь на соматическое здоровье, в течение длительного времени не могут понять какую помощь должны получить и не обращаются к психиатру.

5. Отрицательное понимание психического здоровья среди населения, боязнь стигматизации психических больных ведет к нежеланию обращения за психиатрической помощью [4].

Цель исследования: исследование факторов риска соматоформных расстройств, клинических признаков, факторов, влияющих на рецидив заболевания, состояния обращений за медицинской помощью, изменений в жизни и работе, возникших из-за данного расстройства.

Материалы и методы

Исследование проводилось в группах исследования «случай» и группе «контроль». Размер выборки был установлен двумя способами:

В группу «случай» вошли 73 пациента с соматоформными расстройствами в возрасте 21-78 лет, обратившихся за медицинской помощью в клиники, санатории и медицинские центры города Улан-Батора в районах Чингэлтэй, Сонгино-Хайрхан, Хан-Уул, Сухбаатар, Баянзурх и Баянгол в период 2009-2014 гг.

В группу «контроль» вошли 148 человек в возрасте от 21-65 лет, подобранных путем целевой выборки среди населения.

Критерии включения группы «случай»:

1. Гражданин Монголии
2. Добровольное согласие на участие в исследовании
3. В течение последних двух лет много раз неоднократно обследовался у врачей, сдавал анализы, несмотря на отсутствие органической природы заболевания предъявлял жалобы со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и половой систем и жалобы на боль.

4. В последние 2 года исследуемый не меньше 3 раз обращался за консультацией по жалобам физического характера к специализированным врачам-консультантам и лечился у них.

5. Исследуемый отрицает диагноз и результаты медицинских обследований, удостоверяющих отсутствие у него соматических расстройств.

6. Исследуемый предьявляет наличие не менее пяти беспричинных жалоб соматического характера.

7. В анамнезе исследуемого имели место неприятные для него события

8. Исследуемый уделяет чрезмерное внимание своему здоровью.

9. В последнее время исследуемый постоянно тяготеет воспоминаниями о неприятных событиях, имевших место в его жизни.

Критерии исключения группы «случай»:

1. Иностранного гражданина.

2. Отказ от участия в исследовании.

3. Исследуемый не отвечает диагностическим критериям психиатрии и статистическим критериям DSM-IV главы «Соматоформные расстройства».

Критерии включения группы «контроль»:

1. Отсутствие в последние 2 года многочисленных соматических жалоб.

2. Отсутствие в последние 2 года обращения к специализированным врачам.

3. Отсутствие сдачи и повтора различных анализов.

4. Отсутствие актов полового и физического насилия.

5. Отсутствие случаев смерти близких людей.

6. Отсутствие чрезмерного внимания к состоянию своего здоровья.

Методика исследования в группе «случай»:

Первая фаза: Проведение индивидуального собеседования. Индивидуальное собеседование проводилось во врачебных кабинетах клиник и санаториев без посторонних, в тихой и спокойной обстановке с участием исследуемого и исследователя. У исследуемого получили информированное согласие, документированное с помощью письменно подписанной и датированной формы Информированного Согласия на участие в исследовании согласно протоколу этической биомедицинской комиссии Монгольского университета медицинских наук от 07/01/2010 г. №74.

Вторая фаза: Оценка исследуемого по диагностическим критериям психиатрии и статистическим критериям DSM-IV главы «Соматоформные расстройства». У исследуемого получили интервью с помощью диагностического опросника «Соматоформные расстройства» по критериям DSM-IV, код 300.81.

Третья фаза: Оценка результатов анализов и медицинской карты исследуемого. Согласно этическому разрешению для проведения оценки данные медицинской карты и анализов исследуемого были скопированы. На проведение оценки медицинской карты и анализов каждого исследуемого затрачено от 90 до 120 мин. Полученные материалы были тайно закодированы и уничтожены после статистической обработки.

Методика исследования в группе «контроль»:

Соотношение исследуемых, по сравнению с группой «случай», составило пропорцию 1:2 или 73:148 исследуемых.

В группу «контроль» исследования были отобраны люди, идентичные по возрасту и полу исследуемых в группе «случай». Все исследуемые заполнили опросник по соматоформным расстройствам из 6 глав и шкалу депрессии Бека.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием непараметрических критериев в программном пакете Statistica v. 6 (USA, 1999). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовал 221 человек в возрасте 21-78 лет. В группу «случай» вошли 73 (33,0%) человека, в контрольную группу – 148 (67,0%). Среди всех обследованных 168 (76,0%) женщин, 53 (24,0%) – мужчины. Возраст мужчин – $39,3 \pm 10,8$ лет, женщин – $41,4 \pm 11,0$ лет. Во всей исследованной группе средний возраст составил $40,9 \pm 10,9$ лет. В группе «случай» – $41,1 \pm 11,5$ лет, в группе «контроль» – $40,8 \pm 10,7$.

Состояние получения медицинской помощи исследуемыми

Люди с соматоформными расстройствами, в силу различных физических жалоб, часто обращаются к врачам-специалистам и проходят многочисленные клинические ис-

Таблица 1

Среднее число обращений за медицинской помощью пациентов группы «случай» за последние 2 года

Показатели	С соматоформными расстройствами n=73 Среднее арифметическое (СХ)
Возраст начала болезни	32,8 (6,3)
Продолжительность обращения за медицинской помощью	9,1 (8,3)
Число обращений в медучреждения за последние 2 года	12,2 (8,33)
Число врачебных обследований за последние 2 года	14,6 (9,5)
Число сданных анализов за последние 2 года	20,1 (11,9)
Материальные средства затраченные на обследование за последние 2 года	4281818.2 (7411896.03)

следования и анализы. По результатам нашего исследования средний возраст начала заболевания составил 32,8±6,3 лет, средняя продолжительность получения медицинской помощи – 9,1±8,3 лет, среднее число обращений в медицинские учреждения в последние 2 года – 12,2±8,33, число врачебных обследований в последние 2 года – 14,6±9,5. Число сданных анализов и обследований составило 20,1±11,9, затрачено материальных средств на обследование 4281818±7411896 тугриков (табл. 1).

Из общего числа исследуемых 15 (6,8%) человек обращались за медицинской помощью за границей (в группе «случай» – 12 (5,4%), в группе «контроль» – 3 (1,4%). В обеих группах обследование у психиатра получили

исследуемой группе было у 44 (19,9%) человек (в группе «случай-контроль» – у 39 (17,6%), в группе «контроль» – у 5 (2,3%). Во всей исследуемой группе получили освобождение

Таблица 3

Изменения в жизни и работе вследствие болезни в группах «случай-контроль» и контрольной

Показатели	Общее число n=221 (%)	С соматоформными расстройствами n=73 (%)	Без соматоформных расстройств n=148 (%)	P-величина
Обеспокоенность состоянием здоровья	90 (40,7)	61 (27,6)	29 (13,1)	0,001
Снижение активности и интереса к семейной жизни	44 (19,9)	39 (17,6)	5 (2,3)	0,001
Увольнение или освобождение с работы	31 (14,0)	24 (10,9)	7 (3,2)	0,001
Семейный развод	9 (4,1)	9 (4,1)		0,001
Отчуждение от друзей	38 (17,2)	36 (16,3)	2 (0,9)	0,001
Сложность ухода за детьми	28 (12,7)	16 (7,2)	12 (5,4)	0,004

Примечания: *p<0,001, **p<0,01.

ние от работы или уволились 31 (14,0%) человек, перестали общаться с друзьями – 38 (17,2%), испытывали сложности по уходу за детьми – 28 (12,7%). Эти явления статистически значимо чаще встречались у пациентов группы «случай» (p=0,001).

Таблица 2

Варианты обращения за помощью в медицинские учреждения и к другим немедицинским специалистам

Показатели	Общее число n=221 (%)	С соматоформными расстройствами n=73 (%)	Без соматоформных расстройств n=148 (%)	p
Обследование за границей	15 (6,8)	12 (5,4)	3 (1,4)	
Обращение к психиатрам	18 (8,1)	14 (6,3)	4 (1,8)	0,001*
Обращение к психологам	23 (10,4)	14 (6,3)	9 (4,1)	0,003**
Обращение к врачам традиционной медицины	76 (34,4)	52 (23,5)	24 (10,9)	0,001*
Обращение к священникам, шаманам, экстрасенсам	85 (38,5)	51 (23,1)	34 (15,4)	0,001*

Примечания: *p<0,001, **p<0,01.

18 (8,1%) исследуемых, обратились к психологу – 23 (10,4%), к врачам традиционной медицины – 76 (34,4%), к священникам, шаманам, экстрасенсам – 85 (38,5%). Обращения за помощью в медицинские учреждения и к другим немедицинским специалистам было статистически значимо выше в группе «случай» (p=0,001) (табл. 2).

Люди с соматоформными расстройствами из-за своей болезни тем или иным образом уходят или освобождаются с работы или учёбы, отчуждаются от друзей. Мы провели сравнительное исследование этого обстоятельства в группах «случай» и «контроль» (табл. 3). Очень обеспокоены состоянием своего здоровья в обеих исследуемых группах были 90 (40,7%) человек (в группе «случай» – 61 (27,6%), в группе «контроль» – 29 (13,1%). Снижение активности и интереса к семейной жизни из-за болезни во всей

Результаты влияния факторов риска на развитие соматоформных расстройств

Мы исследовали влияние факторов риска на развитие соматоформных расстройств способом логистической регрессии (табл. 4).

Представленные данные показывают, что постоянное воспоминание неприятных событий наблюдалось (OR=15,82, p=0,001), получение неприятной информации или информации об H1N1

Таблица 4

Результаты логистической регрессии при определении различных факторов риска развития соматоформных расстройств

Показатели риска	Общее число	OR отношение шансов	95%-й доверительный интервал		p
			Нижний	Верхний	
Смерть близких					
Нет	174	1			
Да	46	2,49	0,94	6,59	0,066**
Получение неприятной информации или информации об H1N1					
Нет	195	1			
Да	26	6,95	1,75	27,64	0,006
Постоянное воспоминание неприятных событий					
Нет	143	1			
Да	78	15,82	6,85	36,53	0,001*
Физическое насилие					
Нет	195	1			
Да	26	5,33	1,5	18,91	0,01
Чрезмерная рабочая нагрузка					
Нет	163	1			
Да	58	3,46	1,43	8,4	0,006
Финансовые трудности					
Нет	139	1			
Да	82	2,74	1,16	6,49	0,022

Примечания: *p<0,001, **p<0,01.

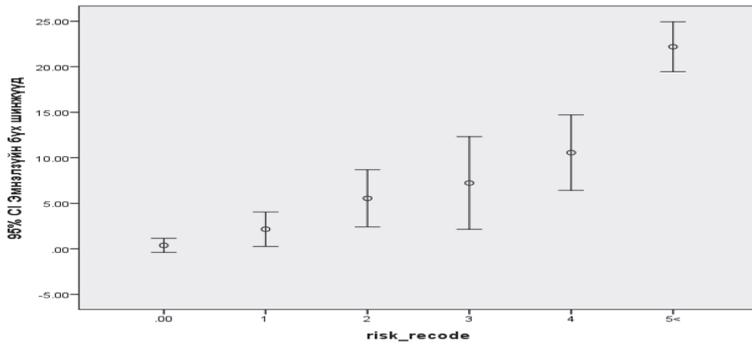


Рис. 1. Корреляция физических признаков от психологических травм.

(OR=6,95, p=0,006), физическое насилие (OR=5,33, p=0,001), чрезмерная рабочая нагрузка (OR=3,46, p=0,006), финансовые трудности (OR=2,74, p=0,022), смерть близких (OR=2,49, p=0,066) имели статистическую значимость как факторы риска развития болезни.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что психологические потрясения отрицательно воздействуют на здоровье человека и проявляются физическими жалобами.

На рисунке 1 представлены результаты изучения линейной регрессии. Показано усиление проявления клинических признаков организма по мере увеличения факторов риска.

С увеличением психологических травм увеличивается число физических признаков по средней линейной взаимосвязи (коэффициент корреляции составляет $r=0,577$, $p=0,001$).

Внезапная смерть близких является одним из важнейших факторов риска, ведущих к заболеванию соматоформным расстройством. Ниже приводится описание клинических проявлений, связанных с влиянием психологической травмы на человека.

Результаты выявления клинических признаков соматоформных расстройств

В таблице 5 представлены клинические признаки со стороны пищеварительной, мочевыделительной, половой, вегетативной и сердечно-сосудистой систем, выявленные в группе «случай-контроль».

Из таблицы 5 видно, что наиболее часто у исследуемых встречались следующие признаки:

головная боль (50,2%), тошнота (45,2%), вздутие живота (43,4%), боль в шее (46,2%), боль в спине (43,4%), снижение эрекции (53,7%).

Наличие таких признаков как: потеря сил (OR=22,80, p=0,001), быстрая утомляемость (OR 16,72, p=0,001), раздражительность (OR=18,48, p=0,001), одышка (OR=12,35, p=0,001), боль при мочеиспускании (OR=11,05, p=0,001), по сравнению с отсутствием оных у исследуемых в группе «контроль», чаще вели к соматоформным расстройствам.

Расстройства, возникающие под воздействием стресса, являются наиболее часто встречающимися на начальном уровне оказания медицинской помощи. В нашем исследовании преобладали женщины (76,0%). По данным других авторов, соматоформным расстройствам более подвержены женщины, а именно, S. Seifsafari определил, что в Иране из 500 человек в возрасте 15-81 лет 380 (76,0%) исследуемых составили женщины, Robert C. Smith в исследовании соматоформных расстройств выявил, что из 319 больных, 251 (78,7%) были женщины, Michael Ritsner также установил, что

Клинические признаки соматоформных расстройств

Таблица 5

Признаки	Общее число n=221 (%)	OR отношение шансов	95% доверительный интервал		p
			Нижний	Верхний	
Признаки пищеварительной системы					
Тошнота	45,2%	6,99	3,07	13,23	0,001*
Вздутие живота	43,4%	2,17	1,26	3,83	0,022
Рвота	27,6%	9,02	4,71	17,96	0,001
Срыгивание	27,6%	7,33	3,82	14,08	0,001
Потеря аппетита	29,0%	7,76	4,06	14,84	0,001
Налет на языке	27,1%	5,59	2,95	10,58	0,001
Сухость во рту	31,7%	5,81	3,12	10,79	0,001
Отрыжка	39,4%	4,06	2,24	7,33	0,001
Постоянный жидкий стул	18,6%	2,02	1,01	4,02	0,076
Запор	20,4%	3,76	1,91	7,41	0,025**
Болевые признаки					
Боль в кишечнике	31,2%	5,49	2,96	10,19	0,001
Головная боль	50,2%	5,57	2,95	10,53	0,001
Боль в шее	46,2%	4,01	2,21	7,03	0,001
Боль в спине	43,4%	5,31	2,88	9,77	0,001
Суставные боли	36,2%	3,27	1,82	5,88	0,001
Боли в конечностях	38,0%	4,49	2,47	8,16	0,001
Боль грудной клетки	32,6%	6,50	3,49	12,13	0,001
Колющая боль в прямой кишке	19,0%	1,91	0,96	3,08	0,127
Боль при половом акте	15,4%	2,70	1,28	5,68	0,021
Боль при мочеиспускании	27,1%	11,05	5,56	21,97	0,001
Признаки мочевыделительной и половой системы					
Частое мочеиспускание	21,3%	4,26	2,15	8,26	0,002
Снижение либидо	32,1%	6,14	3,29	11,44	0,001
Болезненные менструации	31,7%	3,99	1,98	8,02	0,001
Дисменорея	29,3%	4,34	2,13	8,85	0,001
Обильные менструации	34,7%	4,01	2,01	7,99	0,001
Рвота при беременности	31,1%	2,88	1,44	5,74	0,002
Токсикоз при беременности	21,6%	3,71	1,73	7,99	0,001
Снижение эрекции	53,7%	6,46	1,77	23,61	0,001
Аноргазмия	29,6%	2,1	0,57	7,16	0,001
Признаки вегетативной и сердечно-сосудистой систем					
Колющие боли в сердце	34,8%	6,43	3,46	11,94	0,001
Повышение давления	28,5%	6,59	3,47	12,05	0,001
Одышка	31,7%	12,35	6,31	24,18	0,001
Сильная одышка	18,6%	12,05	5,32	27,29	0,001
Озноб	21,7%	9,57	4,60	19,87	0,001
Гипергидроз	37,1%	4,82	2,64	8,79	0,001
Покраснение	33,5%	4,47	2,44	8,16	0,001
Чувство комка в горле	18,6%	8,69	4,02	18,79	0,001
Раздражительность	34,4%	18,48	9,13	37,38	0,001
Астенические признаки					
Быстрая утомляемость	37,6%	16,72	8,32	33,58	0,001
Нарушение координации	33,5%	338	1,87	6,12	0,001
Забывчивость	24,0%	8,49	4,24	16,95	0,001
Плохой сон	36,2%	9,51	4,99	18,11	0,001
Потеря сил	34,8%	22,80	11,01	47,20	0,001

Примечания: *p<0,001, **p<0,01.

отношение мужчин к женщинам с соматоформными расстройствами составило 1:1.14, что соответствует и полученным нами данным.

По результатам исследования Leon Piterman больные с соматоформными расстройствами для получения медицинской помощи тратят в год в среднем от 2762-6354 долларов. В нашем исследовании показано, что исследуемые потратили более 4 млн тугриков за последние 2 года. Это связано с тем, что часто больные с соматоформными расстройствами отрицают диагнозы врачей о неорганической природе своего заболевания и увеличивают свои прямые и непрямые медицинские затраты, обращаясь к другим врачам, создавая таким образом так называемый «Doctor shopping».

Сравнение частоты выявленных клинических признаков по данным исследования

Клинические признаки	Abdulbari Bener	Наше исследование
Боль в животе	60 (31,2%)	43,4%
Боль в конечностях и суставах	74 (38,5%)	38,0%
Менструальные боли и другие	24 (18,7%)	31,7%
Головная боль	79 (41,1%)	50,2%
Боль в грудной клетке	56 (29,2%)	32,6%
Головокружение	35 (18,2%)	-
Учащение сердцебиения	62 (32,3%)	34,8%
Препятствия дыханию	33 (17,2%)	31,7%
Боль при половом акте	33 (17,2%)	15,4%
Вздутие живота, частый стул	49 (25,5%)	43,4%
Тошнота, отрыжка	66 (34,4%)	39,4%
Быстрая утомляемость	53 (27,6%)	34,8%
Плохой сон	72 (37,5%)	36,2%

Мы провели сравнение полученных результатов наиболее часто проявляющихся признаков заболевания с результатами исследователя Abdulbari Bener, проведенного на 192 больных с соматоформными расстройствами (табл. 6).

Таблица 6

Из представленных данных видно, что основные клинические проявления соматоформных расстройств совпадают в обоих исследованиях, различия лишь относительная частота этих проявлений.

По данным Т. Toft и А.Е. Dirkzwager, среди больных с соматоформными расстройствами значительно распространена депрессия. Это положение подтверждается и результатами нашего исследования, что свидетельствует о возможности ошибочной диагностики соматоформных расстройств и их коморбидном течении с другими психическими расстройствами.

Следовательно, полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследователей [1,2,3,5,7].

Таким образом, в возникновении и обострении соматоформных расстройств факторами риска являются воспоминания о неприятных событиях, имевших место в жизни, финансовые трудности и смерть близких ($p < 0,001$). Основными клиническими признаками соматоформных расстройств являются раздражительность, тошнота, головная боль, быстрая утомляемость ($p < 0,003$). Больные с соматоформными расстройствами неоднократно обращаются к врачам за медицинской помощью, проводят многочисленные ненужные анализы, тратят по несколько миллионов тугриков на лечение.

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 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Nolen-Hoeksema S. Abnormal psychology. – 3rd ed. – McGraw-Hill, 2003. – P.259-280.
2. Alloy L.B., Riskind J.H., Manos M.J. Table of contents for Abnormal psychology: current perspectives. – Boston etc.: McGraw-Hill, 2004. – 9 ed. – P.197-210.
3. Ustin T.B., Sartorius N. Mental illness in general health care: An international study. – Geneva, Switzerland, World Health Organization, and New York, John Wiley & Sons, 1995. – P.323-334.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). – Washington: American Psychiatric Association, 2000. – 4th ed. – 900 p.
5. De Waal M.W., Arnold I.A., Eekhof J.A., Van Hemert A.M. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment, and comorbidity with anxiety and depressive disorders // Br. J. Psychiatry. – 2004. – №184. – P.470-476.
6. Fink P., Steen Hansen M., Sondergaard L. Somatoform disorders among first-time referrals to a neurology service // Psychosomatics. – 2005. – Vol. 46. №6. – P.540-548.
7. Arnold I.A., De Waal M.W., Eekhof J.A., Van Hemert A.M. Somatoform disorder in Primary care: Course and the need for cognitive-behavioral treatment // Psychosomatics. – 2006. – Vol. 47. – P.498-503.

Информация об авторах:

Жаргал Батхурэл – к.м.н, старший преподаватель кафедры психического здоровья, Монгольский Государственный Медицинский Университет, 14210, улица С. Зориг район Сухбатара, Уланбатор, Монголия, e-mail: kjagaa@yahoo.com; Хишигсүрэн Зууннаст – д.ф.н, профессор, заведующий кафедрой психического здоровья, Национальный Университет медицинских наук, 14210, улица С. Зориг, район Сухбатор, Уланбатор, Монголия

Information About the Authors:

Jargal Batkhurel – MD, PhD, senior lecturer Department of Mental health, Mongolian National University of Medical Sciences, 14210, S. Zorig street, Sukhbaatar district, Ulaanbaatar, Mongolia, e-mail: kjagaa@yahoo.com; Khishigsuren Zuunnast – PhD, DSc, Professor, Head of Mental Health, Mongolian National University of Medical Sciences, 14210, S. Zorig street, Sukhbaatar district, Ulaanbaatar, Mongolia

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А., БУГАЕНКО Э.В. – 2014
УДК 615.322 :547.913

БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ СПИРТОВЫХ ЭКСТРАКТОВ *ARTEMISIA GLAUCA* И *ARTEMISIA SIEVERSIANA*, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

Ирина Дементьевна Зыкова, Александр Алексеевич Ефремов, Элеонора Владимировна Бугаенко
(Сибирский федеральный университет, Красноярск, ректор – акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов,
кафедра химии, зав. – д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

Резюме. Исследован состав спиртовых экстрактов полыни серой и полыни Сиверса. Показано, что в их состав входят хлорофилл а и б, каротиноиды, компоненты эфирных масел, флавоноиды, углеводы и др. Изучена бактерицидная активность полученных экстрактов по отношению к *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 209p, MRSA (метициллин резистентный *Staphylococcus aureus*), *Proteus vulgaris*. Отмечено, что спиртовые экстракты полыни серой и полыни Сиверса, произрастающих в Сибирском регионе, проявляют наибольшую бактерицидную активность по отношению к *Escherichia coli*.

Ключевые слова: *Artemisia glauca*, *Artemisia sieversiana*, спиртовые экстракты, бактерицидная активность.

BACTERICIDAL ACTIVITY OF ALCOHOLIC EXTRACTS OF *ARTEMISIA GLAUCA* AND *ARTEMISIA SIEVERSIANA*, GROWING IN THE SIBERIAN REGION

I.D. Zykova, A.A. Efremov, E.V. Bugaenko
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. The composition of spirit extracts of *Artemisia glauca* and *Artemisia sieversiana* were investigated. It is shown that they contain carotinoids, components of essential oils, flavonoids, chlorophyll a and chlorophyll b. Bactericidal activity of the received extracts in relation to *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 209p, MRSA (meticillin resistant *Staphylococcus aureus*), *Proteus vulgaris* were studied. It is noted that spirit extracts of a *Artemisia glauca* and *Artemisia sieversiana*, growing in the Siberian region, show the greatest bactericidal activity in relation to *Escherichia coli*.

Key words: *Artemisia glauca*, *Artemisia sieversiana*, alcoholic extracts, bactericidal activity.

Поиск новых видов лекарственного растительного сырья перспективен, прежде всего, среди близкородственных видов растений. Интересным в этом отношении по своему многообразию, распространению и сырьевым запасам являются растения рода Полынь (*Artemisia* L.), который насчитывает в Сибири 84 вида [1]. Многие из видов полыни, произрастающие на территории Сибирского региона, имеют обширный ареал и формируют значительную биомассу, что определяет перспективы их практического использования. Физиологическая активность полыней обусловлена разнообразием содержащихся в них биологически активных соединений. Установлено, что они обладают противовоспалительной, антимикробной и антифунгальной активностью [2].

Полынь Сиверса (*Artemisia sieversiana*) и полынь серая (*Artemisia glauca*) широко распространены на всей территории Сибири, и заготовка этого вида сырья для медицинских и пищевых целей возможна в Хакасии и Республике Тыва. Исследованию химического состава данного вида полыней посвящены работы [2-7]. Большая часть публикаций, посвященных полыни Сиверса и полыни серой, относится к исследованию только эфирного масла и определению его компонентного состава. Остальные группы соединений мало изучены. Отсутствуют данные по бактерицидной, антиоксидантной и другим видам активности. Это сдерживает разработку технологии биологически активных веществ из полыни Сибири.

Цель работы: определение бактерицидной активности спиртовых экстрактов *Artemisia glauca* и *Artemisia sieversiana*, произрастающих в Сибирском регионе.

Материалы и методы

В работе использовали надземную часть полыни серой и полыни Сиверса, собранной в Шушенском районе Красноярского края в июле 2013 года.

Экстрактивные вещества выделяли из предварительно высушенного сырья с использованием исчерпывающей экстракции в аппарате Сокслега. Содержание отдельных компонентов определяли по общепринятым методикам ко-

личественного химического анализа растительного сырья и с использованием электронной спектроскопии в ультрафиолетовой и видимой области спектра.

Бактерицидную активность определяли методом серийных разведений в 0,5 мл питательного бульона [4]. В качестве тест-штаммов использовали стандартные типовые культуры микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* 209p, MRSA (метициллин резистентный *Staphylococcus aureus*), *Proteus vulgaris*, предоставленные Красноярской краевой клинической микробиологической лабораторией.

Чистую культуру выращивали на скошенном питательном агаре, в течение 24 часов при 37°C. Из смыва выращенной культуры 0,85%-ым раствором хлорида натрия готовили взвесь густотой 10⁹ мкл/мл по оптическому стандарту мутности СОС 42-28-29-85. После определения «рабочей дозы» тест-культуры, титровали эфирное масло путем двукратных разведений в объеме 0,5 мл мясо-пептонного бульона, затем во все пробирки вносили по 0,5 мл «рабочей дозы» тест-культуры. Пробирки с эфирным маслом и тест-культурой ставили на три часа на экспозицию при 37°C, после чего вносили индикатор метиленовый синий с глюкозой и мясо-пептонным агаром, содержимое пробирок вновь смешивали и инкубировали в течение часа при температуре 37°C. Результат учитывали по цвету питательной среды. В том случае, если индикатор обесцвечивался, считалось, что подавления роста тест-культуры нет, если цвет не менялся, то это свидетельствовало о блокировке дыхательных ферментов бактериальных клеток тест-культур и их гибели.

Результаты и обсуждение

С использованием электронной спектроскопии в УФ- и видимой области спектра показано, что в состав спиртовых экстрактов, извлекаемых из *A. glauca*, входят хлорофилл, каротиноиды, компоненты эфирного масла, флавоноиды, углеводы.

В спиртовом экстракте надземной части *A. glauca* содержание красящих пигментов составило: хлорофилл а –

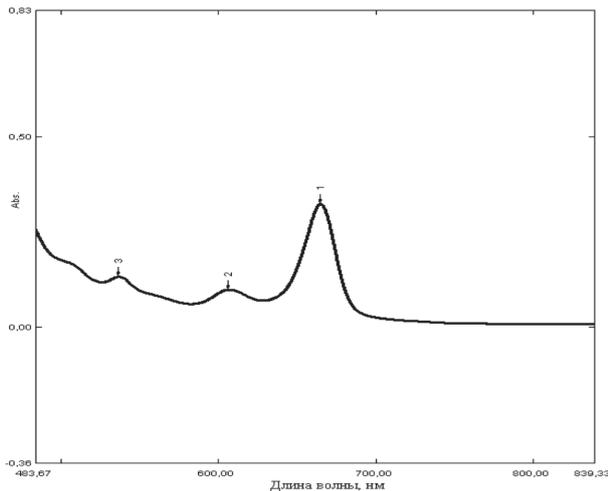


Рис. 1. Электронный спектр в видимой области спиртового экстракта *A. glauca* (1-665 нм, 2-606 нм, 3-536 нм).

95,7±0,6 мг (665 нм) и хлорофилл б – 29,9±0,2 мг (606 нм) из расчета на 100 г пробы. Кроме того, в спиртовой экстракт переходят каротиноиды – 38,9 мг (536 нм) (рис. 1).

В спиртовом экстракте надземной части *A. sieversiana* содержатся: хлорофилл а – 197,3±0,8 мг (664 нм) и хлорофилл б – 76,1±0,1 мг (606 нм) из расчета на 100 г пробы. Кроме того,

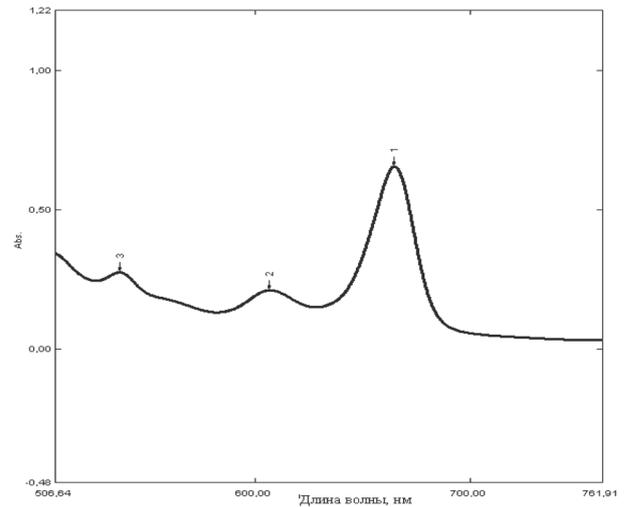


Рис. 2. Электронный спектр в видимой области спиртового экстракта *A. sieversiana* (1-664 нм, 2-606 нм, 3-537 нм).

в спиртовой экстракт переходят каротиноиды – 81,4 мг (537 нм) (рис. 2), компоненты эфирного масла, флавоноиды, углеводы и другие.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что минимальная подавляющая концентрация экстрактивных веществ, которая полностью убивает различный вид бактерий, различна. Наибольшую активность проявляет спиртовой экстракт полыни серой только по отношению к *Escherichia coli*.

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.

Таблица 1

Бактерицидная активность спиртовых экстрактов *A. glauca* и *A. sieversiana*

Вид бактерий	Минимальная подавляющая концентрация, мг/мл	
	<i>A. glauca</i>	<i>A. sieversiana</i>
<i>Klebsiella 204</i>	19,5	4,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLRS+	19,5	19,5
<i>Proteus vulgaris</i>	9,5	9,5
<i>Escherichia coli</i>	4,7	4,7
<i>Escherichia coli</i> ATCE	19,5	19,5
<i>Staphylococcus aureus</i> 209	19,5	19,5
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	19,5	19,5

ЛИТЕРАТУРА

1. Амельченко В.П. Биосистематика полыней Сибири. – Кемерово: Ирбис, 2006. – 238 с.
2. Березовская Т.П., Амельченко В.П., Красноборов И.М., Серых Е.А. Полыни Сибири: систематика, экология, химия, хемосистематика, перспективы использования. – Новосибирск, 1991. – 125 с.
3. Калинин Г.И., Зарубина Л.А., Березовская Т.П. и др. Эфирномасличные растения сибирской флоры – источники антимикробных средств // Ресурсоведческое и фитохимическое изучение лекарственной флоры СССР, 1991. – Т. XXIX. – С.89-93.
4. Полянская Е.В., Королюк Е.А., Ткачев А.В. Состав эфирного масла из полыни *Glauca* из Западной Сибири // Химия природных соединений. – 2007. – Т. 43. №5. – С.544-547.

5. Пушкарёва Е.С. Компонентный состав эфирного масла полыни Сиверса (*Artemisia Sieversiana*) Сибири и его отдельных фракций // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – Т. 12. №4. – С.624-628.
6. Suleimenov E.M., Ozek T., Demirci F, et al. Component composition of essential oils of *Artemisia lercheana* and *A. sieversiana* of the flora of Kazakhstan. Antimicrobial activity of *A. sieversiana* essential oil // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Vol. 45. №1. – P.120-123.
7. Liu Zhi Long, Liu Quan Ru, Chu Sha Sha, et al. Insecticidal Activity and Chemical Composition of the Essential Oils of *Artemisia lavandulaefolia* and *Artemisia sieversiana* from China // Chemistry and biodiversity. – 2010. –Vol. 7. №8. – P.2040-2045.

REFERENCES

1. Amelchenko V.P. Biosystematik of ice-holes of Siberia. – Kemerovo: IRBIS, 2006. – 238 p. (in Russian)
2. Berezovskaya T.P., Amelchenko V.P., Krasnoborov I.M., Grey E.A. Polyni of Siberia: systematization, ecology, chemistry, hemosystematika, use prospects. Novosibirsk, 1991. – 125 p. (in Russian)
3. Kalinkina G. I., Zarubina L.A., Berezovskaya T.P., et al. Efirnomaslichnye rasteniya of the Siberian flora – sources of antimicrobial means//Resursovedcheskoe and phytochemicheskoe izuchenie lekarstvennoy flory SSSR. – 1991. – Vol. XXIX. – P.89-93. (in Russian)
4. Polyanskaya E.V., Korolyuk E.A., Tkachev A.V. Composition of essential oil from *Artemisia glauca* from western Siberia // Khimia prirodnykh soedinenij. – 2007. – Vol. 43. №5. – P.544-547.

5. Pushkareva E.S. Component composition of essential oil of a wormwood of Sivers (*Artemisia Sieversiana*) of Siberia and its separate fractions // Sorbtionnyye i chromatograficheskye processy. – 2012. – Vol. 12. №4. – P.624-628. (in Russian)
6. Suleimenov E.M., Ozek T., Demirci F, et al. Component composition of essential oils of *Artemisia lercheana* and *A. sieversiana* of the flora of Kazakhstan. Antimicrobial activity of *A. sieversiana* essential oil // Chemistry of natural compounds. – 2009. – Vol. 45. №1. – P.120-123.
7. Liu Zhi Long, Liu Quan Ru, Chu Sha Sha, et al. Insecticidal Activity and Chemical Composition of the Essential Oils of *Artemisia lavandulaefolia* and *Artemisia sieversiana* from China // Chemistry and biodiversity. – 2010. –Vol. 7. №8. – P.2040-2045.

Информация об авторах:

Зыкова Ирина Дементьевна – к.т.н., доцент, доцент кафедры, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, д. 26, ПИ СФУ, кафедра химии, тел. (391) 2498943, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Бугаенко Элеонора Владимировна – научный сотрудник; Ефремов Александр Алексеевич – д.х.н., профессор кафедры, заведующий лабораторией.

Information About the Authors:

Zykova Irina Dementyevna – PhD, assistant professor, associate professor, 660074, Krasnoyarsk, Kirenskogo st., 26, Department of Chemistry, tel. (391) 2498943, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Bugaenko Eleonora Vladimirovna – research associate; Yefremov Alexander Alekseevich – PhD, Prof. department, head of the laboratory.

© БАЯНДИНА И.И., ЗАГУРСКАЯ Ю.В. – 2014
УДК: 577.21: 34.45.05

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ВТОРИЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА И ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ**

Ирина Ивановна Баяндина¹, Юлия Васильевна Загурская²

(¹Новосибирский государственный аграрный университет, ректор – д.т.н., проф. А.С. Денисов, кафедра ботаники и ландшафтной архитектуры, зав. – д.с.-х.н., проф. С.Х. Вышегуров; ²Институт экологии человека Сибирского отделения Российской академии наук, директор – д.м.н., проф. А.Н. Глушков, Кузбасский ботанический сад, зав. – д.б.н., проф. А.Н. Куприянов)

Резюме. Рассматриваются вопросы адаптации растений к повышенному содержанию тяжелых металлов при помощи вторичных метаболитов и влияния химических элементов на накопление некоторых фенольных соединений, в том числе для растений концентраторов и сверхконцентраторов элементов. Актуальность проблемы связана с необходимостью разработки санитарно-гигиенических требований для тяжелых металлов в лекарственных растениях и их сырье, а также с влиянием стресса, вызванного тяжелыми металлами, на продукцию вторичных метаболитов.

Ключевые слова: лекарственные растения, тяжелые металлы, фенольные соединения, флавоноиды.

**THE RELATIONSHIP OF SECONDARY METABOLISM AND CHEMICAL ELEMENTS
IN MEDICINAL PLANTS**

I.I. Bayandina¹, Yu.V. Zagurskaya²

(¹Novosibirsk State Agrarian University, ²Institute of Human Ecology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia)

Summary. The adaptation of plants to high levels of heavy metals with the help of secondary metabolites and the influence of chemical elements on the accumulation of some phenolic compounds, including element of concentrated and superconcentrated plants are considered in this review. The urgency of the problem is associated with the need for the development of sanitary-hygienic requirements for heavy metals in medicinal plants and their raw materials, as well as with the influence of stress caused by heavy metals on the production of secondary metabolites.

Key words: heavy metals, medicinal plants, phenolic compounds, flavonoids.

Взаимоотношения тяжелых металлов и растений имеют два взаимосвязанных аспекта.

С одной стороны, огромное количество публикаций посвящено тому, как растения накапливают металлы, как это вредит самим растениям и тем, кто использует эти растения в пищу. Эта сторона проблемы особенно актуальна в связи с возрастающей техногенной нагрузкой на биосферу. При её изучении интерес вызывают следующие вопросы: каковы закономерности накопления растениями тяжелых металлов, где они накапливаются, с какими веществами в растении связываются, какие растения больше накапливают тяжелые металлы, как связано загрязнение окружающей среды и загрязняющих растительное сырье элементов.

Другим важным аспектом этой проблемы является то, что некоторые тяжелые металлы одновременно являются необходимыми питательными элементами и микроэлементами, и без их присутствия в окружающей среде растения не могут функционировать и завершать свое развитие [7]. В зависимости от концентрации некоторые элементы могут быть микроэлементами, стимулирующими рост и развитие растения, а могут быть «тяжелыми металлами», «загрязнителями», тормозящими физиологические процессы в растении и ухудшающими качество растительного сырья.

Важным и малоисследованным аспектом влияния потенциально опасных химических элементов, находящихся в окружающей среде, на растения является то, что в ответ на увеличение их содержания в растениях индуцируется дополнительный синтез вторичных метаболитов, также как при других биотических и абиотических стрессах.

Несмотря на сложные взаимодействия между внешними

факторами и физиологическими и метаболическими системами растения, понимание этих процессов дает теоретическую базу для стратегии планирования и управления качеством лекарственных растений.

Анализ литературных источников позволяет понять, как взаимодействие растения с химическими элементами окружающей среды способствует накоплению вторичных метаболитов в лекарственных растениях.

Растения, контактируя с потенциально опасными внешними факторами окружающей среды, развили сложные стратегии защиты, которые включают огромное разнообразие химических веществ в качестве инструментов для преодоления стрессовых состояний, поэтому вторичные метаболиты играют важную роль в адаптации растений к изменяющимся условиям. Под действием биотических и абиотических стрессов растения осуществляют эти защитные механизмы, являющиеся результатом цепи сложных биохимических процессов [14,22,32,48,54]. Синтез вторичных метаболитов обычно ограничен конкретными растительными тканями или стадией развития, или индуцируется в ответ на стимулирующие факторы, в том числе повышенные концентрации потенциально опасных химических элементов [37,51,53].

Общеизвестно, что лигандами для хелатирования металлов могут служить аминокислоты, органические кислоты и пептиды, однако показано, что некоторые вторичные метаболиты, в особенности флавоноиды, также могут служить хелаторами и участвовать в детоксикации тяжелых металлов растениями [6,30]. На образовании окрашенных или осаждающихся комплексов с ионами металлов основаны качественные и количественные (фотометрические и спектрометриче-

ские) методики определения фенольных соединений использованием солей Fe^{3+} , Al^{3+} , Zr^{2+} или Sb^{3+} [18,19,27,44,46,52].

Несмотря на сложную природу регуляторных процессов и биосинтеза различных вторичных метаболитов в растениях, большинство исследователей согласны, что их накопление в основном находится под контролем окружающей среды [24,50]. Установлено, что существует взаимосвязь между накоплением растениями определенных химических элементов и физиологически активных соединений определенного типа: растения, продуцирующие сердечные гликозиды, как правило, накапливают Mn, Mo и Sr; растения, сапонины – Mo и W, терпеноиды – Mn, а алкалоиды – Co, Mn, Zn, реже Cu [3,5]. Показана способность растений, синтезирующих фенольные соединения, концентрировать комплекс из 2-10 элементов, основными компонентами которого являются Fe, Sr, Cu, Co и Mn – кофакторы и активаторы ферментов, катализирующих ключевые этапы метаболизма фенолов [2].

Основную группу среди низкомолекулярных фенольных соединений составляют флавоноиды, повышение их содержания является одной из неспецифических реакций на стрессовое воздействие окружающей среды [8,17,43,55]. Флавоноиды вносят соответствующий вклад в механизмы реагирования высших растений на множество абиотических стрессов. В дополнение к давно известной функции экранирования от повреждения коротковолновой солнечной радиацией [8], флавоноиды играют ключевую функцию антиоксидантов в стрессированных растениях, путем ингибирования генерации и снижения активных форм кислорода, как только они образуются [17]. Эти свойства присущи в основном флавонам и флавонолам [43], особенно производным кверцетина. Как было показано, они значительно влияют на движение ауксина на внутри- и межклеточном уровнях, и, следовательно, регулируют развитие отдельных органов и всего растения [12,38].

Флавоноиды, как и другие фенольные соединения, широко используются в медицинских целях [10,13,21,25,53]. При изучении взаимодействия структурно разнообразных диетических флавоноидов, содержащихся в пище, с ионами металлов и потенциального воздействия диетических флавоноидов на функции клеток кишечника, было выяснено, что генистеин, нарингин и нарингенин не взаимодействуют со всеми исследованными ионами металлов, а флавонолы (кверцетин, рутин, кемпферол) и катехин взаимодействуют с Cu^{2+} , Fe^{2+} . При длительном воздействии кверцетин также взаимодействовал с Mn^{2+} . Кверцетин в соотношении 1:1 с Cu^{2+} полностью блокировал образование цвета гематоксилина, а при добавлении к среде культивируемых человеческих кишечных клеток кверцетина уровень металлотиионаина снизился [31].

В последние годы было установлено, что комплексы флавоноидов и кумаринов, а также алкалоидов изохинолинового ряда с тяжелыми металлами обладают более высокими противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, по сравнению с исходными соединениями [20,23,26,47].

Химические элементы могут приводить к нежелательным последствиям при их накоплении [39], тем не менее, имеются исследования, посвященные действию тяжелых металлов на накопление вторичных метаболитов в лекарственных растениях [36]. Растения при высоких концентрациях тяжелых металлов показывают различные реакции вторичного метаболизма.

Загрязнение тяжелыми металлами почвы и воздуха на расстоянии 400 м от источника загрязнения подавляло рост мяты перечной (*Mentha piperita* L.) и выход эфирного масла на 14% по сравнению с контролем [56]. *Hypericum perforatum* L. (зверобой продырявленный) в присутствии Ni полностью теряет способность продуцировать и накапливать гиперфорин (производное флороглюцина) и демонстрирует 15-20 кратное снижение концентрации псевдогиперперина и гиперперина [34]. В водном растении раске горбатой (*Lemna gibba* L.) под воздействием Cu^{2+} или УФ-излучения по отдельности и совместно индуцируется синтез флавоноидов [11]. Лекарственное и пряно-ароматическое растение *Ocimum tenuiflorum* L. (тулси) при Sr-стрессе индуцирует продукцию эвгенола (основной компонент эфирного масла, метоксифенол) [40]. В декоративной фасоли (*Phaseolus coccineus* L.) под влиянием обработки избыточной концентрацией Cd^{2+} и Cu^{2+} увеличивается содержание флавонолов, особенно у молодых

растений [49]. В лекарственном растении *Dioscorea bulbifera* L. накопление Cu стимулирует производство сапонина диосгенина [35]. В лекарственном растении *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn содержание алкалоидов филлангина и гипофиллангина повышается при Cd стрессе [41]. В растении, используемом в аюрведической медицине как омолаживающее средство – *Vasopa monnieri* L., уровень стероидного сапонина бакозида-A увеличивается при увеличении Fe в среде [48]. Содержание фенольных соединений в биомассе корней *Panax ginseng* C.A. Meу, культивируемой в биореакторе, увеличивается на 26%, а флавоноидов – на 83% при введении 50 мкМ Cu^{2+} [9]. В ромашке аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) под влиянием обработки Ni в 4 раза увеличивается накопление хлорогеновой кислоты [28]. Накопление кадмия и никеля в ромашке существенно не меняет содержание растворимых фенолов и флавоноидов, в то время как содержание производных кумарина клеточной стенки, связанных с фенолами и фенольными кислотами, было существенно снижено [30]. Cd вызывает повышенное накопление растворимых фенолов и флавоноидов в диплоидном сорте *Matricaria chamomilla* по сравнению с тетраплоидным сортом [29]. Лекарственное и пряно-ароматическое растение *Trigonella foenum-graecum* L. увеличивает уровень сапонина диосгенина под влиянием Cd и Co, однако Sr и Ni ингибирует его продукцию [15]. Основной адаптоген в аюрведе ашваганда (*Withania somnifera* Dunal.) в условиях Cd-стресса помимо белкового ответа индуцирует образование вторичных соединений, в том числе флавоноидов [33]. На примере кресс-салата (*Lepidium sativum* L.) показано, что в присутствии Cd^{2+} повышение антиоксидантной активности связано с действием гликозидированных фенольных соединений, а в присутствии Se^{4+} этот эффект обусловлен свободными фенолами. Совместное влияние двух и более солей металлов может приводить к снижению положительного влияния каждого элемента в отдельности [16].

Анализ литературы показывает, что существует очень немного работ, посвященных влиянию стресса, вызванного тяжелыми металлами, на продукцию вторичных метаболитов, причем среди последних почти не изучены флавоноиды, и редко исследуется влияние на один вид растений нескольких тяжелых металлов.

Из вышеизложенного следует, что существует потенциальная возможность использовать стрессовые факторы в качестве средства увеличения фармацевтически значимых растительных метаболитов в растениях. Особенный интерес вызывает воздействие тяжелых металлов, концентрацию которых можно регулировать в полевых условиях. Понятно, что стимуляция лекарственных растений тяжелыми металлами находится под сильным влиянием различных аспектов, включая стадии роста растений, концентрации и продолжительности обработки, и состава среды для выращивания [36,42]. Оптимизация минерального питания является ключевым фактором обеспечения качества лекарственных растений. Было высказано предположение, что некоторые лекарственные растения можно выращивать на загрязненных почвах для более высокого выхода вторичного метаболита [40].

Также сейчас активно ведется разработка санитарно-гигиенических требований по предельно допустимым концентрациям (ПДК) для тяжелых металлов в лекарственных растениях и их сырье. Важно определить ПДК для каждого элемента, что становится возможным только вследствие изучения переноса элементов в системе «почва – растение». Особенно актуальна эта проблема для растений-концентраторов и сверхконцентраторов химических элементов. Среди лекарственных растений [1], действующими веществами которых являются фенольные соединения, участвующие в метаболизме тяжелых металлов, это *Hypericum perforatum* L. – известный сверхконцентратор Cd [45]; сверхконцентратор Ni – *Leonurus cardiaca* L. [3]; *Filaginella uliginosa* (L.) Orpiz – сверхконцентратор Cu, Cd и Zn; и *Potentilla erecta* (L.) Rausch. – сверхконцентратор Zn [4].

Следует отметить, что реакции растений на сигналы окружающей среды не просто специфичны для представителей каждого конкретного вида, а могут изменяться в зависимости от внутривидовой дифференциации (популяционные и сортовые различия, плоидность) [29], поэтому необходимо подробно изучать механизмы взаимодействия тяжелых металлов и продуктов вторичного метаболизма растений,

наибольший интерес из которых представляют фенольные соединения. Понять, как взаимодействие растения с окружающей средой способствует накоплению вторичных метаболитов в лекарственных растениях, позволит междисциплинарный подход к этой теме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело

спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
2. Ловкова М.Я., Соколова С.М., Бузук Г.Н. и др. Особенности элементного состава лекарственных растений, синтезирующих фенольные соединения // Прикладная биохимия и микробиология. – 1999. – Т. 35. №5. – С.578-589.
3. Ловкова М.Я., Бузук Г.Н., Соколова С.М., Деревяго Л.Н. О возможности использования лекарственных растений для лечения и профилактики микроэлементозов и патологических состояний // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т. 6. №4. – С.3-10.
4. Ловкова М.Я., Бузук Г.Н. Фармакологическая активность лекарственных растений концентраторов и сверхконцентраторов меди // Микроэлементы в медицине. – 2009. – Т. 10. №1-2. – С.63-70.
5. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. и др. Почему растения лечат. – М.: Ленанд, 2014. – 288 с.
6. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. – Пушкино: Synchrobook, 2013. – 310 с.
7. Титов А.Ф., Таланова В.В., Казнина Н.М., Лайдинен Г.Ф. Устойчивость растений к тяжелым металлам. – Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2007. – 172 с.
8. Agati G., Tattini M. Multiple functional roles of flavonoids in photoprotection // New Phytol. – 2010. – Vol. 186. – P.786-793.
9. Ali R.M., Singh N., Shohael A.M., et al. Phenolics metabolism and lignin synthesis in root suspension cultures of *Panax ginseng* in response to copper stress // Plant Science. – 2006. – Vol. 17. – P.147-154.
10. Alias Y., Awang K., Hadi H.A., et al. An antimutagenic and cytotoxic chalcone from *Fissistigma lanuginosum* // Journal of Natural Products. – 1995. – Vol. 58. – P.1160-1166.
11. Babu T.S., Akhtar T.A., Lampi M.A., et al. Similar stress responses are elicited by copper and ultraviolet radiation in the aquatic plant *Lemna gibba*: implication of reactive oxygen species as common signals // Plant Cell Physiology. – 2003. – Vol. 44. – P.1320-1329.
12. Besseau S., Hoffmann L., Geoffroy P., et al. Flavonoid accumulation in *Arabidopsis* repressed in lignin synthesis affects auxin transport and plant growth // Plant Cell. – 2007. – Vol. 19. – P.148-162.
13. Burchard P., Bilger W., Weissenböck G. Contribution of hydroxycinnamates and flavonoids to epidermal shielding of UV-A and UV-B radiation in developing rye primary leaves as assessed by UV-induced chlorophyll fluorescence measurements // Plant, Cell & Environment. – 2000. – Vol. 23. – P.1373-1380.
14. Dangle J.L., Jones J.D.G. Plant pathogens and integrated defence responses to infection // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P.826-833.
15. De D., De B. Elicitation of diosgenin production in *Trigonella foenum-graecum* L. seedlings by heavy metals and signaling molecules // Acta Physiologiae Plantarum. – 2011. – Vol. 3. – P.1585-1590.
16. Elguera J.C.T., Barrientos E.Y., Wrobel K., Wrobel K. Effect of cadmium (Cd(II)), selenium (Se(IV)) and their mixtures on phenolic compounds and antioxidant capacity in *Lepidium sativum* // Acta Physiologiae Plantarum. – 2013. – Vol. 35. №2. – P.431-441.
17. Ferdinando M.D., Brunetti C., Fini A., Tattini M. Flavonoids as Antioxidants in Plants Under Abiotic Stresses // Abiotic stress responses in plants: metabolism, productivity and sustainability / Ed. P. Ahmad, M.N.V. Prasad. – NY: Springer New York, 2012. – P.159-179.
18. Garratt D.C. The Quantitative Analysis of Drugs. XIV. – Berlin: Springer US, 1964. – 926 p.
19. Glasl H. Photometrische Normierung von Flavonoid- und -C-Glykosiden // Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie. – 1985. – Vol. 321. – Is. 4. – P.325-330.
20. Grazul M., Budzisz E. Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones // Coordination Chemistry Reviews. – 2009. – Vol. 253. №21-22. – P.2588-2598.
21. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow // Molecular Aspects of Medicine. – 2006. – Vol. 27. – P.1-93.
22. Harborne J.B., Williams C.A. Advances in flavonoid research since 1992 // Phytochemistry. – 2000. – Vol. 55. – P.481-504.
23. Hea F., Hub R., Lia R., et al. The complexation mode of metal ions with Langmuir monolayers of nitrogen-containing flavonoid glycoside-based surfactants derived from rutin // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2011. – Vol. 84. №1. – P.233-240.
24. Holopainen J.K., Gershenzon J. Multiple stress factors and the emission of plant VOCs // Trends in Plant Science. – 2010. – Vol. 15. – P.176-184.
25. Iinuma M., Tsuchiya H., Sato M., et al. Flavanones with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1994. – Vol. 46. – P.892-895.
26. Jang M.H., Kim H.Y., Kang K.S., et al. Hydroxyl radical scavenging activities of isoquinoline alkaloids isolated from *Coptis chinensis* // Archives of Pharmacological Research. – 2009. – Vol. 32. №3. – P.341-345.
27. Janistyn B. Quantitative Untersuchung der Chelatbildung zwischen Rutin und Aluminium-III-chlorid // Experientia. – 1970. – Vol. 26. №11. – P.1200-1201.
28. Kováčik J., Klejduš B., Bačkor M. Phenolic metabolism of *Matricaria chamomilla* plants exposed to nickel // Journal of Plant Physiology. – 2009. – Vol. 166. №13. – P.1460-1464.
29. Kováčik J., Klejduš B., Grúz J., et al. Role of ploidy in cadmium and nickel uptake by *Matricaria chamomilla* plants // Food and Chemical Toxicology. – 2010. – Vol. 48. №8-9. – P.2109-2114.
30. Kováčik J., Klejduš B., Hedbavny J., Zoň J. Significance of phenols in cadmium and nickel uptake // Journal of Plant Physiology. – 2011. – Vol. 168. №6. – P.576-584.
31. Kuo S.-M., Leavitt P.S., Lin Ch.-P. Dietary flavonoids interact with trace metals and affect metallothionein level in human intestinal cells // Biological Trace Element Research. – 1998. – Vol. 62. №3. – P.135-153.
32. Loreto F., Schmitzler J.-P. Abiotic stresses and induced biogenic volatile organic compounds // Trends in Plant Science. – 2010. – Vol. 15. – P.154-166.
33. Mishra B., Sangwan R.S., Mishra S., et al. Effect of cadmium stress on inductive enzymatic and nonenzymatic responses of ROS and sugar metabolism in multiple shoot cultures of *Ashwagandha* (*Withania somnifera* Dunal // Protoplasma. – 2014. – Vol. 251. №5. – P.1031-1045.
34. Murch S.J., Haq K., Rupasinghe H.P.V., Saxena P.K. Nickel contamination affects growth and secondary metabolite composition of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) // Environmental and Experimental Botany. – 2003. – Vol. 49. – P.251-257.
35. Narula A., Kumar A., Srivastava P.S. Abiotic metal stress enhances diosgenin yield in *Dioscorea bulbifera* L. cultures // Plant Cell Reports. – 2005. – Vol. 24. – P.250-254.
36. Nasim S.A., Dhir B. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology // Heavy Metals Alter the Potency of Medicinal Plants / Ed. D.M. Whitacre. – New York: Springer, 2010. – P.139-149.
37. Osbourn A.E., Qi X., Townsend B., Qin B. Dissecting plant secondary metabolism – constitutive chemical defences in cereals // New Phytologist. – 2003. – Vol. 159. – P.101-108.
38. Peer W.A., Murphy A.S. Flavonoids and auxin transport: modulators or regulators // Trends Plant Science. – 2007. – Vol. 12. – P.556-563.
39. Poutaraud A., Girardin P. Improvement of medicinal plant

quality: a *Hypericum perforatum* literature review as an example // Plant Genetic Resources. – 2005. – Vol. 3. – P.178-189.

40. Rai V., Vajpayee P., Singh S.N., Mehrotra S. Effect of chromium accumulation on photosynthetic pigments, oxidative stress defense system, nitrate reduction, proline level and eugenol content of *Ocimum tenuiflorum* L. // Plant Science. – 2004. – Vol. 167. – P.1159-1169.

41. Rai V., Khatoon S., Bisht S.S., Mehrotra S. Effect of cadmium on growth, ultramorphology of leaf and secondary metabolites of *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn // Chemosphere. – 2005. – Vol. 61. – P.1644-1650.

42. Rajakaruna N., Harris C.S., Towers G.H.N. Antimicrobial activity of plants collected from serpentine outcrops in Sri Lanka // Pharmaceutical Biology. – 2002. – Vol. 40. – P.235-244.

43. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Papanga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // Free Radical Biology and Medicine. – 1996. – Vol. 20. – P.933-956.

44. Schmid P.P.S., Bartscherer I.H.-Ch., Feucht W. Ultrastructural localization of polyphenols in the sieve tubes of *Prunus avium* L. by ferric chloride // Scientia Horticulturae. – 1984. – Vol. 22. №1-2. – P.105-111.

45. Schneider M., Marquard R. Investigations on the uptake of cadmium in *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) // Acta Horticulturae. – 1996. – Vol. 426. – P.435-442.

46. Sekhon B.S., Kaushal G.P., Bhatia I.S. Use of zirconium(IV) and antimony(III) for structural investigation of flavonoids // Microchimica Acta. – 1983. – Vol. 80. Is. 5-6. – P.421-427.

47. Shatalin Yu.V., Shmarev A.N. Oxidation of lecithin in the presence of dihydroquercetin and its complex with divalent iron ions // Biophysics. – 2010. – Vol. 55. №1. – P.59-66.

48. Sinha S., Saxena R. Effect of iron on lipid peroxidation, and enzymatic and non-enzymatic antioxidants and bacodise-A content in medicinal plant *Bacopa monnieri* L. // Chemosphere. – 2006. – Vol. 62. – P.1340-1350.

49. Skórzynska-Polit E., Drakiewicz M., Wianowska D., et al. The influence of heavy metal stress on the level of some flavonols in the primary leaves of *Phaseolus coccineus* // Acta Physiologiae Plantarum. – 2004. – Vol. 26. №3. – P.247-254.

50. Szathmary E., Jordan F., Pal C. Can genes explain biological complexity? // Science. – 2001. – Vol. 292. – P.1315-1316.

51. Verpoorte R., Contini A., Memelink J. Biotechnology for the production of plant secondary metabolites // Phytochemistry Reviews. – 2002. – Vol. 1. – P.13-25.

52. Wang H., Cao J., Xu Sh., et al. Depletion of high-abundance flavonoids by metal complexation and identification of low-abundance flavonoids in *Scutellaria baicalensis* Georgi // Journal of Chromatography A. – 2013. – Vol. 1315. – P.107-117.

53. Williams C.A., Harborne J.B., Geiger H., Hoult J.R.S. The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties // Phytochemistry. – 1999. – Vol. 51. – P.417-423.

54. Wink M. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 64. – P.3-19.

55. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effect of stress // Current Opinion in Plant Biology. – 2002. – Vol. 5. – P.218-223.

56. Zheljzkov V.D., Nielsen N.E. Effect of heavy metals on peppermint and cornmint // Plant and Soil. – 1996. – Vol. 178. – P.59-66.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the USSR. – 11th ed. – Moscow: Meditsina, 1990. – 400 p. (in Russian)

2. Lovkova M.Ja., Sokolova S.M., Buzuk G.N., et al. Features of the Elemental Composition of Medicinal Plants, synthesizing Phenolic Compounds // Applied Biochemistry and Microbiology, 1999. – Vol. 35. №5. – P.578-589. (in Russian)

3. Lovkova M.Ja., Buzuk G.N., Sokolova S.M., Derevjago L.N. O vozmozhnosti ispol'zovanija lekarstvennyh rastenij dlja lechenija i profilaktiki mikroelementov i patologicheskikh sostojanij (On the Possibility of the use of Medicinal Plants for the treatment and prevention of Pathological Conditions and Mikroelementes) // Mikroelementy v medicine. – 2005. – Vol. 6. №4. – P.3-10. (in Russian)

4. Lovkova M.Ja., Buzuk G.N. Farmakologicheskaja aktivnost' lekarstvennyh rastenij koncentrorov i sverhkoncentrorov medi (The pharmacological activity of Medicinal Plants hubs and superhubs copper) // Mikroelementy v medicine. – 2009. – Vol. 10. №1-2. – P.63-70. (in Russian)

5. Lovkova M.Ja., Rabinovich A.M., Ponomareva S.M., et al. Pochemu rastenija lechat. (Why do plants treated). – Moscow: Lenand, 2014. – 288 p. (in Russian)

Tarahovskij Ju.S., Kim Ju.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. The Flavonoids: Biochemistry, Biophysics, Medicine – Pushhino: Sunchrobook, 2013. – 310 p. (in Russian)

Titov A.F., Talanova V.V., Kaznina N.M., Lajdinen G.F. The resistance of plants to heavy metals. – Petrozavodsk: KarNC RAN, 2007. – 172 p. (in Russian)

8. Agati G., Tattini M. Multiple functional roles of flavonoids in photoprotection // New Phytol. – 2010. – Vol. 186. – P.786-793.

9. Ali R.M., Singh N., Shohalet A.M., et al. Phenolics metabolism and lignin synthesis in root suspension cultures of *Panax ginseng* in response to copper stress // Plant Science. – 2006. – Vol. 17. – P.147-154.

10. Alias Y., Awang K., Hadi H.A., et al. An antimitotic and cytotoxic chalcone from *Fissistigma lanuginosum* // Journal of Natural Products. – 1995. – Vol. 58. – P.1160-1166.

11. Babu T.S., Akhtar T.A., Lampi M.A., et al. Similar stress responses are elicited by copper and ultraviolet radiation in the aquatic plant *Lemna gibba*: implication of reactive oxygen species as common signals // Plant Cell Physiology. – 2003. – Vol. 44. – P.1320-1329.

12. Besseau S., Hoffmann L., Geoffroy P., et al. Flavonoid accumulation in *Arabidopsis* repressed in lignin synthesis affects auxin transport and plant growth // Plant Cell. – 2007. – Vol. 19. – P.148-162.

13. Burchard P., Bilger W., Weissenbock G. Contribution of

hydroxycinnamates and flavonoids to epidermal shielding of UV-A and UV-B radiation in developing rye primary leaves as assessed by UV-induced chlorophyll fluorescence measurements // Plant, Cell & Environment. – 2000. – Vol. 23. – P.1373-1380.

14. Dangle J.L., Jones J.D.G. Plant pathogens and integrated defence responses to infection // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P.826-833.

15. De D., De B. Elicitation of diosgenin production in *Trigonella foenum-graecum* L. seedlings by heavy metals and signaling molecules // Acta Physiologiae Plantarum. – 2011. – Vol. 3. – P.1585-1590.

16. Elguera J.C.T., Barrientos E.Y., Wrobel K., Wrobel K. Effect of cadmium (Cd(II)), selenium (Se(IV)) and their mixtures on phenolic compounds and antioxidant capacity in *Lepidium sativum* // Acta Physiologiae Plantarum. – 2013. – Vol. 35. №2. – P.431-441.

17. Ferdinando M.D., Brunetti C., Fini A., Tattini M. Flavonoids as Antioxidants in Plants Under Abiotic Stresses // Abiotic stress responses in plants: metabolism, productivity and sustainability / Ed. P. Ahmad, M.N.V. Prasad. – NY: Springer New York, 2012. – P.159-179.

18. Garratt D.C. The Quantitative Analysis of Drugs. XIV. – Berlin: Springer US, 1964. – 926 p.

19. Glasl H. Photometrische Normierung von Flavonoid- und -C-Glykosiden // Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie. – 1985. – Vol. 321. – Is. 4. – P.325-330.

20. Grazul M., Budzisz E. Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones // Coordination Chemistry Reviews. – 2009. – Vol. 253. №21-22. – P.2588-2598.

21. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow // Molecular Aspects of Medicine. – 2006. – Vol. 27. – P.1-93.

22. Harborne J.B., Williams C.A. Advances in flavonoid research since 1992 // Phytochemistry. – 2000. – Vol. 55. – P.481-504.

23. Hea F., Hub R., Lia R., et al. The complexation mode of metal ions with Langmuir monolayers of nitrogen-containing flavonoid glycoside-based surfactants derived from rutin // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2011. – Vol. 84. №1. – P.233-240.

24. Holopainen J.K., Gershenzon J. Multiple stress factors and the emission of plant VOCs // Trends in Plant Science. – 2010. – Vol. 15. – P.176-184.

25. Iinuma M., Tsuchiya H., Sato M., et al. Flavanones with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1994. – Vol. 46. – P.892-895.

26. Jang M.H., Kim H.Y., Kang K.S., et al. Hydroxyl radical scavenging activities of isoquinoline alkaloids isolated from *Coptis chinensis* // Archives of Pharmacal Research. – 2009. – Vol. 32, №3. – P.341-345.
27. Janistyn B. Quantitative Untersuchung der Chelatbildung zwischen Rutin und Aluminium-III-chlorid // Experientia. – 1970. – Vol. 26, №11. – P.1200-1201.
28. Kováčik J., Klejduš B., Bačkor M. Phenolic metabolism of *Matricaria chamomilla* plants exposed to nickel // Journal of Plant Physiology. – 2009. – Vol. 166, №13. – P.1460-1464.
29. Kováčik J., Klejduš B., Grúz J., et al. Role of ploidy in cadmium and nickel uptake by *Matricaria chamomilla* plants // Food and Chemical Toxicology. – 2010. – Vol. 48, №8-9. – P.2109-2114.
30. Kováčik J., Klejduš B., Hedbavny J., Zoň J. Significance of phenols in cadmium and nickel uptake // Journal of Plant Physiology. – 2011. – Vol. 168, №6. – P.576-584.
31. Kuo S.-M., Leavitt P.S., Lin Ch.-P. Dietary flavonoids interact with trace metals and affect metallothionein level in human intestinal cells // Biological Trace Element Research. – 1998. – Vol. 62, №3. – P.135-153.
32. Loreto F., Schnitzler J.-P. Abiotic stresses and induced biogenic volatile organic compounds // Trends in Plant Science. – 2010. – Vol. 15. – P.154-166.
33. Mishra B., Sangwan R.S., Mishra S., et al. Effect of cadmium stress on inductive enzymatic and nonenzymatic responses of ROS and sugar metabolism in multiple shoot cultures of *Ashwagandha* (*Withania somnifera* Dunal // Protoplasma. – 2014. – Vol. 251, №5. – P.1031-1045.
34. Murch S.J., Haq K., Rupasinghe H.P.V., Saxena P.K. Nickel contamination affects growth and secondary metabolite composition of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) // Environmental and Experimental Botany. – 2003. – Vol. 49. – P.251-257.
35. Narula A., Kumar A., Srivastava P.S. Abiotic metal stress enhances diosgenin yield in *Dioscorea bulbifera* L. cultures // Plant Cell Reports. – 2005. – Vol. 24. – P.250-254.
36. Nasim S.A., Dhir B. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology // Heavy Metals Alter the Potency of Medicinal Plants / Ed. D.M. Whitacre. – New York: Springer, 2010. – P.139-149.
37. Osbourn A.E., Qi X., Townsend B., Qin B. Dissecting plant secondary metabolism – constitutive chemical defences in cereals // New Phytologist. – 2003. – Vol. 159. – P.101-108.
38. Peer W.A., Murphy A.S. Flavonoids and auxin transport: modulators or regulators // Trends Plant Science. – 2007. – Vol. 12. – P.556-563.
39. Poutaraud A., Girardin P. Improvement of medicinal plant quality: a *Hypericum perforatum* literature review as an example // Plant Genetic Resources. – 2005. – Vol. 3. – P.178-189.
40. Rai V., Vajpayee P., Singh S.N., Mehrotra S. Effect of chromium accumulation on photosynthetic pigments, oxidative stress defense system, nitrate reduction, proline level and eugenol content of *Ocimum tenuiflorum* L. // Plant Science. – 2004. – Vol. 167. – P.1159-1169.
41. Rai V., Khatoon S., Bisht S.S., Mehrotra S. Effect of cadmium on growth, ultramorphology of leaf and secondary metabolites of *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn // Chemosphere. – 2005. – Vol. 61. – P.1644-1650.
42. Rajakaruna N., Harris C.S., Towers G.H.N. Antimicrobial activity of plants collected from serpentine outcrops in Sri Lanka // Pharmaceutical Biology. – 2002. – Vol. 40. – P.235-244.
43. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Papanga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids // Free Radical Biology and Medicine. – 1996. – Vol. 20. – P.933-956.
44. Schmid P.P.S., Bartscherer I.H.-Ch., Feucht W. Ultrastructural localization of polyphenols in the sieve tubes of *Prunus avium* L. by ferric chloride // Scientia Horticulturae. – 1984. – Vol. 22, №1-2. – P.105-111.
45. Schneider M., Marquard R. Investigations on the uptake of cadmium in *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) // Acta Horticulturae. – 1996. – Vol. 426. – P.435-442.
46. Sekhon B.S., Kaushal G.P., Bhatia I.S. Use of zirconium(IV) and antimony(III) for structural investigation of flavonoids // Microchimica Acta. – 1983. – Vol. 80, Is. 5-6. – P.421-427.
47. Shatalin Yu.V., Shmarev A.N. Oxidation of lecithin in the presence of dihydroquercetin and its complex with divalent iron ions // Biophysics. – 2010. – Vol. 55, №1. – P.59-66.
48. Sinha S., Saxena R. Effect of iron on lipid peroxidation, and enzymatic and non-enzymatic antioxidants and bacodise-A content in medicinal plant *Bacopa monnieri* L. // Chemosphere. – 2006. – Vol. 62. – P.1340-1350.
49. Skórzynska-Polit E., Drakiewicz M., Wianowska D., et al. The influence of heavy metal stress on the level of some flavonols in the primary leaves of *Phaseolus coccineus* // Acta Physiologiae Plantarum. – 2004. – Vol. 26, №3. – P.247-254.
50. Szathmary E., Jordan F., Pal C. Can genes explain biological complexity? // Science. – 2001. – Vol. 292. – P.1315-1316.
51. Verpoorte R., Contin A., Memelink J. Biotechnology for the production of plant secondary metabolites // Phytochemistry Reviews. – 2002. – Vol. 1. – P.13-25.
52. Wang H., Cao J., Xu Sh., et al. Depletion of high-abundance flavonoids by metal complexation and identification of low-abundance flavonoids in *Scutellaria baicalensis* Georgi // Journal of Chromatography A. – 2013. – Vol. 1315. – P.107-117.
53. Williams C.A., Harborne J.B., Geiger H., Hoult J.R.S. The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties // Phytochemistry. – 1999. – Vol. 51. – P.417-423.
54. Wink M. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 64. – P.3-19.
55. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effect of stress // Current Opinion in Plant Biology. – 2002. – Vol. 5. – P.218-223.
56. Zheljzkov V.D., Nielsen N.E. Effect of heavy metals on peppermint and cornmint // Plant and Soil. – 1996. – Vol. 178. – P.59-66.

Информация об авторах:

Баяндина Ирина Ивановна – к.б.н., доцент, 630039, Новосибирск, ул. Добролюбова, 160, тел. (383)267-36-29, e-mail: bayandina@ngs.ru; Загурская Юлия Васильевна – к.б.н., н.с., e-mail: syjil@mail.ru.

Information About of the Authors:

Bayandina Irina I. – Ph.D. (cand. biol. sci.), Associate Professor, str. Dobrolyubova, 160, 630039, Novosibirsk, Russia (NGAU), tel. 8 (383) 267-36-29, e-mail: bayandina@ngs.ru; Zagurskaya Yulia V. – Ph.D. (cand. biol. Sci.), Researcher, e-mail: syjil@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ

Сергей Тихонович Кохан, Андрей Владимирович Патеюк

(Забайкальский государственный университет, ректор – д.т.н., проф. С.А. Иванов, научно-образовательный центр «Экология и здоровье человека, зав. – к.м.н., доц. С.Т. Кохан)

Резюме. В данной работе изучали влияние растительных адаптогенов на течение экспериментальной стафилококковой пневмонии у кроликов. Установлено, что курсовое внутрижелудочное введение испытуемых средств в течение 7 дней оказывает протекторное действие при экспериментальной пневмонии у испытуемых животных.

Растительные средства оказывали выраженное противовоспалительное действие, что проявлялось нормализацией содержания гемоглобина в крови, снижением лейкоцитоза и СОЭ, парциального давления O_2 и CO_2 в крови.

Ключевые слова: адаптогены, женьшень, астрагал, стафилококковая пневмония, внебольничная пневмония.

RESEARCH OF VEGETABLE ADAPTOGENNY CURE FOR EXPERIMENTAL STAPHYLOCOCCAL PNEUMONIA

S. T. Kokhan, A. V. Pateyk
(Transbaikal State University, Chita, Russia)

Summary. In this paper we studied the effect of herbal adaptogens on the course of experimental staphylococcal pneumonia in rabbits. Found that course intragastric administration of test agents for 7 days has a protective effect in experimental pneumonia in test animals. Herbal remedies has a pronounced anti-inflammatory effect, which was manifested normalization of hemoglobin in the blood, reducing leukocytosis and ESR, the partial pressure of O_2 and CO_2 in the blood.

Key words: adaptogens, ginseng, astragalus, staphylococcal pneumonia, community-acquired pneumonia.

В настоящее время развития антибактериальной фармакотерапии пневмония остается важнейшим социально-значимым инфекционным заболеванием [1,6,8,10]. Данное заболевание является одним из самых распространенных заболеваний легких. Пневмония зачастую сопровождается осложнениями других органов или может переходить в генерализованную форму. Лечение пневмонии часто сопровождается трудностями, связанными с подбором антибиотиков и определением ведущей микрофлоры [2,7,12].

Многие аспекты этиотропной терапии пневмонии остаются неразрешенными: идентификация возбудителя, обоснованный выбор антибиотика, его дозы, способа введения, длительности лечения и, наконец, лекарственной резистентности. Указанные особенности диктуют необходимость поиска новых подходов к терапии этого заболевания, для увеличения её эффективности.

Цель работы: изучить влияние растительных адаптогенов на течение стафилококковой пневмонии в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 60 взрослых кроликах, которые были поделены на 6 групп по 10 животных. Острую стафилококковую пневмонию у кроликов воспроизводили на кроликах массой 2000-2500 г. Опытным животным вводили суспензии суточной культуры *Staphylococcus aureus* штамм 209P в правое легкое в 3-4 межреберье по среднеключичной линии. *Staph. aureus* предварительно растворяли в физиологическом растворе в дозе 10^9 микробных тел в 1,0 мл. Наркоз кроликов проводили введением внутримышечно 5% раствором кетамина в дозе 5,0 мг/кг [3]. Все животные были разделены на группы: 1 – интактные животные, 2 – животные с экспериментальной пневмонией. Все остальные животные были с пневмонией, но дополнительно получали внутривенно: 3 – отвар «Арура-Тан №7» в объеме 10 мл/кг, 4 – «Астрагал» – в дозе 50 мг/кг, 4 – настойку «Женьшень с астрагалом» в объеме 0,5 мл/кг. Все препараты вводились в течение 7 дней до введения инфекционного агента превентивно один раз в сутки и далее на протяжении всего эксперимента. Интактная группа получала дистиллированную воду в соответствующем объеме по указанной схеме. Препаратом сравнения был выбран алантон в дозе 40 мг/кг [4,9]. В процессе эксперимента исследовали: частоту дыхательных движений; ректальную температуру. Из показателей крови определяли: СОЭ, клеточный состав крови, в артериальной крови парциальное давление O_2 и CO_2 , уровень сатурации. Кроме того, исследовали активность эндогенной антиоксидантной системы организма животных и процессы свободнорадикального окисления. На газовом анализаторе «ESHWEILER» (Германия) определяли парциальное давление газов крови P_{CO_2} и P_{O_2} . С помощью капнографа/пульсоксиметра «GEMINI+KJ-02342-D» исследовали уровень сатурации [5].

Все животные содержались в

стандартных условиях вивария. Все эксперименты соответствовали требованиям Международных правил гуманного отношения к животным, отраженным в Санитарных правилах по оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) [9]. Все работы проведены в соответствии с Приказом Минздрава СССР ОТ 12.08.1977 г. №755 «Мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Результаты исследования представлялись в виде абсолютных значений в виде среднего \pm среднеквадратичного отклонения от среднего ($M \pm m$). После проверки распределения на нормальность использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

Установлено, что в течение первых суток после инъекции инфекционного агента у животных развивается клиническая картина стафилококковой острой пневмонии, характеризующаяся повышением температуры тела, снижением двигательной активности, отказом от пищи, развитием дыхатель-

Таблица 1

Ректальная температура экспериментальных животных у кроликов при острой стафилококковой пневмонии

Группы животных	Ректальная температура, °C	
	3 сутки	7 сутки
контрольная	38,5 \pm 0,05	38,5 \pm 0,05
опытная 1 (пневмония + H_2O)	41,0 \pm 0,30	41,5 \pm 0,06
опытная 2 (пневмония + Арура-Тан №7)	40,9 \pm 0,13	39,4 \pm 0,15*
Опытная 3 (пневмония + Астрагал)	41,0 \pm 0,14	39,1 \pm 0,08*
Опытная 4 (пневмония + Женьшень с астрагалом)	40,3 \pm 0,09	40,2 \pm 0,23
Опытная 5 (пневмония + алантон)	40,5 \pm 0,64	40,8 \pm 0,15

Примечание: * - статистическая значимость различий между 3 и 7 сутками лечения.

ной недостаточности.

Регистрация температуры животных показала (табл. 1), что при введении *Staph. aureus* практически сразу (на вторые сутки) во всех опытных группах животных температура тела повышалась до значений свыше 40°C и оставалась стабильно на этом уровне в течение 7-10 дней. Контрольной группой служили животные, не получавшие адаптогены.

На 7 сутки наблюдения у кроликов опытных групп, получавших «Арура-Тан №7» и «Астрагал», отмечалась нормализация температуры тела, тогда как в группах кроликов,

Таблица 2

Частота дыхательных движений у кроликов при острой стафилококковой пневмонии

Группы животных	Частота дыхательных движений в мин.	
	3 сутки	7 сутки
контрольная	82,0 \pm 1,50	82,0 \pm 1,50
опытная 1 (пневмония + H_2O)	136,1 \pm 6,44	121,2 \pm 3,25
опытная 2 (пневмония + Арура-Тан №7)	127,2 \pm 4,15	108,6 \pm 1,25*
Опытная 3 (пневмония + Астрагал)	130,3 \pm 8,25	115,7 \pm 2,44
Опытная 4 (пневмония + Женьшень с астрагалом)	126,0 \pm 5,26	110,2 \pm 2,13*
Опытная 5 (пневмония + алантон)	130,4 \pm 4,52	119,6 \pm 2,33

получавших настойку «Женьшень с астрагалом» и алантон, температура оставалась повышенной.

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, при стафилококковой пневмонии у кроликов развивается острая дыхательная недостаточность, о чем свидетельствует учащение дыхания у животных контрольной группы на 3 и 7 сутки эксперимента почти в 1,5 раза по сравнению с данными интактных кроликов. Установлено, что на 3 сутки после инъекции культуры *Staph. aureus* курсовое введение испытуемых настоев практически не оказывало влияния на частоту дыхательных движений, что очевидно, свидетельствует о компенсаторном характере данного явления. Частота дыхания на 7 сутки наблюдения у животных, получавших «Арура-Тан №7» и настойку «Женьшень с астрагалом», практически соответствовала физиологической норме, тогда как на фоне введения «Астрагала» и алантона – наблюдалась лишь тенденция к уменьшению данного показателя.

Газовый состав крови у кроликов на 7 сутки острой стафилококковой пневмонии

Группы животных	Парциальное давление газов, мм рт.ст.	
	O ₂	CO ₂
Контрольная	94,7±3,19	38,1±4,86
Опытная 1 (пневмония + H ₂ O)	64,7±1,85	59,6±3,45
Опытная 2 (пневмония + Арура-Тан №7)	82,6±3,76*	40,7±2,86*
Опытная 3 (пневмония + Астрагал)	78,2±2,50*	44,5±1,08*
Опытная 4 (пневмония + Женьшень с астрагалом)	80,7±1,45*	42,3±3,12*
Опытная 5 (пневмония + алантон)	78,4±3,65*	44,4±2,38*

Исследование парциального давления газов в крови показало, что при экспериментальной пневмонии у животных развиваются гипоксические расстройства, о чем свидетельствует выраженная гипоксемия и гиперкапния у кроликов опытных групп на 7 сутки после введения культуры патогенных микроорганизмов (табл. 3). Как следует из данных, приведенных в указанной таблице, на фоне введения испытуемых фитосредств указанные изменения газового состава крови были менее выражены. Так, на 7 сутки наблюдения парциальное давление O₂ в крови животных всех опытных групп, получавших фитосредства, было выше, а парциальное давление CO₂, соответственно ниже по сравнению с аналогичными показателями животных 1 группы. При этом эффективность испытуемых средств была сопоставима с таковой у препарата сравнения – алантона.

Как следует из данных, приведенных в таблице 4, при острой пневмонии у кроликов отмечается снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом. У животных опытных групп, на фоне курсового введения испытуемых фитосредств показатели сатурации превышали у кроликов 1 группы. При этом у животных, получавших «Арура-Тан №7» и «Астрагал», уровень насыщения гемоглобина кислородом

Таблица 4
Уровень насыщения гемоглобина кислородом на 7 сутки острой стафилококковой пневмонии у кроликов

Группы животных	Сатурация, %
контрольная	98,1±6,06
опытная 1 (пневмония + H ₂ O)	81,2±1,31
опытная 2 (пневмония + Арура-Тан №7)	89,5±2,14*
Опытная 3 (пневмония + Астрагал)	87,7±3,17*
Опытная 4 (пневмония + Женьшень с астрагалом)	84,6±2,43
Опытная 5 (пневмония + алантон)	85,5±2,33

был значимо выше, чем в контроле, тогда как при введении настойки «Женьшень с астрагалом», а также препарата сравнения отмечалась только тенденция к увеличению данного показателя.

Данные исследования показателей периферической крови (табл. 5) свидетельствуют, что введение культуры *Staph. aureus* сопровождается развитием на 7 сутки острой картины воспалительного процесса, о чем свидетельствует выраженный лейкоцитоз и повышение СОЭ в крови животных 1 группы. Установлено, что курсовое введение испытуемых фитосредств оказывало выраженное противовоспалительное действие. Так, у кроликов опытных групп, получавших испытуемые средства, содержание гемоглобина в крови на 7 сутки эксперимента соответствовало уровню физиологической нормы, тогда как у животных 1 группы отмечалась тенденция к снижению содержания гемоглобина. Также, у кроликов опытных групп отмечалось значимое уменьшение выраженности лейкоцитоза и снижение СОЭ, что свидетельствует о наличии у них выраженного противовоспалительного действия.

Таблица 3

Таблица 5
Влияние адаптогенных фитосредств на показатели периферической крови у кроликов на 7 сутки острой стафилококковой пневмонии

Группы животных	Показатели		
	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
контрольная	147,0±5,32	8,6±0,15	8,6±0,18
опытная 1 (пневмония + H ₂ O)	137,0±3,64	19,6±0,90	44,5±4,50
опытная 2 (пневмония + Арура-Тан №7)	149,0±4,12	16,4±1,10*	24,8±0,53*
Опытная 3 (пневмония + Астрагал)	142,0±3,56	15,4±0,66*	19,5±0,20*
Опытная 4 (пневмония + Женьшень с астрагалом)	147,2±8,30	14,7±1,71*	14,5±0,45*
Опытная 5 (пневмония + алантон)	146,8±7,41	16,2±0,66*	25,1±0,32*

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. Агеева Т.С. Клиническая модель пациентов с пневмококковой и микоплазменной нетяжелыми внебольничными пневмониями // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 55. №1. – С.46-48.
2. Грищук А.В., Огарков П.И., Жоголев С.Д. и др. Анализ заболеваемости острыми болезнями органов дыхания и опыт проведения противоэпидемических мероприятий в Ленинградском военном округе // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330. №4. – С.48-53.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып.1. Общие методы анализа / Минздрав СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 337 с.
4. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / Минздрав СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
5. Определение безопасности и эффективности биологически

- чески активных добавок к пище: Методические указания. – М., 1999. – 86 с.
6. Олейник С.А., Гунина Л.М., Сейфула Р.Д. Фармакология спорта. – Киев: Олимпийская литература, 2010. – 640 с.
7. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999-2009 гг. // Болезни и антибиотики. – 2010. – №1. – С.19-23.
8. Кохан С.Т. Поиски критериев прогнозирования течения и исхода внебольничных пневмоний у военнослужащих срочной службы // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10. №2. – С.212-213.
9. Кохан С.Т., Намоконов Е.В., Шантанова Л.Н. Растительные адаптогены и внебольничная пневмония: монография. – Чита, 2011. – 156 с.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 364 с.

11. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничных пневмоний у детей современным стандартам // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2. №6. – С.31-34.

12. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2000. – 236 с.

13. Anand N., Kollef M.H. The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP // Semin Respir Crit Care Med. – 2009. – №30. – P.3-9.

REFERENCES

1. Ageeva T.S. Clinical model of a patient with non-severe mycoplasmal and pneumococcal community-acquired pneumonia // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – 2009. – Vol. 55. №1. – P.46-48. (in Russian)

2. Grishchuk A.V., Ogarkov P.I., Zhogolev S.D., et al. Analyze of morbidity of acute diseases of respiratory organ and experience of effectuating of controepidemic measures in Leningrad Military Region // Voенно-Meditsinskij Zurnal. – 2009. – Vol. 330. №4. – P.48-53. (in Russian)

3. The State Pharmacopoeia of the USSR: Issue 1. General methods of analysis. – 11th ed. – Moscow: Medicina, 1987. – 337 p. (in Russian)

4. State Pharmacopoeia of the USSR: Issue 2. General methods of analysis. Herbal drugs. – 11th ed. – Moscow: Medicina, 1990. – 400 p. (in Russian)

5. Determination of the safety and efficacy of dietary supplements: Guidelines. – Moscow, 1999. – 86 p. (in Russian)

6. Oleinik S.A., Gunina L.M., Seifula R.D. Pharmacology sport. – Kiev, Olimpijskaya Literatura, 2010. – 640 p. (in Russian)

7. Kozlov R.S. Condition of antibiotic resistance of

pneumococci in Russia: 1999-2009 // Bolezni i antibiotiki. – 2010. – №1. – P.19-23. (in Russian)

8. Kohan S.T. The search criteria for predicting the course and outcome of community-acquired pneumonia among conscripts // Allergologiya i immunologia. – 2009. – Vol. 10. №2. – P.212-213. (in Russian)

9. Kohan S.T., Namokonov E.V., Shantanova L.N. Herbal adaptogens and community-acquired pneumonia. – Chita, 2011. – 156 p. (in Russian)

10. Menshikov V.V. Laboratory methods of studies in the clinic. – Moscow: Medicine, 1987. – 364 p. (in Russian)

11. Spichak T.V., Kim S.S., Katosova L.K. Diagnostic criteria and Conformity of Treatment for Community-Acquired Pneumonia in Children with Modern Standards // Voprosy diagnosyiki v pediatrii. – 2010. – Vol. 2. №6. – P.31-34. (in Russian)

12. Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical trials. – Moscow, 2000. – 236 p. (in Russian)

13. Anand N., Kollef M.H. The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP // Semin Respir Crit Care Med. – 2009. – №30. – P.3-9.

Информация об авторах:

Кохан Сергей Тихонович – заведующий научно-образовательным центром «Экология и здоровья человека», к.м.н., доцент; Патеюк Андрей Владимирович – ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра «Экология и здоровья человека», д.м.н., профессор, 672039, Чита, ул. Бабушкина, 129, ЗабГУ, НОЦ «ЭиЗЧ», тел. (3022) 441497, e-mail: ipsmed@mail.ru

Information About the Authors:

Kohan Sergey T. – Head of scientific and educational center “Ecology and human health”, MD, PhD, associate professor; Pateyuk Andrey Vladimirovich – leading researcher of scientific and educational center “Environment and human health”, MD, PhD, DSc, professor, 672039, Chita, Babushkina str., 129, tel. (3022) 441497, e-mail: ipsmed@mail.ru

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф., ЗИМИНА Л.А., ХАЙРУЛИН Е.Г. – 2014

УДК: [618.33-02:613.81]-036.22

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ ЭТАНОЛОМ И ДРУГИМИ ЯДОВИТЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Николай Фёдорович Неделько^{1,2}, Лилия Александровна Зими́на², Евгений Гертрutowич Хайрулин²
(¹Иркутский 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; ²Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник – к.м.н. А.П. Зайцев)

Резюме. В статье приведены случаи из литературы и экспертной практики при судебно-медицинской экспертизе трупов новорожденных. Акцентируется внимание на тщательном макроскопическом выявлении и описании челюстно-лицевого дисморфизма (ЧЛД) при фетальном алкогольном синдроме (ФАС), а также комплексном использовании лабораторных и инструментальных методов исследования для установления причины смерти новорожденного.

Ключевые слова: труп, плод, новорожденный, причина смерти, этанол, фетальный алкогольный синдром, челюстно-лицевой дисморфизм.

SOME ASPECTS OF FORENSIC DIAGNOSIS OF POISONING WITH ETHANOL AND OTHER SUBSTANCES IN ESTABLISHMENT OF CAUSE OF NEWBORN'S DEATH

N.F. Nedel'ko^{1,2}, L.A. Zimina², E.G. KHajrulim²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medicine, Russia)

Summary. The article describes cases from the literature and expert practice, relating to the forensic medical examination

of the corpses of newborns and fetus. This article is focused on a thorough macroscopic identification and description of maxillofacial dysmorphism in a fetal alcohol syndrome, as well as the integrated use of laboratory and instrumental methods of investigations to determine the cause of death of a newborn or fetus.

Key words: corpse, fetus, newborn, cause of death, ethanol, fetal alcohol syndrome, maxillofacial dysmorphism.

В судебно-медицинской литературе и экспертной практике нередко встречаются случаи наступления смерти новорожденных, сопряженные с токсическим действием этилового алкоголя и других ядовитых веществ, поступающих через маточно-плацентарный барьер в кровь плода. Приведем некоторые из них.

В 1979 г. гражданка Б., 34 лет была доставлена в родильный дом с диагнозом «Домашние роды на 9-м лунном месяце, мертвая девочка, алкогольное опьянение». При судебно-медицинском исследовании трупа новорожденного установлено: труп младенца женского пола, длиной 44 см, массой 2150 г новорожденный, недоношенный, жизнеспособный, мертворожденный. При внутреннем исследовании трупа обнаружено переполнение мочевого пузыря, что является косвенным признаком острого отравления этанолом. От трупа младенца были взяты кровь и моча для судебно-химического исследования для определения наличия и концентрации этанола. При судебно-гистологическом исследовании выявлен первичный ателектаз лёгких. При судебно-химическом исследовании обнаружен этанол в крови 4,6%, в моче 6,9%. Отсутствие патологии со стороны внутренних органов, подтвержденное макро- и микроскопическими исследованиями, наличие высоких показателей этанола в крови и моче позволили прийти к заключению, что смерть плода наступила внутриутробно от острого отравления этиловым алкоголем [6].

В 1984 г. у гражданки С., 38 лет роды наступили дома, через 4 ч была вызвана скорая помощь, при осмотре врач констатировал смерть ребенка. При осмотре матери обнаружены признаки алкогольного опьянения. Со слов соседней, в течение последних 6-7 лет женщина регулярно употребляла алкоголь, неоднократно помещалась в медицинский вытрезвитель, состояла на учете в женской консультации и неоднократно являлась на прием к врачу в состоянии алкогольного опьянения и с резким запахом табака. Акушерский анамнез отягощен: у гражданки С. было 10 беременностей, которые заканчивались выкидышами в различные сроки. 16.02.1984 г. рождения. С. подняла 2 ведра воды, после чего произошли роды живым ребенком, с ее слов после рождения, ребенок был вялым, зевал, тихо плакал, в течение 3-х часов спал, затем умер. При судебно-медицинском исследовании трупа новорожденного установлено, что младенец женского пола, длиной 47 см, массой 2250 г, недоношенный, жизнеспособный, живорожденный, пуповина не обработана, мочевой пузырь пуст. При гистологическом исследовании выявлены: признаки внутриутробной гипотрофии плода, склеротические изменения сосудов сердца и легких, нарушение кровообращения и выраженные дистрофические изменения во внутренних органах, тотальная мелкокапельная жировая дистрофия печени. При судебно-химическом исследовании в крови обнаружен этанол в количестве 2,3%.

Учитывая вышеприведенные данные, смерть младенца наступила от острого отравления этанолом на фоне хронической внутриутробной интоксикации вследствие злоупотребления матери алкоголем [3].

В данном случае фетальный алкогольный синдром (ФАС) подтверждается анамнезом матери, свидетельствующим о злоупотреблении ее алкоголем на протяжении всей беременности, морфологическими признаками эмбриофетопатии, наличием этанола в крови новорожденного.

По данным А.Н. Брюханова [2], в 2000 г. в январе месяце на улице возле жилого дома был обнаружен замороженный труп неизвестного младенца. Исследование трупа произведено после оттаивания его при комнатной температуре. Установлено, что труп младенца женского пола, длиной 53 см, массой 3150 г, новорожденный, доношенный, жизнеспособный, мертворожденный. Пороков развития и заболеваний внутренних органов не выявлено. Гистологически установлено: наличие очажков первичного ателектаза в легких, в части альвеол окоплодная жидкость, мелкоочаговые кровоизлияния в надпочечниках. При судебно-химическом исследовании в крови трупа обнаружен этанол в концентрации 7,4%. Автор случая, игнорируя высокое содержание этано-

ла, приходит к выводу, что смерть младенца наступила от аспирации околоплодными водами, а высокую концентрацию этанола расценивает как факт нахождения матери в состоянии алкогольного опьянения во время родов.

Сопоставляя и анализируя этот случай с первым наблюдением Л.Е. Кузнецова [6], мы считаем, что в приведенном случае А.Н. Брюханова смерть младенца наступила не от аспирации околоплодными водами, а внутриутробно от острого отравления этиловым алкоголем.

Гражданка Ф., 35 лет поступила в родильный дом в состоянии алкогольного опьянения сильной степени. До настоящей беременности и в течение её, женщина злоупотребляла алкоголем. При поступлении в роддом сердцебиение у плода отсутствовало. При исследовании влажной крови обнаружен этанол в количестве 4,2%. У роженицы развился алкогольный делирий, сопровождавшийся коллапсом, и наступила смерть. При патологоанатомическом исследовании плода установлено: труп женского пола, длиной 52 см, массой 2900 г, врожденная гипотрофия, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, кровоизлияния под плевру, эпикард, под капсулу тимуса, очаговые субарахноидальные кровоизлияния, жидкое состояние крови, переполнение мочевого пузыря, масса тимуса 5 г (при норме 8 г). Со стороны внутренних органов макроскопически патологии не обнаружено. При гистологическом исследовании установлено: отек головного мозга, очаговые диapedезные кровоизлияния в нем, ателектазы в легких, эритробластоз печени и селезенки, дистрофия паренхиматозных органов, в плаценте множественные кальцификаты, акцидентальная инволюция тимуса. В крови плода обнаружен этанол в количестве 2,0%, результат анализа мочи на наличие этанола автором не приводится [11].

Гражданка Ю., 30 лет поступила в родильное отделение в состоянии алкогольного опьянения с кровотечением. Сердцебиение у плода отсутствовало. Женщина находилась на учете в полиции как личность без определенных занятий и злоупотребляющая алкоголем. При патологоанатомическом исследовании плода установлено: труп женского пола, длиной 40 см, массой 1470 г., кожные покровы синюшные, отмечается выраженный черепно-лицевой дисморфизм: низкий лоб, деформированные ушные раковины, глазные щели узкие и короткие, верхняя и нижняя челюсти недоразвиты. При внутреннем исследовании выявлены множественные мелкоочаговые кровоизлияния под плеврой легких, эпикардом, капсулой тимуса, жидкое состояние крови. В крови плода обнаружен этанол в концентрации 1,2%. При гистологическом исследовании изменения внутренних органов были аналогичны предыдущему случаю, однако морфологические признаки незрелости плода оказались более выраженными. В плаценте обнаружены ретроплацентарная гематома и признаки нарушения кровообращения, акцидентальная инволюция тимуса [11].

Авторы приведенных последних двух случаев с ФАС считают, что смерть плодов наступила антенатально от внутриутробной гипоксии. Причем в первом случае в основе ее развития лежит болезнь плода – ФАС, а во втором – нарушение маточно-плацентарного кровообращения в результате преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Учитывая, что со стороны внутренних органов патологии не было выявлено, высокие показатели этанола в крови матери 4,2%, в крови плода 2,0%, результаты гистологического исследования внутренних органов, мы считаем, что в первом случае смерть наступила от острого отравления этиловым алкоголем, а не от внутриутробной гипоксии.

Приведем несколько случаев из собственной экспертной практики, касающихся судебно-медицинской экспертизы трупов плодов и новорожденных.

20.09.2002 г. в перинатальный центр г. Иркутска по экспертным показаниям была доставлена гражданка Е., 41 г. с мертвым ребенком. Из объяснений женщины следует, что за три дня до родов употребляла алкоголь, в женской консультации не наблюдалась, беременность нежелательная. В августе 2002 г. находилась в стационаре с диагнозом «угрожающие преждевременные роды». Пробыв двое суток в стацио-

наре, самовольно покинула роддом, в женскую консультацию не обращалась. Вечером 19.09.2002 г. дома начались схватки, рожала стоя. При судебно-медицинском исследовании трупа новорожденного установлено: младенец женского пола, длиной 49 см, массой 2550 г, новорожденный, доношенный, жизнеспособный, мертворожденный, пуповина длиной 15 см, свободный конец ее имел ровные края, вероятно, был отсечен острым предметом. При судебно-гистологическом исследовании органов и тканей выявлено: аспирация околоплодных вод, полнокровие внутренних органов, отек головного мозга, кровоизлияния под мягкие мозговые оболочки, в строму легких, ткань печени, почек, селезенку, дис- и ателектазы в легких, морфологические признаки сокращения мышечной стенки артерий в пуповине. При судебно-химическом исследовании трупной крови обнаружен этанол в концентрации 2,6‰.

27.07.2009 г. в г. Иркутске в квартире гражданки Р., 34 лет был обнаружен мертвый младенец. При судебно-медицинском исследовании трупа установлено: младенец мужского пола, длиной 48 см, массой 2150 г, новорожденный, недоношенный, жизнеспособный, мертворожденный. Свободный конец пуповины имеет морфологические признаки воздействия режущим предметом. Кожные покровы мацерированы. При гистологическом исследовании установлено: выраженные признаки внутриутробной гипоксии (субплевральные, субэпикардальные кровоизлияния, жидкое состояние крови), массивная аспирация околоплодных вод, кефалогематома мягких тканей головы. При судебно-химическом исследовании в крови обнаружен этанол в количестве в крови – 2,5‰, в моче – 2,6‰.

2.04.2010 г. в с. Урик Иркутской области в квартире гражданки Н., 27 лет был обнаружен труп новорожденного. При судебно-медицинском исследовании установлено: труп женского пола, длиной 46 см, массой 1750 г., новорожденный, недоношенный, жизнеспособный, мертворожденный. Гистологически выявлены: антенатальная гипоксия плода, первичный ателектаз легких, острое венозное полнокровие внутренних органов, очаговые кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки, субплевральные, субэпикардальные кровоизлияния, отек головного мозга, гипоксические изменения нейронов, межленточный отек миокарда, незрелость внутренних органов. При судебно-химическом исследовании в крови обнаружен этанол 1,7‰, в моче – 3,6‰.

Наличие этанола в крови – 1,7‰, а в моче – 3,6‰ свидетельствует о том, что в определенный период алкогольной интоксикации концентрация алкоголя в крови была значительно выше, чем 1,7‰.

Используя относительный коэффициент алкоголя для мочеточниковой мочи 1,3 [10], можно ориентировочно определить, что на пике резорбтивной фазы концентрация этанола в крови составляла около 2,77‰.

15.04.2013 г. было произведено судебно-медицинское исследование трупа новорожденного. Согласно данным направления на судебно-медицинское исследование, труп был обнаружен в одном из частных домов п. Никольск Иркутской области. При судебно-медицинском исследовании установлено: труп женского пола, длиной 50 см, массой 2965 г, новорожденный, доношенный, жизнеспособный, мертворожденный. Пуповина перевязана белой нитью, кожные покровы мацерированы. Гистологически выявлены: первичный ателектаз легких, выраженное венозное полнокровие внутренних органов, очаговые субарахноидальные кровоизлияния, интраальвеолярные, субплевральные кровоизлияния, дистрофические изменения внутренних органов, тромбоз пупочной вены. При судебно-химическом исследовании обнаружен этанол в почке 2,3‰, в легком – 1,6‰, в головном мозге – 4,6‰.

Учитывая отсутствие врожденной патологии внутренних органов, результаты лабораторных и инструментальных исследований, во всех четырех наших наблюдениях смерть наступила внутриутробно от острого отравления этиловым алкоголем.

Согласно данным Р. Лудевиг, К. Лос [7], у детей в 50% случаев смерть может наступить при концентрации этанола в крови от 2‰ до 3‰. По нашему мнению, концентрация этанола в крови может быть и ниже, при наличии высоких показателей этанола в иных внутренних органах и средах (моче, перикардальной, спинномозговой жидкости), когда смерть наступает в фазе элиминации.

Согласно литературным данным [13], необходимо дифференцировать алкогольную эмбриофетопатию – ФАС и

острое отравление этанолом. Исходя из практического опыта судебно-медицинских экспертов, об остром отравлении этанолом можно говорить тогда, когда отсутствуют признаки эмбриофетопатии, макро- и микроскопические признаки заболеваний, врожденных аномалий, травма, а к концентрации этанола следует относиться дифференцированно в каждом конкретном случае.

В случаях алкогольной эмбриофетопатии (ФАС) у плодов и новорожденных обнаруживаются признаки, характерные для эмбриофетопатии любой этиологии. К ним относятся: не соответствующая внутриутробному возрасту масса плода, наличие истинных и тканевых пороков развития, задержка тканевого развития, избыточное развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения и эозинофильного миелопоэза во внутренних органах, акцидентальная инволюция тимуса, дистрофические изменения паренхиматозных органов и проявления геморрагического диатеза [4,13].

21.05.07 г. в с. Оек в квартире у гражданки Л. 22 лет был обнаружен труп новорожденного. При судебно-медицинском исследовании трупа установлено, что младенец женского пола, длиной 54 см, массой 2950 г, новорожденный, доношенный, жизнеспособный, живорожденный, субконъюнктивальные, субплевральные, субэпикардальные кровоизлияния, жидкое состояние крови, пуповина перевязана шелковой нитью. Гистологически установлены: признаки длительного внутриутробной гипоксии, массивная аспирация околоплодных вод, акцидентальная инволюция тимуса, гипо- и ателектаз легких, отек головного мозга, некроз грушевидных клеток, кровоизлияния в селезенку, тромбоз, очаговый флебит пупочной вены. При судебно-химическом исследовании в крови был обнаружен этанол в количестве 0,7‰, в моче 1,7‰. В данном случае смерть новорожденного наступила от массивной аспирации околоплодных вод, сопровождавшейся внутриутробной гипоксией на фоне алкогольной интоксикации плода.

Следует подчеркнуть, что многие судебно-медицинские эксперты недооценивают значение физиологии новорожденного и в судебно-медицинском диагнозе на первое место ставят внутриутробную гипоксию, хотя речь может идти только о ее последствиях, т.к. у новорожденного фактически не может быть внутриутробной гипоксии, а лишь состояние после нее. Несмотря на то, что аспирация околоплодными водами всегда является следствием внутриутробной гипоксии, по отношению к новорожденному ее следует расценивать как основное заболевание и ставить в судебно-медицинском диагнозе на первое место, т.к. именно она является препятствием к осуществлению нормального акта дыхания и поэтому приводит к развитию гипоксии новорожденного.

В декабре 2013 г. было произведено судебно-медицинское исследование трупа неизвестного младенца. Из постановления о назначении судебно-медицинской экспертизы известно, что труп обнаружен в мусорном контейнере возле жилого дома в Свердловском районе г. Иркутска в вечернее время. При осмотре судебно-медицинским экспертом на месте происшествия труп в замороженном состоянии был завернут в несколько простыней. При судебно-медицинском исследовании трупа установлено: труп женского пола, длиной 51 см, массой 2772 г, свободный конец пуповины имеет ровные края, свидетельствующие об отсечении острым предметом. При внутреннем исследовании выявлено: жидкое состояние крови, венозное полнокровие внутренних органов, отек головного мозга, легких, точечные кровоизлияния под плевро легких, эпикард, на срезах суставных хрящей таранной и бедренной костей обнаружены ядра Бекляра, Боталлов проток запустевший, заслонка овального отверстия прижата к краю овальной ямки, родовая опухоль отсутствует. На основании исследования трупа сделан вывод о том, что труп является новорожденным, доношенным, жизнеспособным, мертворожденным. При гистологическом исследовании установлены: морфологические признаки внутриутробной гипоксии, полнокровие внутренних органов, первичный ателектаз легких, тромбоз, дипедезные кровоизлияния в мягких оболочках и головном мозге, дегликогенизация печени, миокарда, «следы» гликогена в скелетной мышце. При судебно-химическом исследовании в крови обнаружен этанол в количестве 1,0‰, в почке – 1,5‰. Во внутренних органах и жидких средах обнаружены этанол и следы бензола или его производных. Учитывая отсутствие соматической патологии и пороков развития, результаты дополнительных методов исследования, смерть

младенца наступила от внутриутробной (токсической) гипоксии на фоне интоксикации веществом, содержащим этанол и бензол.

В декабре 2004 г. в Хомутовской участковой больнице был обнаружен труп новорожденного. Роженицей оказалась гражданка М., 25 лет, которая после родов была доставлена в гинекологическое отделение ИОКБ. При судебно-медицинском исследовании трупа установлено, что младенец женского пола, длиной 44 см, массой 2200 г., новорожденный, недоношенный, жизнеспособный, мертворожденный. Пуповина длиной 6 см, перевязана ниткой и перерезана острым предметом. Гистологически установлено: полнокровие оболочек и вещества головного мозга, в легких элементы околоплодных вод. При судебно-химическом исследовании в крови этанол не обнаружен. Во внутренних органах обнаружены следы азотсодержащего вещества основного характера – алкалоиды опия (морфин, кодеин и др.).

Учитывая отсутствие патологии со стороны внутренних органов, результаты дополнительных исследований, смерть плода наступила внутриутробно от острого отравления алкалоидами опия.

Таким образом, в связи с тем, что судебно-медицинский эксперт, как правило, не располагает какой-либо информацией (а если и располагает, то весьма скудной) о родильнице, в каких условиях и в каком состоянии она рожала, о патологии беременности и течения родов, о состоянии здоровья матери и младенца в пред- и послеродовом периоде, по нашему мнению, при судебно-медицинской экспертизе трупов новорожденных обязательным является использование комплексных современных лабораторных методов исследований:

- гистологическое исследование внутренних органов, мягких тканей, плаценты и пуповины;
- гистохимическое исследование для определения гликогена в печени, миокарде и скелетной мышце;

– судебно-химическое исследование внутренних органов и жидких сред для определения наличия и количественного содержания этанола и других ядовитых веществ;

– судебно-биологическое исследование крови или частей костей для установления групповой и типовой принадлежности.

Обязательным, на наш взгляд, является подробное описание на трупе новорожденного признаков черепно-лицевого дисморфизма (ЧЛД), которые свидетельствуют о «пьяном зачатии» и хроническом употреблении алкоголя во время беременности, т.е. о ФАС. Наиболее типичным проявлением ЧЛД являются: микроцефалия – значительное уменьшение размеров головы, черепа и головного мозга; блефарофимоз – узкие и короткие глазные щели; маленький седловидный нос; сглаженный носогубный желобок; большой рот с тонкими губами и выпуклой верхней губой с узкой каймой; выступающий лоб; гипоплазия нижней челюсти (микрогения); дисплазия ушных раковин. У значительной части новорожденных с ФАС отмечаются и другие пороки развития скелета и внутренних органов [1,9,11,12].

Выявление признаков ЧЛД у новорожденных может способствовать следственным органам в целенаправленных оперативно-розыскных мероприятиях при розыске неизвестной роженицы.

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. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / Под ред. В.С. Моисеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
2. Бруханов А.Н. Обнаружение высокой концентрации этилового алкоголя в крови мертворожденного // Актуальные вопросы теории и практики судебно-медицинской экспертизы. – Красноярск, 2006. – 276 с.
3. Иванков Т.В., Карелин Н.А., Яковенко Ю.А. Случай отравления плода этанолом // Судебно-медицинская экспертиза. – 1986. – №2. – С.58-59.
4. Ивановская Т.Е. Асфиксия плода и новорожденного // Архив патологии. – 1976. – №6. – С.3-10.
5. Крупская Т.С. Состояние липидов обмена у новорожденных, родившихся от матерей, употребляющих алкоголь: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 1992. – 24 с.
6. Кузнецов Л.Е. Смерть плода от острого отравления этанолом // Судебно-медицинская экспертиза. – 1981. – №3. – С.56-57.
7. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.

8. Марьянян А.Ю. Алкоголь как один из факторов, влияющих на плод. Фетальный алкогольный синдром и фетальный спектр нарушений: учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2013. – 72 с.
9. Марьянян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Крупская Т.С. Алкоголь как один из вредных факторов, влияющих на плод: распространённость фетального алкогольного синдрома // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 122. №7. – С.5-9.
10. Новиков П.И. Экспертиза алкогольной интоксикации на трупе. – М., 1967. – 128 с.
11. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.
12. Разводовский Ю.Е. Алкогольный синдром плода // Медицинские новости. – 2004. – №11. – С.31-34.
13. Ходасевич Л.С., Рубцов В.К. Морфологическая диагностика алкогольной эмбриофетопатии // Судебно-медицинская экспертиза. – 1989. – №4. – С.51-52.

REFERENCES

1. Alcohol disease. The defeat of the internal organs / Ed. VS Mosaic. – Moscow: GEOTAR Media, 2014. – 480 p. (in Russian)
2. Bruchanov A.N. The discovery of high concentrations of ethyl alcohol in the blood of a stillborn. // Actual problems of the theory and practice of forensic examination. – Krasnoyarsk, 2006. – 276 p. (in Russian)
3. Ivankov T.V., Karelin N.A., Yakovenko Y.A. The case of poisoning fetal ethanol // Sudebno-meditsinskaya expertiza. – 1986. – №2. – P.58-59. (in Russian)
4. Ivanovskaja T.E. Fetal and neonatal asphyxia // Arkhiv patologii. – 1976. – №6. – P.3-10. (in Russian)
5. Krupskaya T.S. State of lipid metabolism in infants born to mothers who consume alcohol: Thesis PhD. – Stavropol, 1992. – 24 p. (in Russian)
6. Kuznetsov L.E. Fetal death from acute ethanol poisoning // Sudebno-meditsinskaya expertiza. – 1981. – №3. – C.56-57. (in Russian)
7. Ludevig R., Los K. Acute poisoning. – Moscow: Medicine,

1983. – 560 p.
8. Maryanyan A.Y. Alcohol as one of the factors affecting the fetus. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal spectrum disorders: a tutorial. – Irkutsk: ISMU, 2013. – 72 p. (in Russian)
9. Marjanian A.Y., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Krupskaya T.S. Alcohol as one of the adverse factor affecting the fetus: the prevalence of fetal alcohol syndrome // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 122. №7. – P.5-9. (in Russian)
10. Novikov P.I. Examination of alcohol intoxication on the body. – Moscow, 1967. – 128 p. (in Russian)
11. Palchik A.B., Shabalov N.P. Toxic neonatal encephalopathy. – Moscow: MEDpress-inform, 2009. – 160 p. (in Russian)
12. Razvodovsky J.E. Fetal alcohol syndrome // Meditsinskije novosti. – 2004. – №11. – P.31-34. (in Russian)
13. Khodasevich L.S., Rubtsov V.K. Morphological diagnosis of alcohol embriofetopatii // Sudebno-meditsinskaya expertiza. – 1989. – №4. – P.51-52. (in Russian)

Информация об авторах:

Неделько Николай Федорович – доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Зимина Лилия Александровна – врач судебно-медицинский эксперт; Хайрулин Евгений Гертрutowич – врач судебно-медицинский эксперт.

Information About the Authors:

Nedel'ko Nikolai Fedorovich – Associate Professor, MD, PhD, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Zimina Liliya – doctor medical examiner; Khairulin Eugene Gertrutowich – doctor medical examiner.

© БАЛАЗИНА Е.В. – 2014

УДК: 611.16+616.14-007.24+617.51+617.53

АРТЕРИО-ВЕНОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ С МАНИФЕСТНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Елена Викторовна Балязина

(Ростовский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. С.В. Шлык, кафедра нервных болезней и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, зав. – к.м.н., доц. И.В. Черникова)

Резюме. Представлено описание клинического наблюдения больной с артерио-венозной мальформацией, дебютом которой была клиника классической невралгии тройничного нерва (НТН), по поводу чего она безуспешно лечилась у стоматологов и неврологов. В связи с нарастанием количества и интенсивности приступов боли, после консультации на кафедре РостГМУ, больной было выполнено МРТ-исследование, выявившее артерио-венозную мальформацию. Среди наблюдавшихся автором 220 больных с клиникой классической НТН, у 20 она оказалась вторичной (симптоматической). На основании этого автор рекомендует всем больным с клиникой классической НТН выполнять интраскопическое исследование для исключения вторичной природы заболевания.

Ключевые слова: невралгия тройничного нерва, артериовенозная мальформация, дифференциальная диагностика.

ARTERIO-VEINUS MALFORMATION WITH THE FIRST CLINICAL MANIFESTATION OF THE TRIGEMINAL NERVE

E. V. Balyazina

(Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia)

Summary. Describes the clinical observation of a patient with arteriovenous malformation, a debut which was the clinic of classical trigeminal neuralgia, for which she was unsuccessfully treated by dentists and neurologists. In connection with the increase of the number and intensity of attacks of pain, after consulting the Department of Rostov state medical University, the patient was performed MRI study revealed arteriovenous malformation. Among the observed author of 220 patients with clinic classic Trigeminal Neuralgia, 20 it was secondary (symptomatic). Based on this, the author recommends that all patients with clinic classic Trigeminal Neuralgia to do MRI study to exclude secondary nature of the disease.

Key words: trigeminal neuralgia, arteriovenous malformation.

Среди причин вторичной невралгии тройничного нерва (НТН) ведущее место занимают объемные образования задней черепной ямки (менингиомы, невриномы, холестеатомы, кисты и др.). Артерио-венозные мальформации как причина НТН встречаются чрезвычайно редко [7]. В доступной нам литературе мы встретили описания по одному лишь наблюдению мальформации задней черепной ямки, клиническим дебютом которых была НТН [1-11]. При этом в некоторых наблюдениях от первого симптома невралгии до постановки правильного диагноза проходило до года [2,5,10]. Все время до постановки правильного диагноза больные получали медикаментозное лечение, обычно безуспешное, как страдающие классической (идиопатической) невралгией. После обнаружения артерио-венозной мальформации каждый автор выбирал свой метод лечения: эмболизацию приводящих сосудов мальформации с последующей стереотаксической радиохирургией [6,10], микроваскулярную декомпрессию корешка тройничного нерва с транспозицией компремирующих артерий [11].

Типичная клиническая картина классической НТН: пароксизмальный характер болей, продолжительность болевой атаки от нескольких секунд до нескольких минут, наличие «курковых» или триггерных зон, постприступный абсолютный рефрактерный период, эффект от применения карбамазепина в начале заболевания, гипнотизируют невролога, в особенности при отсутствии расстройств чувствительности на лице, и нарушений функции смежных структур мозга, и он длительно рассматривает больного как страдающего классической тригеминальной невралгией.

Цель настоящего сообщения – обратить внимание специалистов на возможность вторичной НТН при клинике

классического её варианта. Расширить круг дифференцируемых заболеваний, лежащих в основе возникновения вторичной НТН, при которой в качестве этиологического фактора может выступать артерио-венозная мальформация.

Больная К., 1962 года рождения, обратилась 30.06.08 с жалобами на приступообразные стреляющие боли, сравнимые с ударом электрическим током, в области нижней челюсти нижней губы и подбородка справа. Продолжительность болевых пароксизмов – несколько секунд. Приступы боли провоцировались разговором, приемом пищи, туалетом полости рта. Впервые прострелы возникли в сентябре 2007 года, когда возникшие боли в области нижней челюсти в проекции пятого зуба привели ее к стоматологу, который удалил «болевиший» зуб, однако через две недели боли возобновились. Невролог расценил заболевание как классическая невралгия третьей ветви правого тройничного нерва и назначил карбамазепин. Интенсивность и частота болевых пароксизмов уменьшились. Однако в мае 2008 года после стрессовой ситуации приступы болей усилились и участились до 80-100 приступов в день. Прием 1000 мг карбамазепина лишь на время уменьшил частоту приступов, и больная могла с трудом принимать пищу. На кафедру нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ обратилась в связи с неэффективностью проводимой по месту жительства терапии. При осмотре установленно: интенсивность болей по ВАШ – 10 баллов, триггерные точки – десна нижней челюсти и нижняя губа справа. Нарушений чувствительности на лице не выявлено. Расстройств координации и других двигательных нарушений не обнаружено. Учитывая молодой возраст больной, возникло подозрение о вторичной невралгии тройничного нерва, и больная направлена на МРТ ангиографию, которая выяви-

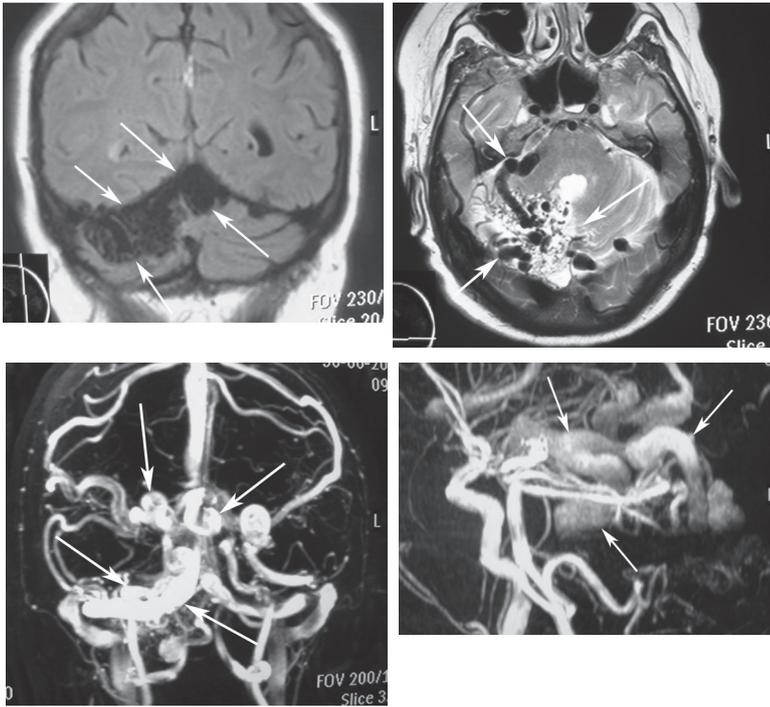


Рис. 1. Артериовенозная мальформация правой половины задней черепной ямки.

ла артерио-венозную мальформацию правой половины задней черепной ямки (рис.1).

Учитывая большой объем мальформации и обширность зоны ее распространения, больная была направлена в НИИ центра для эндоваскулярного выключения из кровотока мальформации. Была выполнена эмболизация мальформации ониксом. Приступы прекратились сразу после выключения аневризмы.

Данное наблюдение является примером трудности кли-

нической дифференциальной диагностики классической от симптоматической НТН, когда отсутствуют симптомы выпадения функций смежных структур. Однако, возраст больной (46 лет) и относительно короткий анамнез заболевания, несмотря на клинику классической НТН, определили показания к интраскопическому исследованию, что и разрешило диагностическую задачу. Среди наблюдавшихся нами 220 больных с клиникой классической НТН у 200 была интраоперационно (при выполнении им микроваскулярной декомпрессии) подтверждена классическая НТН, обусловленная васкуло-нервным конфликтом. У 20 больных НТН имела симптоматическую природу заболевания (6 больным симптоматической НТН, страдавшим рассеянным склерозом, была выполнена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, у 13 человек удалены менингиомы петрокливаальной локализации). В представленном наблюдении диагноз был верифицирован с помощью интраскопического метода исследования. Как следует из нашего опыта, у каждого десятого больного с клиникой классической НТН заболевание имеет вторичную природу, т.е. невралгия является симптоматической.

Таким образом, каждый больной с клиникой классической НТН должен быть обследован интраскопически для исключения вторичной природы заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработывал концепцию и дизайн исследования, осуществлял написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Akhaddar A., Gazzaz M., Elmostarchid B., Boucetta M. Trigeminal neuralgia and dural arteriovenous fistula in an edentulous man // Headache. – 2010. – Vol. 50. №5. – P.861-862.
2. Anderson W.S., Wang P.P., Rigamonti D. Case of microarteriovenous malformation-induced trigeminal neuralgia treated with radiosurgery // J. Headache Pain. – 2006. – Vol. 7. №4. – P.217-221.
3. Athanasiou T.C., Nair S., Coakham H.B., Lewis T.T. Arteriovenous malformation presenting with trigeminal neuralgia and treated with endovascular coiling // Neurol. India. – 2005. – Vol. 53. №2. – P.247-248.
4. Ferroli P., Acerbi F., Broggi M., Broggi G. Arteriovenous micromalformation of the trigeminal root: intraoperative diagnosis with indocyanine green videoangiography: case report // Neurosurgery. – 2010. – Vol. 67 (3 Suppl Operative). – E309-310.
5. Jayasekera B.A., Vergani F., Gholkar A., Jenkins A.J. Trigeminal neuralgia from an Arteriovenous malformation: An intra-operative diagnosis // Br J Neurosurg. – 2014. – Vol. 15. – P.1-2.
6. Karibe H., Shirane R., Jokura H., Yoshimoto T. Intrinsic arteriovenous malformation of the trigeminal nerve in a patient with trigeminal neuralgia // Neurosurgery. – 2004. – Vol. 55. №6. – P.1433.
7. Lu X., Qin X., Ni L., et al. Tentorial dural arteriovenous fistula manifesting as contralateral trigeminal neuralgia: resolution after transarterial Onyx embolization // J Neurointerv Surg. – 2014. – Vol. 6. №9. – P.e45.
8. Mori Y., Kobayashi T., Miyachi S., et al. Trigeminal Neuralgia Caused by Nerve Compression by Dilated Superior Cerebellar Artery Associated with Cerebellar Arteriovenous Malformation: Case Report // Neurol Med Chir (Tokyo). – 2014. – Vol. 54. №3. – P.236-241.
9. Matsushige T., Nakaoka M., Ohta K., et al. Tentorial dural arteriovenous malformation manifesting as trigeminal neuralgia treated by stereotactic radiosurgery: a case report // Surg. Neurol. – 2006. – Vol. 66. №5. – P.519-523.
10. Wanke I., Dietrich U., Oppel F., Puchner M.J. Endovascular treatment of trigeminal neuralgia caused by arteriovenous malformation: is surgery really necessary // Zentralbl Neurochir. – 2005. – Vol. 66. №4. – P.213-216.
11. Yamada Y., Kondo A., Tamabe H. Trigeminal neuralgia associated with an anomalous artery originating from the persistent primitive trigeminal artery // Neurol. Med. Chir (Tokyo). – 2006. – Vol. 46. №4. – P.194-197.

Информация об авторе:

Балязина Елена Викторовна – д.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, 344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 38, корпус клиники неврологии и нейрохирургии, e-mail: ebaliazina@yandex.ru

Information About of the Authors:

Balyazina Elena Victorovna – PhD, MD, DSc, associate Professor Department of nervous diseases and neurosurgery courses in manual therapy and reflexology postgraduate education Rostov state medical University, 344022, Rostov-on-Don, pereulok Nakhichevansky, 38, the building of the clinic of neurology and neurosurgery, e-mail: ebaliazina@yandex.ru

ПСИХОДИАГНОСТИКА И ПСИХОКОРРЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Владислав Иванович Окладников

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.В. Малов,
кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. Статья отражает 20-летний опыт автора в диагностике и лечении пациентов с нейросоматическими расстройствами в клинике нервных болезней ИГМУ.

Ключевые слова: типология, адаптация и дезадаптация личности, психотерапия нейро-соматических расстройств.

PSYCHODIAGNOSTICS AND CORRECTION IN THE TREATMENT OF NEUROSOMATIC DISORDERS

V.I. Okladnikov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article shows a 20-year experience of the author in the diagnosis and treatment of patients with neurosomatic disorders in the clinic of nervous diseases ISMU.

Key words: typology, adaptation of personality, disorder of adaptation, psychotherapy of neurosomatic disorders.

Нейросоматические расстройства широко представлены в популяции и интересуют врачей различных специальностей. Не менее 30% больных, обращающихся с соматическими жалобами в медицинские учреждения, имеют преимущественно эмоциональные нарушения, у 25% лиц с соматическими страданиями значительную роль играют невротические черты [1]. Нейро-вегетативная патология встречается в 25-80% наблюдений [2]. Доля пограничных непсихотических расстройств (неврозов и психопатий) для развитых стран в 80-е годы 20-го века достигла 83% [4].

Термин «психосоматическое расстройство» лишь частично отражает суть проблемы. Он подчеркивает ведущую роль психотравмы. Однако и в этом случае речь идет о «психо-вегетативно-соматическом» синдроме. Если учесть, что большинство неврозов возникает на фоне резидуальных или прогрессирующих церебральных расстройств [1,3,5,8], то, конечно, диагноз «нейросоматическое расстройство» более адекватно отражает природу заболевания.

Ведущую роль в патогенезе заболевания играют особенности личностного пациента. Диагностика может быть выполнена с помощью «теста для определения психофизиологического типа и его адаптационного состояния» [6]. Особенности личности определяют выбор защитных механизмов пациента в отношении психотравмирующей ситуации.

Защитными механизмами нормальной зрелой и гармоничной личности являются: **антиципация** (психологическая подготовка к психотравмирующему событию), **компенсация** (переключение внимания с травмирующих событий на другие, позитивные качества), **супрессия** (отложить решение трудной проблемы на более позднее время), **альтруизм** (безвозмездная забота о ближних, нуждающихся, больных и несчастных), **сублимация** (перевод неотрагированных эмоций в трудовой и творческий процесс), **юмор** (как средство избавления от психологического дискомфорта).

Для лиц, находящихся в одном из адаптационных состояний (демпфирование, акцентуация), характерны другие, патологические механизмы психологической защиты. Описаны: **вытеснение**, **блокада** (забыть о проблеме), **подавление побуждений**, **нигилизм** (аскетизм, отрицание ценностей), **аутизация** (замыкание в себе), **регрессия** (детские формы реакции, например, плач), **интроекция** (подрожание другому лицу в формах поведения, речи, одежде), **проекция** (например, супруг, нарушивший верность, подозревает в измене жену или обвиняет других: «Сами виноваты!»), **отрицание** (болезни, дефекта как вариант анозогнозии), **расщепление** (разделение объектов и людей на «хороших» и «плохих»), **замещение** (поиск «козла отпущения»), **изоляция аффекта** («проблема существует, а меня она не волнует»), **интеллектуализация** (подробное знакомство с проблемой снижает ее остроту), **рационализация** (вариант объяснения нарушенного поведения, оправдание фрустратора), **реактивная формация**, **репрессия** («а виноград-то зелен!»), **фиксация импульса** («постучи по дереву!»), **диссоциация** (пред-

ставление, что «психотравмирующее событие произошло как бы не со мной, а с кем-нибудь другим»), **самопрощение** («Да! А что?»).

Дезадаптация личности (амальгамирование, выраженная акцентуация, химеризация) создает условия для более выраженных патологических форм психологической защиты, таких как **манипуляция** (индивид развивает несвойственные ему психические качества, чтобы вписаться в чужеродный социум), **внешнее действие** (фрустрация и депрессия заглушаются обжорством, выпивкой, развиваются другие формы зависимости), **активная или пассивная агрессия** (нападение на фрустратора или отказ выполнить какую-либо просьбу), **соматизация** (конверсионные психосоматические расстройства). Нейронаука на современном этапе рассматривает **соматизацию** как защитный вариант дезадаптированной личности. Общей чертой этих механизмов является неосознаваемость, неадекватность и непродуктивность реагирования личности на ситуацию, стремление любой ценой снизить состояние тревожности. Длительное действие патологического защитного механизма еще больше деформирует и дезадаптирует личность.

Психотерапия является ведущим методом лечения пациентов с нейросоматическим заболеванием. Её цель – устранение раздражающей, «больной» ситуационной детерминанты и создание новой, здоровой, гармонической личности пациента, воссоздание преморбидного устойчивого типа личности. В психологической сфере этот процесс связан с активацией здоровых защитных механизмов, присущих зрелой личности в сочетании с выявлением и сглаживанием/коррекцией невротических механизмов защиты, характерных для патологической адаптации индивида. Совершенно ясно, что нельзя начинать психотерапию наугад, вслепую, без учета индивидуальных типологических и адаптационных характеристик больного.

Рациональный тип личности пациента является показателем для применения **рациональной психотерапии** с помощью логического и эмоционального методов воздействия на внутреннюю картину болезни пациента, с целью повышения самооценки и уровня мотивации, направленной на достижение успеха.

Если пациент относится к одному из иррациональных типов личности, ведущее место в психотерапии должно быть отведено **суггестивным методам**.

Эмоциональным типам личности показано развивать позитивные качества его «добраго сердца», расширять сферу сознания в этой области и усиливать ее, достигая «золотого интервала».

Если пациент принадлежит к логическому типу, и у него «ясный и острый ум», психокоррекция направляется на усиление этих качеств.

Если у пациента «могучая фантазия», и он относится к интуитивному типу, следует развивать образность мышления.

Сенсорные типы личности часто акцентуированы и имеют «несокрушимую силу чувственности», в этом случае психокоррекция направляется на сглаживание их чувственного эгоизма. Если чувственность демпфирована, следует ее развигивать, стимулировать чувственные образы, доводя показатели до границ «золотого интервала».

Мишенью для психокоррекции могут служить особенности пациента, деформированные в рамках адаптационных состояний, то есть демпфирование и амальгамирование. Деадаптация личности может проявляться декомпенсированной акцентуацией, химеризацией. Эти параметры определяются в процессе психологического тестирования. Во время беседы с пациентом целесообразно использовать данные психологических тестов, доступно объясняя пациенту особенности его личности. Эти данные необходимо обсуждать в психотерапевтическом аспекте, используя методику **внушения в бодрствующем состоянии**, направленного на повышение уровня самооценки пациента. Главной целью психотерапии является создание новой психологической установки пациента с учетом его личностных адаптационных реакций. Это – самая трудная, но вместе с тем самая интересная и творческая часть всего психотерапевтического комплекса. В этом плане интересна практика **психосинтеза Ассаджиоли**, направленная как на самосовершенствование пациента, так и на познание им своего «высшего Я» (духовный психосинтез). С этой же целью может быть использовано **нейро-лингвистическое программирование** (НЛП) с применением методик паттернов – «субмодальностей», «рефрейминга», «якоря», «взмаха». Эти методы наиболее эффективны у логических типов личности, отличающихся достаточным когнитивно-вербальным развитием.

Для глубокой и долгосрочной проработки личностных особенностей и психокоррекции может быть применен **метод символдрамы**, созданный немецким врачом Х. Лейнером. В основе метода лежат такие составляющие как психологическая обработка образов свободного фантазирования, фокусировка конфликта, удовлетворение архаических потребностей и активизация творчества индивидуума. Известно, что природа символа своими корнями уходит в «архетипы», в глубину сферы «коллективного бессознательного» (К.Г. Юнг). Символ – это средство выражения вытесненного, стремящееся перевести абстрактную категорию в наглядную. Без символов человек как бы «замерзает своей убогой душой, превращаясь в ничто, тщетно возясь и мучаясь со своим голым рассудком в суете опустошенного мира» (К. Ясперс). Формирование и преобразование архетипических образов – символов является необходимым свойством души человека.

Метод символдрамы основан на свободном фантазировании в форме образов на заданную тему. При этом используются такие стандартные мотивы как «цветок или куст розы», «луг», «ручей», «гора», «дом», «опушка леса», «окно на болоте», «змея» и другие.

Клиническое наблюдение.

Студент-медик В., 19 лет, обратился с жалобами на головные боли, снижение работоспособности, неприятные ощущения в области сердца, а также на трудности общения с окружающими, трудно вербализуемое ощущение психологического дискомфорта.

Из перенесенных заболеваний – легкая черепно-мозговая травма в детстве, семейный анамнезотягощен опухолевыми заболеваниями и артериальной гипертензией.

В неврологическом статусе органической патологии не выявлено. Вегетативная стигматизация – 26 баллов. ЭЭГ: дисфункция срединно-стволовых структур, нарушение

корково-подкорковых взаимоотношений, усиление активирующих десинхронизирующих влияний ретикулярной формации ствола головного мозга.

Персонограмма: тип личности СЛЭ с амальгамированием основной психической функции, вариант дезадаптации.

Психодиагностика: снижение жизнелюбивых тенденций, невозможность проявить в полной мере агрессивную реакцию, вызванную существующей ситуацией, раздражительная слабость, низкая стрессоустойчивость, регрессивные тенденции, построение неосуществимых планов, агрессивность отчаяния, готовность к иррациональным формам протеста, упорство, угрюмость, тревожная неуверенность, скрывающаяся за маской внешнего спокойствия, агрессия на объект привязанности.

Диагноз: неврастения, дезадаптационное состояние личности.

Пациенту проведена психокоррекция: во время первого сеанса методом НЛП сняты наиболее тягостные патопсихологические проявления, затем в течение девяти сеансов методом символдрамы проведен курс адаптационной коррекции, при этом акцент делался на усиление выраженности и разнообразие сенсорных образов.

Повторная персонограмма (после психокоррекции): тип личности СЛЭ, демпфирование основной психической функции, вариант адаптации. Пациент отметил улучшение качества жизни, успешно продолжил учебу, продолжая самостоятельно заниматься символдрамой по рекомендованной программе формирования и углубленной проработки сенсорных образов. Пришел на прием через два года: самочувствие хорошее, успешно заканчивает ВУЗ, собирается в аспирантуру. При повторном тестировании – нормальный тип СЛЭ.

Данный пример показывает возможность психокоррекции дезадаптированной личности, в частности, применение с этой целью метода символдрамы.

Стратегия коррекции состоит в становлении гармоничной личности в рамках ее типологии. При этом необходимо стремиться перевести дезадаптационное состояние в адаптационное, в «норму» и далее в абсолютную норму, достичь «золотого интервала и золотого сечения» на персонограмме. Хорошая жизнь – это процесс становления нормального типа личности, а субъективное состояние счастья – это пребывание в состоянии абсолютной нормы, гармонии самобытного типа психики.

Таким образом, терапевтический комплекс для лечения пациентов с нейро-соматическими заболеваниями наряду с другими методами лечения (фармакологическими, физиотерапевтическими) включает психокоррекционные методы. Эффективность лечения всегда полезно верифицировать с помощью ретестирования пациента, например, тестом персонограммы, а также батареи других личностных тестов, оценивая состояние личности в динамике.

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. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 24.10.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков Ю.Н. Катамнестическое исследование сенсорных процессов у больных ишемическим инсультом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2002. – Т. 34. №5. – С.26-29.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. – М.: МИА, 2003. – 752 с.
3. Гурьева П.В., Быков Ю.Н. Комплексная реабилитация больных с когнитивными и двигательными расстройствами при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88.

№5. – С.17-20.

4. Киселев А.С., Сочнева З.Г. Закономерности начала, течения и исходов основных психических заболеваний (статистическое исследование). – Рига: Знание, 1988. – 236 с.

5. Намсараева О.Д., Быков Ю.Н. Депрессивные и двигательные расстройства у больных в восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 84. №1. – С.53-56.

6. Окладников В.И. Личность (типология, адаптация, коррекция). – Иркутск, 2010. – 216 с.

7. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические заболевания. – М.: Медицина, 1986. – 372 с.
8. Файзулин Е.Р., Быков Ю.Н. Реабилитация больных с

последствиями церебрального ишемического инсульта в условиях поликлиники // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88. №5. – С.20-23.

REFERENCES

1. Bykov Ju.N. Catamnesis study of sensor-motor processes in patients with ischemic stroke // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2002. – Vol. 34. №5. – P.26-29. (in Russian)
2. Vein A.M. Autonomic disorders. – Moscow: MIA, 2003. – 752 p. (in Russian)
3. Gurjeva P.V., Bykov Ju.N. Complex rehabilitation in patients with cognitive and motor disorders in chronic brain ischemia // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 88. №5. – P.17-20. (in Russian)
4. Kiselev A.S., Sotchneva Z.G. Law beginning, course and outcomes of major mental illness (statistical research). – Riga: Znanie, 1988. – 236 p. (in Russian)
5. Namsaraeva O.D., Bykov Ju.N. Depressive and motor disorders in patients in rehabilitation period of cerebral ischemic stroke // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 84. №1. – P.53-56. (in Russian)
6. Okladnikov V.I. Personality (typology, adaptation, correction). – Irkutsk, 2010. – 216 p. (in Russian)
7. Topoljansky V.D., Strukovskaja M.V. Psychosomatic disease. – Moscow: Meditsina, 1986. – 372 p. (in Russian)
8. Faizulin E.R., Bykov Ju.N. Rehabilitation in patients after stroke in outpatient department // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 88. №5. – P.20-23. (in Russian)

Информация об авторе:

Окладников Владислав Иванович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Information About the Author:

Okladnikov Vladislav Ivanovich – Phd, MD, DSc, Professor of ISMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1

© ЗЕДГЕНИДЗЕ И.В. – 2014
УДК 616.728.4-001.5-089.22:614.812

ЛЕЧЕБНО-ЭВАКУАЦИОННАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Иван Владимирович Зедгенидзе

(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, г. Иркутск, директор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев)

Резюме. В работе представлено использование накостных фиксаторов для иммобилизации костных отломков при транспортировке пациентов с локальной и множественной травмой скелета. Опытные конструкторские разработки применены при лечении 54 больных с открытыми и закрытыми переломами костей голени.

Ключевые слова: переломы костей голени, накостные фиксаторы.

TREATMENT AND RECOVERY ASSISTANCE IN TIBIAL FRACTURES

I. V. Zedgenidze

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

Summary. The work presents the use of bone fixing device for the immobilization of bone fragments during transport of patients with local and multiple trauma of skeleton. The new developments were used in the treatment of 54 patients with open and closed fractures of tibia.

Key words: tibial fractures, shin bone fixing device.

Концепция преемственности лечения переломов на различных этапах эвакуации поддерживается многими авторами [4,6].

Переломы длинных костей или внутрисуставные переломы необходимо быстро и надежно фиксировать на месте происшествия и по возможности не снимать средства иммобилизации вплоть до госпиталя. После наложения шины ее не следует переделывать, допускается только коррекция.

Необходимо применять такие типы шин или фиксаторов, которые бы осуществляли эффективную фиксацию и вытяжение на всех этапах эвакуации и позволяли бы проводить перевязки и хирургические вмешательства без снятия фиксирующего устройства.

Наложение фиксирующего устройства предотвращает развитие шока в некоторых случаях, при отсутствии иммобилизации частота шока у пострадавших с переломами верхних и нижних конечностей составляет 13% (7,6% при переломах верхней конечности, 22,8% – нижней) [3].

Все авторы [2,3,6,7] приводят рутинную классификацию средств транспортной иммобилизации, осуществляя их градацию на фиксационные (удерживающие поврежденную часть тела или все тело в физиологическом положении) и экстензионные (растягивающие, дистракционные).

Фиксационные шины, в свою очередь, подразделяются на универсальные – для шинирования любой части тела и специальные – для шинирования определенной части тела.

Фиксационные и экстензионные шины бывают стандартные и нестандартные. Стандартные (готовые, выпускаемые промышленностью) и нестандартные (используемые в отдельных лечебных учреждениях, не выпускаемые промышленностью).

Импровизированные шины для транспортной иммобилизации обычно бывают фиксационные, но могут изготавливаться и как дистракционные.

При нахождении на отдыхе люди редко захватывают с собой средства для иммобилизации, хотя в данном случае очень компактна и эффективна шина Фильбри. Особенно эффективны шины Крамера, шины медицинские пневматические (ШМП).

Применение аппаратов, изделий, устройств лечебной иммобилизации в целях осуществления транспортной иммобилизации получило название лечебно-транспортной. Лечебные, например, шина Беллера, раздвижная шарнирная рама Озерова.

К последним двум видам иммобилизации следует причислить использование накостных наружных фиксаторов.

При использовании наkostных наружных фиксаторов достигается быстрая иммобилизация отломков у больных с политравмой, облегчен осмотр всего сегмента конечности, возможны перевязки и хирургические манипуляции, облегчается репозиция. Кость не перфорируется, не вскрывается костномозговой канал, поддерживается оптимальное напряжение клемм. Накостные фиксаторы не препятствуют интрамедуллярному остеосинтезу.

В мировой практике применяются аппараты М.И. Синило и фирмы «Synthes». Следует отметить, что репозиционные возможности данных фиксаторов ограничены, а аппарат М.И. Синило и соавт. (1971) применяется только на предплечье.

При проведении доврачебной и первой врачебной помощи больным с переломами длинных костей важную роль играет иммобилизация костных отломков.

Ранняя иммобилизация является одним из решающих факторов как с точки зрения сохранения жизни больного, так и с позиции профилактики осложнений.

На различных этапах эвакуации применяются различные виды шин:

1. Импровизированные шины
2. Стандартные шины
3. Гипсовые шины
4. Пневматические шины
5. Накостные фиксаторы

При использовании наkostных фиксаторов достигается быстрая иммобилизация отломков у больных с изолированной и множественной травмой скелета, отмечается простота наложения фиксаторов с наименьшим количеством инструментария, облегчается репозиция отломков. При наложении наkostных фиксаторов кость не перфорируется, не вскрывается костно-мозговой канал. Поддерживая заданное напряжение клемм, достигается оптимальная стабилизация отломков. Кроме этого, наkostные фиксаторы не препятствуют переходу на другие виды остеосинтеза.

С января 1995 года АОЗТ «МАТИС» применяет наkostный наружный фиксатор фирмы «SYNTHES», но репозиционные возможности данного фиксатора ограничены. Предложенный нами фиксатор имеет приоритетное использование с 6 января 1994 года и превосходит по техническим параметрам вышеуказанный.

Наши наkostные фиксаторы подразделяются на репозирующие и стабилизирующие. С помощью репозирующих фиксаторов возможно достижение идеального сопоставления отломков, стабилизирующие – осуществляют временную фиксацию отломков.

Применение наkostных фиксаторов позволяет уменьшить травматичность операции за счет исключения вскрытия костно-мозгового канала.

Аппарат внешней фиксации для репозиции отломков состоит из двух резьбовых штанг 1 и 2 (рис. 1 и 2), которые соединены репозирующим узлом. Корпус репозирующего узла выполнен из двух кожухов 3 прямоугольной формы, жестко соединенных между собой под углом 90°. Внутри кожуха 3 размещен сердечник 4, с наружной винтовой резьбой, на который надета муфта 5 с внутренней резьбой. Муфта 5 каждого кожуха 3 жестко, например сваркой, соединена с резьбовыми стержнями 1 и 2. Сердечник 4 заканчивается шестигранной головкой 6, которая выступает над кожухом 3 (рис. 2). Муфты 5 передвигаются вместе с резьбовыми штангами 1 и 2 в двух плоскостях, при этом исключаются качательные движения резьбовых штанг. Для их передвижения в кожухах 3 выполнены прорезы 7 по всей длине кожуха, с шириной прореза не менее диаметра резьбовой штанги. На резьбовой штанге 1 (рис. 1) попарно расположены с помощью установочных колец 8 скобы 9, на браншах которых установлены

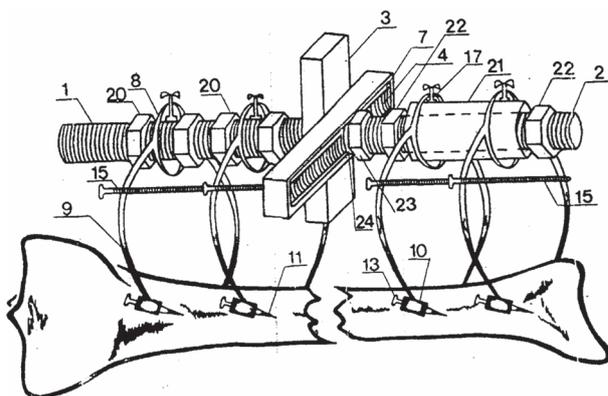


Рис. 1.

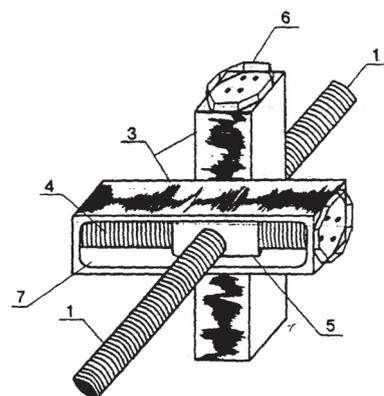


Рис. 2.

резьбовые втулки 10 со стержнем 11, имеющим резьбу на 2/3 его длины.

Стержень 11 имеет заостренный рабочий конец конусовидной формы 12, который также снабжен резьбой (рис. 3 и 4), а на другом конце стержня расположен перпендикулярно к оси стержня вороток 13, с помощью которого вращают стержень 11 для введения острого конца 12 в кость. Между резьбовой втулкой 10 и воротком 13 расположена гайка 14 для жесткой фиксации стержня внутри резьбовой втулки (рис. 4).

Бранши скобы 9 сведены стяжным винтом 15 и имеют подвижное соединение с установочным кольцом 8 посредством стальной заклепки 16 (рис. 3). Установочное кольцо 8 зафиксировано на резьбовой штанге 1 посредством стопорного

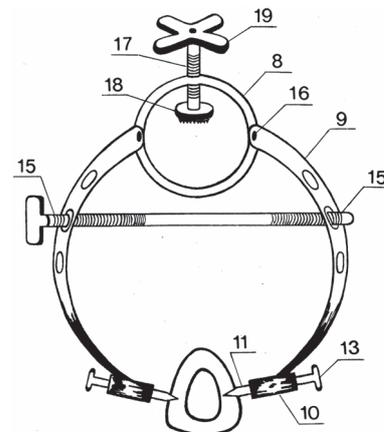


Рис. 3.

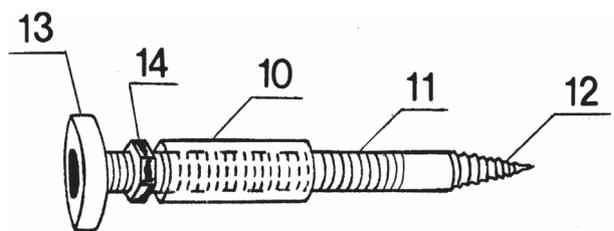


Рис. 4.

болта 17 с опорой с ребрами, шаг между которыми равен шагу резьбы на резьбовой штанге 1. Болт 17 заканчивается головкой в виде крестовины 19. Установочное кольцо 8 со скобами 9 перемещается вдоль резьбовой штанги 1 и фиксируется к ней с помощью двух гаек 20, расположенных по обе стороны от установочного кольца 8 (рис. 1). На резьбовую штангу 2 свободно надета трубка 21, с возможностью перемещения по резьбовой штанге 2 с помощью гаек 22, которые расположены по обе стороны трубки 21. На трубке 21 помещены также попарно установочные кольца 8 со скобами 9, которые фиксируются к трубке посредством болта 17 с опорой 18 и передвигаются по резьбовой штанге 2 единым блоком вместе с трубкой 21 (рис. 1). Резьбовые штанги 1 и 2 передвигаются по прорезам 7 кожухов 3 при ослаблении гаек 23, которые плотно фиксируют штанги 1 и 2 к кожухам 3. Между гайками 23 и кожухами 3 расположены шайбы 24 (рис. 1).

Аппарат внешней фиксации для репозиции отломков работает следующим образом.

Бранши двух скоб 9 фиксируют на проксимальном отломке кости посредством введения острого конца стержня 11 в кортикальный слой, не проникая в костномозговой ка-

нал, при этом бранши скобы 9 сводят стяжным винтом 15. Через установочные кольца 8 проводят резьбовую штангу 1, с которой соединена резьбовая штанга 2 посредством репозирующего узла. Скобы 9 закрепляют на резьбовой штанге 1 болтом 17 с опорной 18 и фиксируют гайками 20, расположенных по обе стороны от установочного кольца 8 (рис. 1). Далее на резьбовую штангу 2 надевают трубку 21. На эту трубку 21 устанавливают также попарно установочные кольца 8 со скобами 9, которые закрепляют на ней болтами 17. После сведения браншей скоб стяжным винтом 15, начинают сводить стержни 11 в кортикальный слой посредством продвижения острого конца стержня 12. Стержень при этом продвигается по резьбе втулки 10 путем вращения воротка 13. После этого трубку 21 закрепляют на резьбовой штанге 2 двумя гайками 22.

При смещении отломков по длине репозицию проводят смещением трубки 21 с закрепленными на ней попарно скобами 9 с помощью гаек 22. При смещении отломков по ширине и под углом – с помощью репозирующего устройства. При этом ослабляют гайку 23, далее вращают головку 6 сердечника 4, при этом муфта 5 смещается по резьбе сердечника 4 вместе с жестко закрепленными на ней резьбовой штанге 1 или 2 по прорези кожуха 3 (рис. 1). При передвижении муфты 5 с резьбовой штангой 1 или 2 гайка 23 с шайбой 24 скользит по плоской поверхности кожуха 3, поэтому исключаются качательные движения резьбовых штанг 1 и 2, что в значительной мере повышает точность репозиции и жесткость фиксации отломков кости.

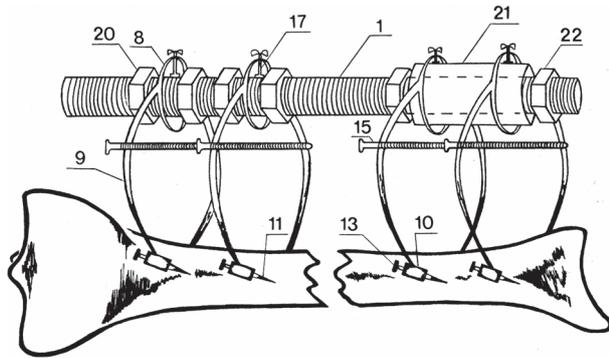


Рис. 5.

Аппарат внешней фиксации для стабилизации отломков состоит из одной резьбовой штанги 1. На одной половине резьбовой штанги 1 попарно установлены кольца 8 со скобами 9. Установочные кольца 8 на резьбовой штанге 1 фиксируют стопорным болтом 17 с опорой 18 с ребрами, шаг между которыми равен шагу резьбы на резьбовой штанге 1. Бранши скобы 9 сведены стяжным винтом 15 и имеют подвижное соединение с установочным кольцом 8 посредством стальной заклепки 16. Установочные кольца 8 фиксируются к резьбовой штанге 1 с помощью гаек 20, расположенных по обе стороны от установочного кольца (рис. 5). На вторую половину резьбовой штанги 1 свободно надета трубка 21 с возможностью перемещения по штанге 1 с помощью гаек 22. На трубке 21 также попарно расположены установочные кольца 8 со скобами 9, которые фиксируются к трубке посредством болта 17 с опорой 18 и передвигаются вдоль оси штанги единым блоком вместе с трубой 21.

Аппарат внешней фиксации для стабилизации отломков работает следующим образом.

Две скобы 9 фиксируют на проксимальном отломке кости посредством введения острых концов 12 стержней 11 в кортикальный слой, не проникая в костно-мозговой канал, при этом бранши скоб 9 фиксированы стяжным винтом 15. Установочные кольца 8 фиксируют к резьбовой штанге 1 сто-

порным болтом 17 с опорой 18 и двумя гайками 20 с двух сторон от кольца. После наложения скоб 9 на проксимальный отломок кости, проводят репозицию дистального отломка кости и фиксацию двумя скобами 9, установленными на трубке 21, которая, в свою очередь, надета на другой конец резьбовой штанги 1. Трубку 21 фиксируют к штанге двумя гайками 22. Компрессию или дистракцию отломков проводят смещением трубки 21 на резьбовой штанге 1 вместе со скобами 9 единым блоком устраняют смещение дистального отломка по ширине.

При использовании наконечных фиксаторов достигается быстрая иммобилизация отломков у больных с изолированной и множественной травмой скелета, отмечается простота наложения фиксаторов с наименьшим количеством инструментария, облегчается репозиция отломков. При наложении наконечных фиксаторов кость не перфорируется, не вскрывается костномозговой канал. Поддерживая оптимальное напряжение клемм, достигается оптимальная стабилизация отломков. Кроме этого, наконечные фиксаторы не препятствуют переходу на другие виды остеосинтеза.

Предложенный нами фиксатор имеет приоритетное использование с 6 октября 1994 года (патент №2102026) [1].

Наши наконечные фиксаторы подразделяются на репозирующие и стабилизирующие. С помощью репозирующих фиксаторов возможно достижение идеального сопоставления отломков, стабилизирующие – осуществляют временную фиксацию отломков.

Применение наконечных фиксаторов позволяет уменьшить травматичность операции за счет исключения вскрытия костно-мозгового канала.

Количество пациентов составило 54 человека, которым использовали наконечные фиксаторы. Возраст от 14 до 54 лет (в среднем 34 года). Женщин – 24, мужчин – 30. Левая голень была повреждена у 20 пациентов, правая – у 34. Переломы в верхней трети голени – 12 пациентов, в средней трети – 18, в нижней трети – 24. Открытые переломы (классификация Каплана-Марковой) 2А, 2Б, 3А, 3Б – 30% случаев, закрытые переломы голени – 70% случаев.

Наконечные фиксаторы накладывали в условиях перевязочной участковой больницы, затем пациенты транспортировались в ближайший травматологический стационар. Замена наконечного фиксатора на стержневой аппарат внешней фиксации осуществлялась в сроки от 6 до 24 ч после получения травмы.

При использовании наконечных фиксаторов мы не наблюдали развития шока у данной категории пациентов.

Таким образом, при использовании наконечных фиксаторов достигается надежная иммобилизация отломков у больных с изолированной и множественной травмой скелета, отмечается простота наложения фиксаторов с наименьшим количеством инструментария, облегчается репозиция отломков. Данный вид иммобилизации позволяет транспортировать больных на дальние расстояния. Исключается вторичная перфорация кожных покровов костными отломками. Применение наконечных фиксаторов снижает процент развития шока у больных с локальной и множественной травмой опорно-двигательного аппарата.

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, осуществлял написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 13.11.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аппарат внешней фиксации для лечения переломов и лозных суставов длинных костей (варианты): пат. 2102026, Рос. Федерация: МКИ А61В 17/66 / И.В. Зедгенидзе, И.Г. Клименко; заявитель и патентообладатель Иркутский государственный медицинский институт. – № 94037641/14; за-

явл. 06.10.1994; опубл. 20.01.1998, Бюл. №2. – 1 с.

2. Ермолаев В.Р., Остер В.Р. Транспортное обезболивание и транспортная иммобилизация. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1973. – 124 с.

3. Маслов В.И., Ермолаев В.Р., Остер В.Р. Транспортная

иммобилизация и обезболивание при травмах. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1984. – 81 с.

4. Сергеев С.С. Современные представления о средствах микро-технического обеспечения транспортной иммобилизации: системный анализ и классификация // Актуальные вопросы оказания неотложной помощи при чрезвычайных ситуациях. – 1997. – С.30-34.

5. Синило М.И., Вартанян О.В., Херсонский А.К. Авторское свидетельство на изобретение № 322191 от

30.11.1971 «Компрессионно-дистракционный аппарат для лечения переломов костей предплечья».

6. Ткаченко С.С., Шаповалов В.М. Оказание доврачебной помощи при повреждениях опорно-двигательного аппарата. – Л.: Медицина, 1984. – 248 с.

7. Устюгов А.Н. Оптимизация иммобилизационных мероприятий пострадавшим с повреждением опорно-двигательной системы при чрезвычайных ситуациях: Дисс... канд. мед. наук. – Иркутск, 2005. – 22 с.

REFERENCES

1. The external fixation device for the treatment of fractures and false joints of long bones (options): Pat. 2102026, Grew up. Federation: MCI AV 17/66 / I.V. Zedgenidze, I.G. Klimenko; applicant and patentee, Irkutsk State Medical University. №94037641/14; Appl. 06.10.1994; publ. 20.01.1998, bull. №2. – 1 p. (in Russian)

2. Ermolaev V.R., Oster V.R. Transport anesthesia and vehicle immobilization. – Saratov: Publishing house of Saratov University, 1973. – 124 p. (in Russian)

3. Maslov V.I., Ermolaev V.R., Oster V.R. Transport immobilization and anesthesia injuries. – Saratov: Publishing house of Saratov University, 1984. – 81 p. (in Russian)

4. Sergeev S.S. Modern ideas about the tools of medical-

technical support transport immobilization: system analysis and classification // Actual problems of first aid in emergency situations. – 1997. – P.30-34. (in Russian)

5. Sinilo M.I., Vartanian O.K., Khersonski A.K. Copyright certificate for invention №322191 from 30.11.1971 “Compression-distraction apparatus for treatment of fractures of the forearm”. (in Russian)

6. Tkachenko S.S., Shapovalov V.M. Providing first aid in injuries to the musculoskeletal system. – Leningrad: Medicine, 1984. – 248 p. (in Russian)

7. Ustyugov A.N. Optimization of immobilization events affected with damage to the musculoskeletal system during an emergency: Thesis PhD. – Irkutsk, 2005. – 22 p. (in Russian)

Информация об авторе:

Зедгендзе Иван Владимирович – к.м.н., травматолог-ортопед, e-mail zedgenidze.ivan@mail.ru

Information About the Author:

Zedgenidze Ivan – MD, PhD, orthopedic, e-mail zedgenidze.ivan@mail.ru

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2014

УДК: 616.89-008.441.13

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Аскольд Александрович Майборода

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В лекции обсуждаются вопросы генетического полиморфизма и его роль в медицинской практике. В качестве иллюстрации концепции генетического полиморфизма используется представление о главном комплексе гистосовместимости и роли отдельных его генов в предрасположенности к развитию патологии человека. Прикладные аспекты генетического полиморфизма демонстрируются на примере групп крови по системе АВО, особенностей метаболизма ксенобиотиков (в частности, варфарина и изониазида) у разных категорий пациентов, рассматривается дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Генетический полиморфизм рассматривается как один из важнейших компонентов развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, множественный аллелизм, главный комплекс гистосовместимости, цитохромы P450, метаболизм лекарств, HLA B27, система АВО, варфарин, изониазид, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фавизм.

GENETIC POLYMORPHISM: THEORY AND PRACTICE

A.A. Majboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The lecture discusses the genetic polymorphism and its role in medical practice. As an illustration of the concept of genetic polymorphism, the representation of the major histocompatibility complex and the role of its individual genes in predisposition to the development of human pathology is used. Applied aspects of genetic polymorphism are demonstrated on the example of blood groups according to ABO system, features of xenobiotic metabolism (eg, warfarin and isoniazid) in different categories of patients, the deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficit. Genetic polymorphism is considered as one of the most important components of the development of personalized medicine.

Key words: genetic polymorphism, multiple allelism, major histocompatibility complex, cytochrome P450 metabolism of drugs, HLA B27, system ABO, warfarin isoniazid, deficiency of glucose-6-forsfatdehydrogenase, favism.

Множественный аллелизм – основа полиморфизма

Гипотеза множественных аллелей была сформулирована в таких областях практической деятельности, как селекция и медицина. В частности, селекционеры продемонстрировали наличие четырех аллелей гена окраски шерсти в популяции кроликов. Четыре аллеля создают десять вариантов генотипов окраски шерсти. В дальнейшем было показано три аллеля гена, ответственного за групповую принадлежность людей по системе АВО. Три аллеля – i , I^A и I^B создают в человеческой популяции шесть вариантов генотипов признака и, в частности, по два генотипа для второй и третьей группы крови. Небольшое количество аллелей в популяции (4 у кроликов и 3 у людей) наглядно демонстрирует фенотипическое проявление признака в зависимости от комбинации аллелей. Очевидно, что когда был открыт главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) уже были сформулированы необходимые для дальнейших разработок обобщения:

1. В популяции могут существовать более двух аллелей гена какого-либо признака. Эти аллели создают в популяции серию множественных аллелей.

2. Каждая особь может содержать в своем генотипе два (но не более) аллеля. Гамета содержит один аллель.

3. В серии множественных аллелей наблюдаются явления доминирования и кодминирования.

4. Три аллеля создают шесть вариантов генотипов признака, а четыре аллеля десять вариантов. Очевидно, что с увеличением числа аллелей гена в популяции пропорционально увеличивается число вариантов генотипов признака.

Именно с открытием и дальнейшей разработкой главного комплекса гистосовместимости стало известно громадное количество аллелей в локусах ГКГС и, как следствие их комбинаций, наличие миллионов вариантов генотипов (рис. 1). В это же время хорошо было известно, что трансплантация органов и тканей от одного индивида другому заканчивается в подавляющем числе случаев отторжением, а при пересадке кожи от монозиготного близнеца его партнеру отторжения не происходит. Генетическая детерминация реакции отторжения не вызвала сомнений. Организм реципиента отторгает трансплантат от донора, когда у последнего есть антиген, отсутствующий у реципиента. Таким образом, ученые подошли к необходимости индивидуальной верификации антигенов. Эти потребности совпали с многочисленными разработками, демонстрирующими множество аллелей не только в ГКГС. В частности, была показана индивидуальная изменчивость в метаболизме лекарств из-за различий аллелей в генах; описано более 1300 аллелей в локусе, ответственном за муковисцидоз (при этом в 70% случаев регистрируют аллель $\Delta F508$), выявлено более 70 вариантов недостаточности ГбФД, показан полиморфизм α -антитрипсина и цитохромов P450.

Генетическая суть аллелизма сводится к тому, что множественные аллели несут различия, влияющие на функцию белка, а, следовательно, изменяющие фенотип. Из множественного аллелизма возникло представление об аллельном полиморфизме, которое переросло и укрепилось в современное понятие генетический полиморфизм.

Наличие в популяции множественных аллелей одного локуса называется генетическим полиморфизмом. Если аллели одного локуса отличаются одним нуклеотидом, то такое различие называется однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП). ОНП – это наиболее общий источник вариаций между людьми. Именно ОНП придает уникальную индивидуальность, к пониманию сути, которой наука приближается только сейчас.

Полиморфизм как сумма вариантов индивидуальной изменчивости является достоянием популяции, очевидно, что у отдельной особи может проявиться только один из этих вариантов. Каждый человек уникален по набору ОНП. Известно, что более 93% генов содержат ОНП. В геноме человека один полиморфный нуклеотид обнаруживается в среднем на протяжении 1 330 оснований. Нетрудно подсчитать, что геном среднестатистического человека содержит порядка 2,5 млн ОНП. Сегодня идентифицировано и картировано около 1,5 млн ОНП. Очевидно, что различия по одному основанию в соответствующих локусах лежат в основе генных бо-

лезней, индивидуальной чувствительности к возбудителям, индивидуальной изменчивости метаболизма лекарств и целого ряда фенотипических признаков, в сумме определяющих уникальность индивидуума.

Однонуклеотидные вариации встречаются в экзонах, интронах, межгенных промежутках, повторах. Поэтому почти в каждом генетическом локусе можно обнаружить нуклеотидные замены, приводящие к разным последствиям: 1) изменяющие нуклеотидную последовательность ДНК, но не влияющих на структуру белка; 2) изменяющих последовательность белка, не меняя его функции; 3) являющиеся причиной возникновения белков, с различными свойствами или отсутствием функции.

Понятно, что не все однонуклеотидные полиморфизмы влияют на фенотип.

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС) представлен белками-антигенами, присутствующими на поверхности всех ядерных клеток человека. Синтез этих белков осуществляется генами, расположенными в локусе ГКГС и занимающими небольшой сегмент шестой хромосомы. Локус ГКГС у человека называется локусом комплекса HLA (HLA – сокращение от английского *human leucocyte associated*). В настоящее время известна группа сцепления ГКГС, состоящая из четырех локусов HLA, расположенных в таком порядке: HLA-A, HLA-C, HLA-B, HLA-D (A, C, B, D) в направлении от теломера к центромере. Эти локусы описывают как высоко полиморфные, так как индивидуальные геномы отличаются большим разнообразием аллелей по данным локусам. Это разнообразие хорошо иллюстрировано на рис. 1, где количество аллелей убедительно демонстрирует возможные миллионы вариантов генотипов в человеческой популяции, так как в популяции нет более двух аллелей в каждом из четырех наборов.

Гены и антигены гистосовместимости делят на три класса

Гены класса I содержатся в трех локусах системы HLA: HLA-A, HLA-C, HLA-B. Порядок локусов точно определен от конца теломеры к центромере. Количество аллелей, по разным источникам, сильно варьирует от числа аллелей, указанных на рис. 1, до 40 аллелей A, 12 аллелей C, 59 аллелей B, описанных в недавнее время.

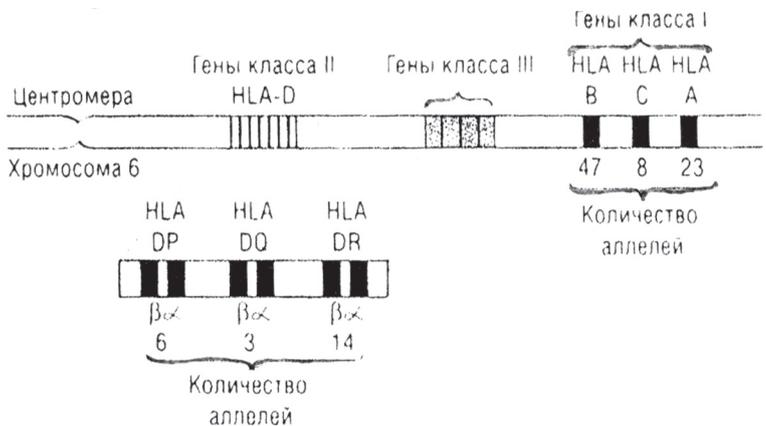


Рис. 1. Группа сцепления локусов главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6.

Белки класса I являются трансплантационными антигенами. Именно эти белки узнаются как чужеродные при отторжении трансплантата по уникальному состоянию антигена. Белки гликопротеинов класса I присутствуют на поверхности ядерных клеток млекопитающих, где составляют около 1% белков плазматической мембраны ($\approx 5 \cdot 10^5$ молекулы на клетку). Они ассоциированы с небольшим белком β_2 -микроглобулином, который кодируется геном, находящимся в другой хромосоме. По аминокислотной последовательности β_2 -микроглобулина гомологичны отдельному домену иммуноглобулинов. Локусы, кодирующие эти гликопротеины наиболее полиморфны из всех известных у млекопитающих. В пределах вида существует необычайно большое число разных аллелей (рис. 1). Следует обратить внимание, что разнообразие антигенов ГКГС класса I (гликопротеинов I) имеет место в пределах популяции (или вида в целом), где могут

встречаться сотни вариантов антигенов класса I. Отдельная особь наследует лишь по одному аллелю каждого локуса от каждого из родителей. В отличие от этого антигена представлено у отдельной особи миллионами вариантов.

Гены класса II расположены в локусе HLA-D, который делит на четыре участка. К трем указанным на рис. 1: HLA-DP, DQ и DR, добавляется описанный недавно HLA-DL/DO.

Белки (антигены) класса II распространены в тканях не так широко, как антигены класса I. Белки класса II присутствуют на поверхности большинства В-лимфоцитов, некоторых Т-лимфоцитов и макрофагов. Гликопротеины класса II состоят из двух полипептидных α и β цепей.

Гены участка, разделяющего класс I и класс II, называются **генами класса III**. Гены кодируют белки с различными функциями. В частности, известно, что **гены класса III** кодируют информацию о компонентах комплекса, антигенах групп крови и антигенах Т-лимфоцитов.

Таким образом, белки ГКГС **класса I** (HLA-антигены у человека) являются белками-антигенами, представленными на поверхности всех соматических клеток, которые придают уникальную индивидуальность практически каждому человеческому жителю планеты Земля. Наивысшее проявление генетического полиморфизма по признаку антигенной индивидуальности обеспечивается аллельным многообразием генов класса I, а фенотипическое проявление этой индивидуальности демонстрируют абсолютные неудачи при аллотрансплантации. В то же время белки класса I выполняют еще одну функцию: они представляют вирусные антигены цитотоксическим Т-киллерам. Вирусные антигены в ассоциации с гликопротеинами класса I узнаются рецепторами Т-киллеров, а последние реагируют с комплексом (вирусный антиген + белок класса I) и разрушают инфицированную вирусом клетку.

Белки **класса II** участвуют в передаче антиген-представляющими клетками сигнала Т-хелперам. Т-хелперы узнают чужеродные антигены на поверхности антиген-представляющей клетки в ассоциации с гликопротеинами ГКГС класса II – в результате Т-хелперы активируются. Активированные Т-хелперы выделяют ИЛ-2, который стимулирует начальные этапы дифференцировки В-клеток.

Практический интерес представляют сведения о сочетании распределении белков класса I и класса II в клеточных популяциях индивида, особенно их исключительные варианты. В частности эритроциты человека не несут на клеточной поверхности ни белков класса I, ни белков класса II ГКГС. Эритроцит единственная клетка человека (но не мыши), лишенная трансплантационных антигенов. Это удивительное исключение определило современные возможности аллогенного переливания крови.

Сравнительные данные о степени участия молекул I и II класса ГКГС, показывают их одинаковое участие в индукции образования антител, доминирующую роль молекул класса I в отторжении аллогенного трансплантата, монопольное участие белков класса I в презентации антигена для цитотоксических Т-клеток, а белков класса II в презентации антигена для Т-хелперов.

Свойство аллелей HLA встречаться вместе чаще, чем это следовало ожидать, при случайном комбинировании определяют их неравновесие по сцеплению. Например гаплотип A1, B8 встречается в пять раз выше расчетного, а гаплотип A3B7 в два слишком раза выше расчетного. Определенные комбинации аллелей тесно сцепленных локусов дают селективные преимущества их носителям и, следовательно, сохраняются при отборе.

Как было отмечено выше, каждая отдельная особь наследует лишь по одному аллелю локуса ГКГС от каждого из родителей, поэтому все соматические клетки имеют один, но очень индивидуальный гликопротеин класса I. Полиморфизм по генам и белкам класса I проявляется не у индивидуума, а в популяции. В отличие от такого полиморфизма, антигена представлены миллионами вариантов у отдельной особи. Считается, что одна мышь может производить от 10^6 до 10^{10} различных антител.

Антигена синтезируются при участии трех независимых генных пулов, находящихся в 6, 12 и 16 хромосомах. В каждом пуле отдельные генные сегменты кодируют разные части варибельных областей легких и тяжелых цепей Ig. Комбинируя различным образом унаследованные генные

сегменты, кодирующие VI- и VII- области, человек может вырабатывать тысячи различных L-цепей и H-цепей, которые могут ассоциироваться с образованием миллионов различных антител. Это число, вероятно всего, увеличивается в несколько раз в результате миссенс-мутаций, происходящих в генных сегментах, кодирующих V-области.

Очевидно, что вариантами одного и того же аллельного полиморфизма и полигении создается и уникальная индивидуальность особи и способность последней производить громадное разнообразие антител.

Генетические полиморфизмы в практической медицине

Система АВ0. Впервые связь особенностей антигенной структуры эритроцитов с заболеванием была показана при открытии Rh-совместимости матери и плода. Поиски возможных генетических маркеров для различных заболеваний обратили внимание исследователей на различия в антигенной структуре АВ0. Многолетние исследования не привели к открытию механизма ассоциации АВ0 с заболеваниями, для которых были получены статистически значимые результаты наличия самой ассоциации. В частности была показана значимая ассоциация рака желудка с группой крови А. Кроме того было показано, что риск оказаться пораженным раком поджелудочной железы, раком шейки матки, раком яичников, раком молочной железы и некоторыми другими формами рака был несколько выше для больных с группой крови А. Риск заболевания язвой 12-ти перстной кишки был несколько выше для обладателей группы крови 0. Таким образом, были установлены значимые, но не сильные ассоциации для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, рака желудка и целого ряда других злокачественных новообразований, но не был вскрыт механизм ассоциации, что и обусловило падение интереса к данной проблеме.

Однако не следует забывать, что современная медицина широко и успешно использует в практике переливания крови сведения об особенностях антигенной структуры эритроцитов системы АВ0. Правила переливания крови – одно из успешных практических решений, полученных на базе первых разработок в области аллельного полиморфизма.

Система HLA и заболевания. Для каждого локуса HLA известно много аллелей, которые описаны по принадлежности к локусам, имеют специальную нумерацию (например A₁-A₄₀, B₁-B₅₉) и определены по частоте аллелей преимущественно для европейских народов (A₁- 0,149 и др.). Конкретное аллельное сочетание называется гаплотип.

Типирование HLA-антигенов имеет клиническое значение для подбора максимально совместимых донора и реципиента при трансплантации органов и тканей, а также в плане высокой сцепленности некоторых HLA-антигенов с предрасположенностью к некоторым заболеваниям.

Многочисленные поиски генетических маркеров системы HLA, связанных с различными аномалиями, показали довольно сильные ассоциации для ряда заболеваний. В частности риск анкилозирующего спондилита был в 87 раз более вероятен у носителей аллелей B27. В таблице 1 приведены ассоциации между HLA и некоторыми болезнями.

Таблица 1
Ассоциации между HLA и некоторыми болезнями

Болезни (признаки)	HLA	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит	B27	87,4
Реактивный артрит	B27	37,0
Острый передний увеит	B27	10,4
Подострый тиреодит	Bw35	13,7
Псориаз	Cw6	13,3
Герпетический дерматит	D/DR3	15,4
Идиопатическая болезнь Аддисона	D/DR3	6,3
Идиопатическая мембранная идиопатия	D/DR3	12
Пузырчатка (у евреев)	D/DR4	14,4

Имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что очень высокая предрасположенность носителей антигена HLA-B27 к анкилозирующему спондилиту была редким исключением. Для других заболеваний эта предрасположенность значительно ниже. В то же время, очевидно, что вклад HLA-антигенов в развитие указанных заболеваний достаточно весомый, и попытки вскрыть механизм HLA-ассоциаций являются весьма перспективными. Очевидно, что важная

роль HLA-антигенов в реализации иммунного ответа, его генетический полиморфизм, зависящий от различных аллельных сочетаний, указывает на первоочередное перспективное направление будущих исследований персонифицированной медицины. Очень показательны разработки, проведенные среди пациентов с медленным развитием ВИЧ-1 инфекции. Было установлено, что из-за делеции 32 пар нуклеотидов в A32, T-клеточный рецептор CCR5 теряет способность связываться с белками ГКГС. У гомозиготных людей не вызывает заболевание. Аллель A32 чаще всего встречается у финнов (16% населения). В некоторых странах аллель A32 не встречается.

Различия в ответе на прием чужеродных веществ (ксенобиотиков) и лекарств из-за различий аллелей в генах, отвечающих за метаболизм. Информация о роли генетических полиморфизмов в клинически значимых изменениях и изменениях в реакциях на лекарственные средства отражает индивидуальные различия белков, участвующих во всасывании, распределении, действии на клетку лекарственных веществ и их элиминации. И хотя основной акцент фармакогенетических исследований сделан на реакциях элиминации, трудно обойти вниманием полиморфизм гена альдегиддегидрогеназы (*ALDH*), продукты деятельности которого ответственны за всасывание этанола.

У человека имеется 13 аллелей гена *ALDH*, которые создают большое число полиморфизмов. Некоторые из них являются значимыми и проявляются в целых популяциях. Один из вариантов гена *ALDH* приводит к отсутствию каталитической активности и, как следствие, накоплению токсического ацетальдегида. Нарушения метаболизма алкоголя хорошо описаны. Примечательно, что у 45% китайцев и у 100% представителей северных народов отмечена недостаточность гена *ALDH2*.

Довольно подробно изучена роль белков **цитохромов P450** человека, приводящая к инактивации ксенобиотиков и лекарств. Белки цитохромов P450 человека – большая группа ферментов, кодируемых различными генами *CYP*. Все ферменты цитохромов P450 – мембраносвязывающие гемопро-теины печени. Насчитывается более 50 различных ферментов. Белки демонстрируют четкую зависимость от аллельного состояния, проявляемую отсутствием, уменьшением или повышением активности фермента. В частности, описано 26 аллелей в гене *CYP2D6*, влияющих на его активность.

Различают **первую и вторую фазы метаболизма лекарственных веществ**. Под действием цитохромов P450 происходит добавление к молекуле гидроксильной группы. Гидроксильная группа, присоединенная в I фазу, создает точку присоединения к лекарству углеводной или ацетильной группы, что приводит к детоксикации лекарственного средства и облегчает его выделение.

Цитохромы P450 сгруппированы в 20 семейств согласно гомологии аминокислотной последовательности. Различают три семейства – *CYP1*, *CYP2* и *CYP3*, содержащих шесть генов, которые кодируют шесть ферментов, **участвующих в I фазе метаболизма** у 90% всех лекарственных средств (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP4A*).

Различные комбинации аллелей приводят к количественным различиям метаболической активности. Выделяют три основных фенотипа: с быстрым нормальным и сниженным метаболизмом. Индивидуумы с быстрым метаболизмом не получают достаточного эффекта при использовании обычных доз, которых не хватает для поддержания фармакологического уровня содержания в крови. При медленном метаболизме возникает явный риск накопления токсического уровня лекарств.

Аллели генов семейств *CYP1*, *CYP2* и *CYP3* проявляют разную метаболическую активность. Так, аллели *CYP12A*, метаболизирующего кофеин, обладают вариантами высокой и низкой активности; аллели гена *CYP2C9*, метаболизирующего метронидазол, обладают вариантами высокой, низкой и нулевой активности; аллели гена *CYP119*, метаболизирующие противосудорожные средства, антидепрессанты и успокаивающие средства, обладают только вариантами низкой или нулевой активностью; а аллели гена *CYP3A4*, метаболизирующего ацетаминофен, противогрибковые средства, кокаин, кофеин, циклоспорин А, диазепам, эритромицин, статины, таксол и варфарин проявляют варианты высокой,

низкой и нулевой активности. При этом частота многих аллелей цитохромов P450 различается в разных популяциях. Так, фенотип с медленным метаболизмом гена *CYP2C9* встречается у 14% европеоидов, редко встречается у монголоидов и практически отсутствует у американских индейцев и жителей Океании. В то же время аллели с медленным метаболизмом гена *CYP2C19* составляют 3% у европеоидов и около 16% у всех монголоидов.

Варфарин – часто применяемый антикоагулянт. Варфарин при назначении требует тщательного контроля, чтобы исключить риск избыточного антикоагулянтного действия и кровотечения, а также недостаточного коагулянтного действия и тромбообразования.

Варфарин проходит I фазу детоксикации с помощью цитохрома *CYP2C9*. Частота аллелей, определяющих недостаточность *CYP2C9*: 20% у европеоидов, 35% у афроамериканцев и менее 2% у монголоидов. Пациентам с этими генетическими вариантами требуется меньшая поддерживающая доза варфарина. Гетерозиготам по аллелям недостаточности поддержания той же степени свертывания. Учет генотипа *CYP2C9* пациента для подбора доз может уменьшить время для достижения стабильного режима дозирования.

Два варианта *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* определяют менее половины генетической изменчивости ответа на терапию варфарином. Дополнительная изменчивость вызвана ферментом *VKORC1* – продуктом гена *VKRC1*. Среди многочисленных аллелей этого гена удается выделить два гаплотипа А и В, отличающихся по дозе варфарина, необходимой для достижения антикоагулянтного эффекта. Для гомозигот АА терапевтическая доза составляет 3,2 мг/сут., у ВВ – 6,1 мг/сут., у гетерозигот АВ – 4,4 мг/сут. Предполагается, что гаплотип В требует более высокой дозы варфарина для блокады повторного использования витамина К.

Анализ аллельного состояния генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* позволяет объяснить почти половину индивидуальных различий в необходимой дозе варфарина. Гомозиготам по аллелям *CYP2C9* и *VKORC1* со сниженной активностью для достижения терапевтического эффекта показана одна пятая, одна шестая дозы варфарина оптимальной для гомозигот по нормальным аллелям.

Аллельные варианты определяют индивидуальную изменчивость и II фазы метаболизма. Типичными реакциями II фазы, приводящими к инактивации лекарств и созданию растворимых метаболитов для выведения, являются ацетилирование, метилирование и глюкуронизация. Гены, определяющие метаболизм II фазы, функционально полиморфны и обеспечивают дополнительную изменчивость метаболизма. Различают медленное и быстрое ацетилирование, метилирование и глюкуронизацию.

Пример фармакокинетического полиморфизма ацетилирования хорошо продемонстрирован у больных туберкулезом. При лечении больных **изониазидом** были выделены две группы с медленной и быстрой формами инактивации лекарства. У лиц, медленно инактивирующих изониазид, отмечена высокая частота периферической нейропатии и подавления функции костного мозга. При быстрой форме инактивации отмечено частое отсутствие эффекта лечения туберкулеза. Медленные и быстрые фенотипы инактивации определяются аллельными различиями в гене ацетилтрансферазы *NAT2*. Среди множества аллелей *NAT2* определены три основных аллеля медленного ацетилирования. Аллели медленного метаболизма определяют значимое уменьшение количества N-ацетилтрансферазы в печени и гомозиготны по рецессивным аллелям в данном локусе. Аллели быстрого метаболизма – доминантные гомозиготы. Скорость обеспечения ими метаболизма не позволяет поддерживать терапевтические уровни лекарства при ежедневном приеме изониазида. Частота фенотипа медленного ацетилирования заметно различается в разных популяциях и равна у европеоидов 58%, у китайцев – 22%, у японцев – 10%, у индусов – 6%.

В то же время широкое применение изониазида для лечения туберкулеза, выявило случаи повреждения печени, вызванное этим препаратом. Манифестный гепатит, развивающийся у некоторых пациентов, привел к летальному исходу. Степень гепатотоксичности коррелирует с концентрацией в плазме гидрозида – промежуточного продукта ме-

таболизма изониазида. Гидрозин в дальнейшем метаболизируется до химического активного гепатотоксина под влиянием СУР2Е1. Токсический метаболит вызывает некроз гепатоцитов. Уровень повреждения повышается у больных алкоголизмом, так как этиловый спирт индуцирует СУР2Е1.

Очевидно, что для группы пациентов с риском гепатотоксического гепатита, с учетом генотипирования по NAT2 риск развития гепатита выше у медленных ацетиляторов. Но для группы больных алкоголизмом преимущества «быстрого» ацетилирования неочевидны.

Кроме влияния на инактивацию изониазида фенотип ацетилирования влияет на целый ряд других лекарств. «Быстрым ацетиляторам» требуются большие дозы гидролизина при лечении артериальной гипертензии и дапсона при лечении лепры и других инфекций. «Медленные ацетиляторы» при приеме гидролизина имеют повышенный риск развития лекарственного синдрома, сходного с системной красной волчанкой, и риск идиосинкразии при лечении сульфаниламидами.

Недостаточность глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД) – наиболее частая ферментопатия, поражающая около 400 млн людей во всех странах. Недостаточность Г6ФД – одно из наиболее генетически разнообразных из известных заболеваний. Выявлено более 70 вариантов болезни на молекулярном уровне. Около 10% мужчин африканского происхождения имеют недостаточность Г6ФД. Установлено, что высокая частота варианта гена Г6ФД в некоторых популяциях подобно серповидноклеточному гемоглобину обеспечивает некоторую защиту от малярии.

Эту ферментопатию первоначально обнаружили, когда оказалось, что противомаларийный препарат хлорохин вызывает у мужчин с недостаточностью Г6ФД гемолитическую анемию. При недостаточности Г6ФД хлорохин снижает уро-

вень клеточного восстановительного глутатиона, и последующие повреждения заканчиваются гемолизом. Аналогичным эффектом обладают сульфаниламидные препараты, сульфоны (дапсон) и некоторые другие. Фавизм – тяжелая гемолитическая анемия, вызванная употреблением конских бобов, возникает вследствие выраженной недостаточности Г6ФД. Еще Пифагор предупреждал своих сограждан об опасности употребления в пищу этих бобов.

Медицина будущего – персонализированная генетическая медицина, позволяющая на основе индивидуально-генотипа пациента оптимизировать медицинскую помощь для уменьшения осложнений и улучшения исходов. Лекарственная терапия, основанная на фармакогенетике, – один из приоритетных разделов персонализированной медицины, призванного справиться не только с неблагоприятными реакциями на лекарства, но и с летальными исходами в результате их применения. Согласно статистике, в США неблагоприятные реакции на лекарства происходят более чем у 2 млн пациентов, приводя к 100 тыс. смертей.

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 принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.12.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Т. 3. – М.: Мир, 1994. – 506 с.
2. Аткинсон А.Дж., Абернети Д.Р., Дэниэлс Ч.И. и др. Принципы клинической фармакологии. – Пер. с англ. – М.: Практическая медицина, 2013. – 530 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 448 с.
4. Пritchard Д.Дж., Корф Б.Р. Наглядная медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2009. – 196 с.
5. Льюин Б. Гены. – М.: Бином, 2011. – 896 с.
6. Льюин Б., Кассимерис Л., Лингаппа В.П. и др. Клетки. – М.: Бином, 2011. – 951 с.
7. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Механизмы индукции воспаления. Сообщение 1 //

- Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1994. – №1-2. – С.5-9.
8. Майборода А.А., Цибель Б.Н., Семинский И.Ж., Кирдей Е.Г. Механизмы индукции и развития воспаления. Сообщение 2 (проблемы хронизации) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1995. – №1. – С.5-8.
9. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Учебное пособие по общей патологии (иммунный ответ, воспаление) – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 106 с.
10. Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.В. Медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
11. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – Т.1. – М.: Мир, 1989. – 308 с.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular Biology of the Cell. – Vol. 1, 2, 3. – New York: Wiley, 1994.
2. Atkinson A.J., Abernethy D.R., Daniels Ch.I., et al. Principles of Clinical Pharmacology. – Translated from English. – Moscow: Prakticheskaya Medicina, 2013. – 530 p. (in Russian)
3. Bochkov N.P. Clinical genetics. – Moscow: GEOTAR Media, 2002. – 448 p. (in Russian)
4. Pritchard D.J., Korf B.R. Transparent medical genetics. – Translated from English. – Moscow: GEOTAR-Med, 2009. – 196p. (in Russian)
5. Lewin B. Genes. – Translation from English. – Moscow: Binom, 2011. – 896 p. (in Russian)
6. Lewin B., Kassimeris L., Lingappa V.P., et al. Cells. – Translation from English. – Moscow: Binom, 2011. – 951 p. (in Russian)
7. Majboroda A.A., Tsibel B.N., Seminsky I.Z., Kirdey E.G.

- Mechanisms of induction of inflammation. Message 1 // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 1994. – Vol. 1. №1-2 – P.5-9. (in Russian)
8. Majboroda A.A., Tsibel B.N., Seminsky I.Z., Kirdey E.G. Mechanisms of induction and the development of inflammation. Message 2 (problems chronisation) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 1995. – Vol. 2. №1. – P.5-8. (in Russian)
9. Majboroda A.A. Textbook and other general pathology (immune response, inflammation). – Moscow: MEDpress Inform, 2006. – 106 p. (in Russian)
10. Nyussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.W. Medical Genetics. – Translated from English. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 624 p. (in Russian)
11. Vogel F., Motulsky A.G. Human Genetics. Problems and Approaches. – Vol. 1. – Translated from English. – Moscow: Mir, 1989. – 308 p. (in Russian)

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Information About the Author:

Majboroda Askold A. – PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1.

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИМИ КАННАБИНОИДАМИ («СПАЙСАМИ»)

Юрий Васильевич Зобнин¹, Елена Михайловна Стадлер²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов; ²Управление Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков России по Иркутской области, начальник – А.С. Зяблицкий)

Резюме. На основании опубликованных сведений и собственных данных по медицинским документам Иркутского токсикологического центра обсуждаются вопросы эпидемиологии, этиологии, токсикокинетики и токсикодинамики, клинической картины, методов диагностики и лечения острых отравлений синтетическими каннабиноидами («Спайсами»).

Ключевые слова: синтетические каннабиноиды, «Спайсы», острое отравление.

ACUTE POISONING WITH SYNTHETIC CANNABINOIDS («SPICE»)

Y.V. Zobnin¹, E.M. Stadler²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Administration of the Federal Service for Drug Control of Russia in the Irkutsk region, Irkutsk, Russia)

Summary. Based on published data and our own data on the medical records of Irkutsk Poison Center the epidemiology, etiology, toxicokinetics and toxicodynamics, clinical presentation, diagnosis and treatment of acute poisoning with synthetic cannabinoids («Spice») are discussed in the paper.

Key words: synthetic cannabinoids, «Spice», acute poisoning.

Судя по сообщениям средств массовой информации, отчетам лечебных организаций и государственных учреждений, употребление «Спайсов» в Российской Федерации приобрело характер эпидемии. Так, директор Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков (ФСКН) России, председатель Государственного антинаркотического комитета (ГАК) В.П. Иванов в выступлении на заседании ГАК 6 октября 2014 г. по теме: «Меры по ликвидации чрезвычайной ситуации, связанной с массовыми отравлениями новыми психоактивными веществами» сообщил о том, что с 19 сентября 2014 года медицинскими учреждениями ряда субъектов Российской Федерации начали массово фиксироваться случаи отравления граждан, в том числе несовершеннолетних так называемыми, курительными смесями. Наиболее пораженными оказались территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, Кировской области, Республики Башкортостан. Коснулось это и некоторых других регионов. На данный момент зафиксировано свыше 700 фактов отравлений, из них более двух с половиной десятков – со смертельным исходом.

Курительные смеси содержали новое синтезированное вещество метил-2-[1-(4-фторбензил)-1-Н-индазол-3-карбоксамид]-3,3-диметилбутаноат – сокращённо MDMB (N)-Bz-F – это вещество не находится в перечне подконтрольных и, таким образом, не запрещено к обороту на территории Российской Федерации – то есть получается разрешено к свободному обороту и, значит, оно законное, легальное. Сразу же после лабораторной идентификации химической формулы нашей экспертно-криминалистической службой, ФСКН инициировала обязательные согласительные процедуры, установленные Правительством в целях юридического закрепления MDMB (N)-Bz-F в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». За последние семь лет объём изъятий подобной синтетики в России увеличился в 130 раз – со 165 кг до 22 тонн. Это свидетельствует, с одной стороны, о массивной контрабанде «синтетики» из-за границы, а с другой стороны, – об отлаженном за рубежом высокоскоростном процессе генерации все новых химических формул [2].

По итогам деятельности Управления ФСКН России по Иркутской области в 2014 г. изъято 647 кг наркотических средств, в числе которых марихуана, гашиш, гашишное масло, маковая соломка, героин, амфетамин, синтетические наркотики и сильнодействующие вещества [7].

По сообщениям средств массовой информации в 2014 г. в различных регионах России от употребления «Спайсов» умерло более 40 человек, в больницы с тяжёлыми отравлениями обратились свыше 2 тыс. курильщиков смертельных смесей, чуть более 1 тыс. были госпитализированы.

В клинической токсикологии хорошо известны отравле-

ния продуктами, получаемыми из конопли (*Cannabis sativa* L.): марихуаной (высушенные верхушки растения), гашишем (смолок растения) и гашишным маслом (экстракт гашиша или каннабиса, растворенный в масле). Марихуана содержит более 400 компонентов, более 70 из которых составляют группу каннабиноидов – терпенофенольных соединений, производных 2-замещённого 5-амилпрезорцина. Основным компонентом марихуаны, отвечающим за психоактивные свойства дельта-9-тетрагидроканнабинол, структура которого была расшифрована в 1964 г. Растительные каннабиноиды, впервые выделенные в 1940 г., являются С-21-соединениями, имеющими родственную структуру. Суммарный эффект действия марихуаны определяется всеми активными каннабиноидами (дельта-8-тетрагидроканнабинол, каннабинол, каннабидиол, каннабигерол, каннабихромен и др.). К способам употребления продуктов, получаемых из конопли, относят курение (сигареты с марихуаной или обычные табачные сигареты с добавкой гашиша или гашишного масла), вдыхание паров гашишного масла, нагреваемого в пламени на алюминиевой фольге, употребление внутрь – жевание, заваривание или добавление к пище. Все каннабиноиды липофильные (жирорастворимые) вещества, при попадании в организм накапливаются в липосодержащих тканях. В начале 90-х годов прошлого века были открыты два типа рецепторов каннабиноидов: СВ1 – расположенные, преимущественно, в центральной нервной системе, в меньшей мере в периферической нервной системе, и СВ2 – расположенные в некоторых частях иммунной системы. Рецепторы СВ1 обуславливают эйфоризирующий и противосудорожный, а СВ2 – супрессию выработки антител и цитокинов и другие терапевтические эффекты конопли. Действие каннабиноидов зависит от дозы и качества употребленного продукта, толерантности потребителя, совместного приема алкоголя, наркотиков или лекарственных препаратов. Речь идет о психостимулирующем, седативном или галлюциногенном эффектах (настороженность, пространственно-временная дезориентация, эйфория, дисфория, панические атаки, галлюцинации, особенно зрительные, параноидальный психоз и др.). Сердечно-сосудистое действие включает тахикардию, ортостатическую гипотензию, ангинозный приступ. Воздействие на дыхательную систему приводит к воспалительным реакциям, бронхальной обструкции, канцерогенезу. Возможно возникновение рвоты, диареи, болей в животе. При ингаляционном поступлении (курении) действие начинается через 5-20 мин., продолжается в течение 3 часов. При проглатывании – начало действия через 30-120 мин., продолжительностью до 6 часов. При длительном употреблении каннабиноидов отмечается значимое снижение количества сперматозоидов, увеличение числа их аномальных форм у мужчин, нарушение менструального цикла, ассоциированного с изменением уровня половых гормонов у женщин [4,10,12,15].

Открытие эндоканнабиноидной системы у человека и животных и выделение в 1992 г. основного лиганда каннабиноидных рецепторов анандамина и родственного ему соединений – эйкозаноидов – ациклических соединений, производных арахидоновой кислоты, показало необходимость эндоканнабиноидов для нормального функционирования головного мозга, их роль в качестве сигнальных молекул, синтезируемых в мембранном слое «по требованию» [3,9].

Исторически сложилось так, что синтез первых созданных в лабораториях каннабиноидов, основывался на структуре растительных каннабиноидов, а в настоящее время получение новых соединений базируется на структуре эндоканнабиноидов [13,15].

Проблема появления на наркорынке травяных смесей, содержащих синтетические каннабиноиды (СК), и широкого распространения их употребления, характерная для сегодняшнего времени, всесторонне обсуждается во многих странах. Так, 19 сентября 2014, в Центре Конгрессов Фьюрорскопа (Пуатье, Франция) прошли «Дни Французского Сообщества Аналитической Токсикологии - 2014» (SFTA 2014) на тему: «Cannabinoides de Synthèse / SPICES» [14].

В докладе проф. Robert Wennig «Исторические аспекты открытия синтетических каннабиноидов». Пионерами синтеза аналогов каннабиноидов назван Raphael Mechoulam (род. в 1930) – профессор органической и медицинской химии (Hebrew University of Jerusalem), изучавший фармакологию каннабиноидов, осуществивший выделение, определение структуры, полный синтез дельта-9-тетрагидроканнабинола и аналогов, а также выделение и идентификацию эндогенных каннабиноидов мозга анандамида и 2-арахидоноилглицерила (2-AG). В Германии это Friedhelm Korte (1923-2013), в 1964 г. профессор органической химии и биохимии (Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn). Во Франции – Jean-Bernard Chazan, проводивший исследования тетрагидроканнабинолов и скантонов в лаборатории химии природных субстанций под руководством проф. Guy Ourisson (1926-2006) в Université Louis Pasteur, Страсбург. Gilbert Kirsch и Pierre Seck, синтезировавшие аналоги тетрагидроканнабинола в лаборатории органической химии (Collège Scientifique Universitaire de Metz). John William Huffman (род. 1932) – заслуженный профессор органической химии в Clemson University (С. Каролина, США), синтезировал 450 новых каннабиноидов, с 1984 г. сосредоточился на создании препарата – эндоканнабиноида для лечения состояний, связанных с рассеянным склерозом, ВИЧ/СПИДом и химиотерапией. Разработал SPME-MS-GC-MS метод быстрой и точной идентификации синтетических каннабиноидов, потенциально содержащихся в растительных курительных смесях. Alexander Sacha Shulgin (1925-2014), директор по научной работе фирмы «BioRad», осуществил синтез мескалина, DOM, MDMA, а после 1976 г. – сотен психоделических психотропных веществ. Проф. Volker Auwärter (Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology, University Medical Centre Freiburg, Германия), координатор Европейских проектов «Spice» и «Spice II plus» проводил исследования на самом себе «Spice» в дозе 0,3 г, приобретенном у распространителей.

Синтетические каннабиноиды подразделяются на группы, в зависимости от химической формулы соединения, лежащего в основе вещества: нафтоиндолы (JWH-007, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-116, JWH-122, JWH-149, JWH-182, JWH-193, JWH-198, JWH-200, JWH-210, JWH-398, JWH-424, AM-1220, AM-1221, AM-1235, AM-2201, AM-2232, MAM-2201 (=4-Methyl-AM-2201 или 5-Fluoro-JWH-122) и др.); нафтилметилендолы (JWH-175, JWH-184, JWH-185, JWH-192, JWH-194, JWH-195, JWH-196, JWH-197); нафтоилпирролы (JWH-030, JWH-147, JWH-307); фенилацетилендолы (JWH-167, JWH-203, JWH-250, JWH-251, JWH-320, RCS-8); бензоиндолы (AM-630, AM-679, AM-694, AM-1241, AM-2233, RCS-4); нафтилметиллиды (JWH-176 и др.); циклогексилфенолы (CP-47,497 и его (С8) гомолог каннабициклогексанол, CP-55,490, HU-308); адамантоиндолы (AB-001, AM-1248); циклопропаноиндолы (UR-144, 5F-UR-144 (ou XLR-11), A-834,735, A-796,260, AB-005); другие каннабимиметики (HU-210, HU-211, WIN-55,212-2); классические каннабиноиды (D⁹-THC, D⁸-THC).

Номенклатура синтетических каннабиноидов является нередко производным от инициалов ученых, названий фармацевтических фирм или научных учреждений. Например: соединения HU – производное от Hebrew University (Иерусалим, Израиль), JWH – от John W. Huffman (Clemson

Univ.), AB и WIN – от «Abbott» или «Sterling-Winthrop», AM – от Alexandros Makriyannis (Northeastern Univ.), RCS – от названия лаборатории в Китае. Названия других соединений являются аббревиатурами их полного химического наименования. Например: APICA – от N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide, APINACA – N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide, а также, в коммерческих целях, от названий поп-групп: альтернативное название APINACA – АКВ-48 – от названия японской группы «Spice girls japonaises», или APICA – 2NE1 – группы южно-корейских танцовщиц, XLR-11 – происходит от названия ракетного топлива, производимого в США.

Синтетические курительные смеси, поставляемые в продажу в виде травы импрегнированной химическим веществом, – «Spice» (в пер. с англ. приправа, специя), K2, Spice Silver, Spice Gold, Spice Diamond, АКВ48 Powder, Yucatan Fire, Herbal Incense, Sence, Smoke, Chill-X, Black Mamba, Manga Xtreme, Fake Weed, Bombay Blue, Skunk, Bliss, Blaze, Moon Rocks, Encens, Pot-pourri, Pot, Goa-long, Love-mix, ExtraHot, Zoom, Gidra – всего более двадцати торговых марок – свободно продавались под видом «благоний» под общим названием «Спайс» В 2009 г. было установлено, что действующим компонентом смесей являются не вещества растительного происхождения, а синтетические аналоги тетрагидроканнабинола.

Синтетические каннабиноиды производятся, преимущественно, в Китае и в Индии. В 2009 г. было зарегистрировано 9, в 2007 г. – 15, в 2012 г. – 73, а в марте 2014 г. – 107 молекул. Распространение «Спайс» осуществляется во многих странах через различные сайты сети Интернет.

Синтетические каннабиноиды производятся, преимущественно, в Китае и в Индии. В 2009 г. было зарегистрировано 9, в 2007 г. – 15, в 2012 г. – 73, а в марте 2014 г. – 107 молекул. Распространение «Спайс» осуществляется во многих странах через различные сайты сети Интернет.

Чистый продукт наносится на растительный материал (*Turnera diffusa*, *Melissa*, *Mentha*, *Salvia divinorum* и др.), на психотропные средства (стимуляторы или седативные), токоферол. Например: смесь «Krypton»: СК + O-desmethyltramadol + Kratom tea; «Aroma»: JWH-018 + oleamide; Sachets. Обычно на 3 г растительной массы наносится несколько десятков миллиграмм СК. Могут распространяться в виде смолы (Afghan incense, Bang solid), в ассоциации с марихуаной для усиления эффекта, в самокрутках, электронных сигаретах, в чистом виде (для фарминдустрии), в виде порошка или жидкости. До товарной кондиции, как правило, доводятся дистрибьюторами (на месте).

Доктор Patrick Mura (Service de Toxicologie et Pharmacocinétique, CHU, Пуатье) привел примеры обнаружения СК в биологических средах у водителей, явившихся виновниками автомобильных аварий. Исследования выполнены в рамках выполняемой во Франции программы «Безопасность на дорогах, наркотики легальные или нелегальные, медикаменты» - «Sécurité routière, drogues licites ou illicites et médicaments».

В докладе проф. J.C. Alvarez (Service de Pharmacologie – Toxicologie, Faculté de Médecine Paris Ile-de-France) «Фармакология синтетических каннабиноидов» даны основные токсикокинетические и токсикодинамические характеристики СК. Синтетические каннабиноиды являются небольшими (20-26 С), летучими, жирорастворимыми молекулами. Стимуляция рецепторов CB1 (для некоторых СК в 100 раз более высокая, чем у тетрагидроканнабинолов), в центральной нервной системе приводит к психотропным эффектам (седация, релаксация, нарушения сознания), более ранними и непродолжительными, чем при воздействии тетрагидроканнабинолов. По этой причине СК считаются веществами с большим наркотическим и токсическим эффектом. Стимуляция рецепторов CB2 в клетках иммунной системы вызывает иммуномодулирующие эффекты, с противовоспалительным действием. В основе этих эффектов лежит ингибирование Ca²⁺-каналов, закрытие Na⁺-каналов, экспрессия генов. СК ингибируют бронхосуживающий эффект ацетилхолина в легких человека. Наиболее изучен метаболизм JWH-018 и JWH-073. Метаболизм печеночный и внепеченочный (кишечный, легочный и др.), для некоторых СК идентифицировано более 12 метаболитов. Некоторые из метаболитов являются имеющими высокую степень сроства к рецепторам CB1 / CB2 их активными агонистами, усиливающими и пролонгирующими действие. Выделение, преи-

мущественно, почками в виде метаболитов (нативные молекулы определяются в следовых количествах). Обнаружение возможно в биологических объектах (кровь, моча, волосы, слюна). Материнские молекулы выявляются в крови в течение 3-48 час., в слюне – несколько часов, метаболиты в моче обнаруживаются в течение 72 часов. Основные моногидроксиллированные метаболиты (фаза I, СУР450: 2С9, 1А2), обнаруживаются в легких, являясь аффинными агонистами СВ1 и СВ2. Карбоксилированные метаболиты не активны в отношении СВ1 и СВ2. Глюкуронирование (фаза II, глюкуронилтрансфераза 1А1, 1А9, 2В7) увеличивает гидрофильность и выделение с мочой. Большинство гидроксиллированных метаболитов выводятся в виде глюкуронидов.

В докладе А.Л. Pelissier (Institut medicolegal, Марсель) представлены материалы об эпидемиологии, клинических и некоторых материальных аспектах употребления и отравлений СК. Первые сообщения о них появились в 2004 г. в Лондоне, а затем в Европе и США, Новой Зеландии и Австралии. Характерно быстрое нарастание числа отравлений. Например, в США число зарегистрированных отравлений СК составило: в 2009 г. – 13, в 2010 г. – 2906, в 2011 – 6959, в 2012 г. – 5230, в 2013 г. – 2668, на 30 ноября 2014 г. – 3359 случаев [8]. В России первые публикации сообщали об отравлениях СК в Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Тюмени [1,5,6].

В Иркутском токсикологическом центре (отделении острых отравлений ОГАУЗ «МЕДСАНЧАСТЬ ИАПО» г. Иркутска) в 2013 г. зарегистрировано 18 случаев отравления каннабисом (производными) – Т40.7 и другими и неуточненными психодиспептиками [галлюциногенами] (Т40.9), а в 2014 – 59. Настораживающим фактором является наличие в клинической картине преобладающего угнетения сознания, а также центральных нарушений дыхания (при отрицательных результатах исследования наличия опиатов в моче методом иммуноферментного анализа). Часть пациентов, подтверждающих курение «Спайсов», сообщили о неоднократном и частом их употреблении в течение нескольких недель или месяцев. Появились известия о госпитализации потребителей «Спайсов» в психонаркологические лечебные учреждения города Иркутска, в связи с серьезными психическими нарушениями.

Анализируя социальные характеристики потребителей СК, А.Л. Pelissier сообщает, что к их числу, чаще всего, относятся молодые люди и подростки, мужского пола, высокого социально-экономического уровня, студенты и военные, нередко бывшие потребители каннабиса, употребляющие СК дома и, чаще, в одиночку. Высока частота совместного употребления каннабиса (84%), алкоголя (92%), табака (66%), галлюциногенов (37%), *Salvia divinorum* (17%), героина (7%), опиоидов (34%), MDMA (29%), бензодиазепинов (23%). Частота употребления и количество принятого вещества может быть различной: среднее число употреблений у 392 опрошенных составило 4 раза в сутки, употребленное количество – 1,2-1,6 г конечного продукта; множество ежедневных приемов (от 3 до 10 г/сут.). Способы употребления: растительных смесей – ингаляция с помощью курительной трубки, кальяна, папиросной бумаги; чистого продукта – ингаляция, проглатывание, внутриванальное введение.

Сведения о клинических проявлениях острых отравлений СК можно назвать фрагментарными, в связи с отсутствием продолжительных исследований, вследствие лишь недавнего появления данных токсикантов, значительного субъективизма в наблюдениях, обусловленного отсутствием точной лабораторной качественной и количественной идентификации. Преимущественно декларативный (основанный на сведениях, полученных от пациентов) характер диагностики. Объективные трудности, связанные с частым совместным приемом препаратов каннабиса и совместным действием нескольких СК.

В имеющихся описаниях клинической картины отравления СК отмечаются симптомы, характерные для отравления каннабисом: ощущение покоя, расслабления, блаженства, повышение аппетита, состояние бреда, потеря равновесия, нарушение активности и концентрации, успокоенность. Они появляются раньше и продолжают дольше, чем при употреблении классических каннабиноидов. Эффект не всегда зависит от количества принятого вещества и не повторяется при употреблении этого же вещества в эквивалентном количестве. Эффект зависит от конкретного потребленного вещества.

Характерны парестезии конечностей, ощущение холода,

нарушения когнитивных функций (невнимательность, нарушение запоминания, невозможность выполнения сложных заданий), тревожность, дисфория, возбуждение, панические атаки, суицидальные мысли.

Отмечаются выраженные психотические явления (значительно более частые, чем при употреблении классических каннабиноидов), не связанные с количеством и длительностью употребления (JWH-018, JWH-122, JW-210, CP-47, 497 и др.): зрительные галлюцинации (богатые, ярко окрашенные, раздробленные или геометрические мотивы), слуховые галлюцинации, синдромы диссоциации и деперсонализации, параноидные приступы, агрессивность, переход к суицидальным действиям. Длительность проявления этих осложнений вариабельна, восстановление без последствий, рецидив возможен при повторном приеме действующего вещества. Рецидивирование и персистенция психотических явлений наиболее часты у пациентов, имевших предшествующие психические нарушения.

Неврологические нарушения (более частые, чем при употреблении классических каннабиноидов) наблюдаются в виде: судорог (JWH-018, -081, -122, -250, AM-2201), спутанности сознания (JWH-18, AM-2201, UR-144), дезориентации (JWH-18, AM-2201), мидриаза (JWH-018, -081, -122, -210, UR-144), гипертонуса (JWH-018), нарушения сознания (JWH-018), судорожной комы ((JWH-018, -081, -122, -210, -250), нарушений равновесия (JWH-122, -210).

Сердечно-сосудистые осложнения: тахикардия (серия JWH, MAM-2201 CP-47,497-C8), брадикардия, гипер- и гипотензия, боли в прекардиальной области, нарушения ритма. У трех подростков описано развитие инфаркта миокарда (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210, CP-47497).

Осложнения со стороны дыхательной системы: легочные инфильтраты (AM-2201, JWH-122, JWH-210), хронический кашель, кровохарканье, гипоксия, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема, пневмопатия (ABD-PINACA).

Со стороны пищеварительного тракта: повышение аппетита, тошнота, рвота (Cannabinoid Hyperemesis Syndrome) чаще у регулярных потребителей (JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201 и AM-694), явления персистенции в течение многих месяцев, уменьшаются после горячего душа, исчезают через несколько дней воздержания.

В двух исследованиях показано развитие тубулярного некроза, осложнившегося острой почечной недостаточностью (XLR-11) [11], а также метаболических нарушений: гипокалиемии (UR-144, JWH-081) и гипергликемии (JWH-018, -122, -210, UR-144).

Сообщалось о трех официально подтвержденных смертельных исходах, в одном случае из этих случаев в крови обнаружен MAM-2201 (12,4 нг/мл).

У постоянных потребителей развивается зависимость и синдром отмены. О зависимости свидетельствует состояние толерантности, в том числе фармакологической, невозможность прекращения потребления, несмотря на знание негативных последствий, невозможность выполнения повседневных обязанностей, развитие абстинентного синдрома. Синдром отмены, сходен с таковым при злоупотреблении каннабисом, проявляется: профузным потом, тревожностью, возбуждением, нервозностью, раздражительностью, нетерпеливостью, бессонницей, кошмарами, сенестопатическими галлюцинациями, пространственной дезориентацией, гипервентиляцией, головными болями, кашлем, нарушением концентрации, депрессией, тошнотой.

Определение синтетических каннабиноидов (С. Mazouyer, L. Lumtoux, Ла Вульз) возможно в небологическом материале (растительные смеси, порошки, жидкости), а также в биологических средах (сыворотка крови, моча, выдыхаемый воздух, волосы) малоинформативными качественными реакциями (цветной тест с реактивами Duquenois-Levine, Liebermann, Marquis, Mecke, Mandelin и микрокристаллический тест с хлоридом ртути – сулемой), «Synthetic cannabinoids test», а также современными методами аналитической химии (TLC – тонкослойной хроматографии, DESI-MS – десорбционной электроспрейной ионизации с масс-спектрометрией, DART-MS – методом прямого анализа в реальном времени с масс-спектрометрией, IMS – ион-мобильной спектрометрии, ATR-IR / FT-IR – инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, GC-IRD – газовой хроматографии с инфракрасной детекцией, GC-FID – газовой хроматографии с пламенно-ионизационной детекцией, MALDI-TOF-MS – матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации



Рис. 1. Образец №1 растительной смеси, содержащей наркотическое вещество АВ-PINACA-СНМ.

– масс-спектрометрией, LC-MS/MS жидкостной хроматографии с двойной масс-спектрометрией, ELISA – Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay – Иммуноферментным анализом, HRMS – масс-спектрометрии высокого разрешения). Золотым стандартом является GC-MS – газовая хроматография с масс-спектрометрией [16]. Представляется, что наиболее применимым в повседневной практике лечебных учреждений, мог бы стать «Synthetic cannabinoids test».

По данным Иркутского токсикологического центра, у большинства госпитализированных больных (мужчин в возрасте от 17 до 35 лет) наблюдалось быстрое развитие коматозного состояния после нескольких затяжек курительной смеси. При поступлении отмечалась выраженная бледность кожи, мидриаз, с сохраненной реакцией зрачков на свет, мышечная гипотония, сменяющаяся гипертензией и судорогами, гиперемия конъюнктив. Угнетение сознания сменялось психомотор-

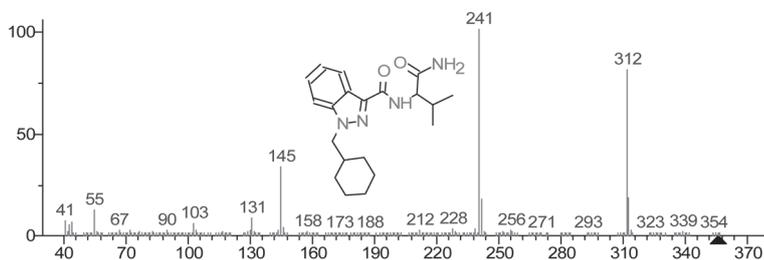


Рис. 2. Масс-спектр образца №1 растительной смеси, содержащей наркотическое вещество АВ-PINACA-СНМ.

ным возбуждением, дезориентацией, галлюцинозом, настроенностью, агрессивностью. После восстановления сознания возникала атаксия, акатизия. В большинстве случаев дыхание было свободным, ритмичным. Реже выявлялись аспирационно-обтурационные нарушения дыхания. В то



Рис. 3. Образец №2 растительной смеси, содержащей наркотическое вещество MDMB (N)-СНМ.

же время, неоднократно на догоспитальном и госпитальном этапах выявлялось угнетение дыхания, не корригируемое введением налоксона и с отрицательным тестом на опиаты в моче. Артериальное давление было нормальным, повышенным или сниженным. Чаще наблюдалась тахикардия. Реже – брадикардия, аритмия и экстрасистолия. Развитию угнетения сознания нередко предшествовала рвота. Большинство пациентов подтвердили употребление курительной смеси. В половине случаев тест на наличие каннабиноидов в моче был положительным. При внешнем сходстве клинической картины, в двух образцах курительной смеси (рис. 1 и 3) обнаружены неодинаковые растительные компоненты, а также различные действующие вещества. Так, в образце №1 обнаружено, что растительная масса, представленная на исследование, содержит наркотическое средство – производное N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-пентил-1Н-индазол-3-карбоксиамида (в данном случае – N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-карбоксиамид) – АВ-PINACA-СНМ (рис. 2). В образце №2 идентифицирован метил-2-(1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-карбоксиамид)-3,3-диметилбутаноат (MDMB (N)-СНМ). В перечень наркотических средств как самостоятельная позиция не входит. Признан производным наркотического средства – метиловый эфир 3-метил-2-(1-пентил-1Н-

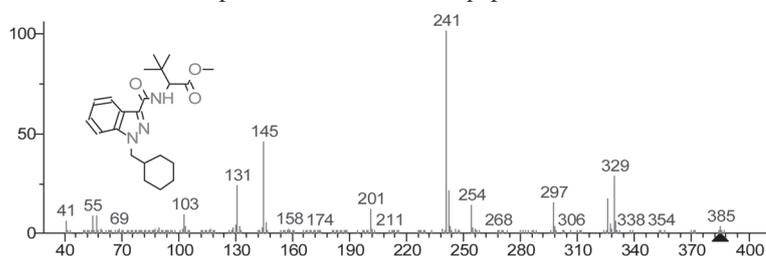


Рис. 4. Масс-спектр образца №2 растительной смеси, содержащей наркотическое вещество MDMB (N)-СНМ.

индол-3-карбоксиамида) бутановой кислоты (рис. 4).

Диагностика острых отравлений СК основывается на анамнезе (собственное признание или рассказ очевидцев), выявлении характерных симптомов, в меньшей степени, на результатах токсикохимического анализа.

Лечение острых отравлений синтетическими каннабиноидами преимущественно синдромальное: обеспечение адекватности дыхания и кровообращения, купирование интоксикационного психоза, лечение осложнений. Результат лечения, как правило, быстрый (в течение двух-трех часов) и благоприятный.

Таким образом, острые отравления синтетическими каннабиноидами, являются современной серьезной медицинской и, в первую очередь, социальной проблемой, в связи со все большим распространением, охватом наиболее трудоспособной части населения, развитием психотических состояний, создающих угрозу жизни, вследствие активации суицидальных действий и неадекватности оценки окружающей обстановки, а также возможности развития серьезных осложнений со стороны различных органов и систем. Кроме того, развитие острого психоза требует госпитализации пациентов в психоневрологические лечебные учреждения или в специально оснащенные отделения острых отравлений, в том числе в отделения интенсивной терапии и реанимации.

Одним из средств профилактики употребления и острых отравлений синтетическими каннабиноидами, должна стать грамотная разъяснительная работа с детьми и подростками, имеющая целью формирование неприятия наркотических средств как жизненной позиции молодого поколения.

Средством защиты от эпидемии отравлений СК, создающей опасность физическому и психическому здоровью и самой жизни молодых людей, должны стать изменения, внесенные в законодательство Российской Федерации, дающие право ФСКН и МВД России при появлении новых психоактивных веществ, вводить временный запрет на осуществление их оборота сроком на три года. За нарушение этого запрета должна быть предусмотрена уголовная ответственность. Следует ожидать скорое принятие соответствующего Федерального Закона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 14.11.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусин К.М., Уразаев Т.Х., Липин Г.И. и др. Острые отравления синтетическими наркотиками психостимулирующего действия // Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне: Тез. науч.-практ. конф. Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием (13-15 октября 2011 г., Екатеринбург) / Под ред. В.Г. Сенцова. – Екатеринбург: Издательство УГМА, 2011. – С.116-117.
2. Выступление председателя ГАК, директора ФСКН России В.П. Иванова на заседании ГАК 6 октября 2014 г. URL: http://www.fskn.gov.ru/includes/periodics/speeches_fskn/2014/1006/124332682/detail.shtml/
3. Головки А.И., Баринов В.А., Башарин В.А. и др. Механизмы токсичности синтетических каннабиноидов // IV съезд токсикологов России (6-8 ноября 2013 г. Москва): Сборник трудов / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Изд-во Capital Press, 2013. – С.150-163.
4. Лужников Е.А., Белова М.В. Острые отравления наркотическими средствами // Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.550-589.
5. Поркшеян Х.С., Яковенко А.В., Збарский О.Б., Олейников В.В. Сравнительная характеристика клинических проявлений острых отравлений веществами с психоактивным действием (по данным Ростовского областного центра острых отравлений 2010-2013 гг.) // IV съезд токсикологов России (6-8 ноября 2013 г. Москва): Сборник трудов / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Изд-во Capital Press, 2013. – С.371-374.
6. Чайковская И.Л., Уразаев Т.Х., Брусин К.М. Острые отравления каннабиномиметиками // Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне: Тез. науч.-практ. конф. Уральского федерального округа

- га по клинической токсикологии с международным участием (13-15 октября 2011 г., Екатеринбург) / Под ред. В.Г. Сенцова. – Екатеринбург: Издательство УГМА, 2011. – С.119-120.
7. Управление ФСКН России по Иркутской области URL: <http://www.ufskn38.ru/>
8. American Association of Poison Control Centers / Synthetic Marijuana – URL: <http://www.aapcc.org/alerts/synthetic-marijuana/>
9. Auwärter V. «Spice» and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? // J. Mass. Spectrom. – 2009 – Vol. 44. – P.832-837.
10. Baud F, Hantson Ph., Thabet H. Intoxications aiguës. – Paris: Springer, 2013. – P.343-355.
11. Buser G.L., Gerona R.R., Horowitz B.Z., et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid // Clinical Toxicology. – 2014. – Vol. 52. №7. – P.664-673.
12. Danel V., Mégarbane B. Urgences toxicologiques de l'adulte. Guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation. – Rueil-Malmaison: Arnette, 2009. – P.148-160.
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction EMCDDA 2009 Thematic paper - Understanding the 'Spice' phenomenon. – Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009. – 37 p.
14. Journée d'étude SFTA en partenariat avec le CHU de Poitiers, organisme de DPC, n 1901. Ce programme de DPC s'intitule: Cannabinoides de Synthèse: aspects toxicologiques. (n 19011400013) – URL: <http://www.sfta.org/>
15. Kintz P. Cannabis et dopage: réflexions personnelles et perspectives analytiques // Toxicologie Analytique & Clinique. – 2014. – Vol. 26. №3. – P.115-118.
16. Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials: Manual for use by National Drug Analysis Laboratories. - New York: United Nations, 2013. – 56 p.

REFERENCES

1. Brusin K.M., Urazaev T.Kh., Lipin G.I., et al. Acute poisoning with synthetic drugs of psycho stimulating effect // Rol' toksikologicheskikh centrov v obespechenii himicheskoi bezopasnosti na regional'nom urovne: Tezisy nauchnoi prakticheskoi konferencii Ural'skogo federal'nogo okruga po klinicheskoi toksikologii s mezhdunarodnym uchastiem (13-15 oktyabrya 2011 g., Ekaterinburg) / Ed. V.G. Sentsov. – Ekaterinburg: Izdatel'stvo UGMA, 2011. – P.116-117. (in Russian)
2. Speech of the chairman of the State Anti-narcotic Committee, the director of FSKN of Russia V.P. Ivanov at a meeting SAC on October 6, 2014. – URL: http://www.fskn.gov.ru/includes/periodics/speeches_fskn/2014/1006/124332682/detail.shtml/ (in Russian)
3. Golovko A.I., Barinov V.A., Basharin V.A., et al. Mechanisms of toxicity of synthetic cannabinoid // IV s'ezd toksikologov Rossii (6-8 noyabrya 2013 g. Moskva): Sbornik trudov / Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka. – Moscow: Izd-vo CapitalPress, 2013. – P.150-163. (in Russian)
4. Luzhnikov E.A., Belova M.V. Acute poisonings with drugs // Medicinskaya toksikologiya: nacional'noe rukovodstvo / Ed. E.A. Luzhnikov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – P.550-589. (in Russian)
5. Porksheyan H.S., Yakovenko A.V., Zbarsky O.B., Oleynikov V.V. The comparative characteristic of clinical implications of acute poisonings with substances with psychoactive action (according to the Rostov regional center of acute poisonings of 2010-2013) // IV s'ezd toksikologov Rossii (6-8 noyabrya 2013 g. Moskva): Sbornik trudov / Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka. – Moscow: Izd-vo CapitalPress, 2013. – P.371-374. (in Russian)
6. Chaykovskaya I.L., Urazayev T.Kh., Brusin K.M. Acute poisonings of a cannabinomimetic // Rol' toksikologicheskikh centrov v obespechenii himicheskoi bezopasnosti na regional'nom urovne: Tezisy nauchnoi prakticheskoi konferencii Ural'skogo federal'nogo

- okrga po klinicheskoi toksikologii s mezhdunarodnym uchastiem (13-15 oktyabrya 2011 g., Ekaterinburg) / Ed. V.G. Sentsov. – Ekaterinburg: Izdatel'stvo UGMA, 2011. – P.119-120. (in Russian)
7. Administration of the Federal Service for Drug Control of Russia in the Irkutsk region – URL: <http://www.ufskn38.ru/> (in Russian)
8. American Association of Poison Control Centers / Synthetic Marijuana – URL: <http://www.aapcc.org/alerts/synthetic-marijuana/>
9. Auwärter V. «Spice» and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? // J. Mass. Spectrom. – 2009 – Vol. 44. – P.832-837.
10. Baud F, Hantson Ph., Thabet H. Intoxications aiguës. – Paris: Springer, 2013. – P.343-355.
11. Buser G.L., Gerona R.R., Horowitz B.Z., et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid // Clinical Toxicology. – 2014. – Vol. 52. №7. – P.664-673.
12. Danel V., Mégarbane B. Urgences toxicologiques de l'adulte. Guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation. – Rueil-Malmaison: Arnette, 2009. – P.148-160.
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction EMCDDA 2009 Thematic paper - Understanding the 'Spice' phenomenon. – Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009. – 37 p.
14. Journée d'étude SFTA en partenariat avec le CHU de Poitiers, organisme de DPC, n 1901. Ce programme de DPC s'intitule: Cannabinoides de Synthèse: aspects toxicologiques. (n 19011400013) – URL: <http://www.sfta.org/>
15. Kintz P. Cannabis et dopage: réflexions personnelles et perspectives analytiques // Toxicologie Analytique & Clinique. – 2014. – Vol. 26. №3. – P.115-118.
16. Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials: Manual for use by National Drug Analysis Laboratories. - New York: United Nations, 2013. – 56 p.

Информация об авторах:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru; Стадлер Елена Михайловна – начальник экспертно-криминалистического отдела Управления Федеральной Службы Контроля Наркотиков России по Иркутской области, полковник полиции.

Information About the Authors:

Zobnin Yury Vasilyevich – Associate Professor, Department of Internal Medicine with a course of professional pathology and military-field therapy, Candidate of Medical Sciences, 664003, 1, Krasnogo Vosstaniya St., tel.: (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru; Stadler Elena Mikhaylovna – Head of the expert forensic department of the Administration of the Federal Service for Drug Control of Russia in the Irkutsk region, Police Colonel.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© КАЛЯГИН А.Н., ГОРЯЕВ Ю.А. – 2014
УДК: 378:61-057.4

ПРОФЕССОР МИРОН АКИМОВИЧ ЛЯСС – ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В 1934-1938 ГОДЫ (К 95-ЛЕТИЮ ИГМУ)

Алексей Николаевич Калягин, Юрий Аркадьевич Горяев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

Резюме. Представлен исторический очерк жизни и деятельности заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского института (1934-1938 годы) профессора М.А. Лясса. Его деятельность на посту заведующего пришлась на первые годы существования самостоятельного медицинского института в г. Иркутске. В годы Великой Отечественной войны М.А. Лясс был главным терапевтом Карельского, а затем – Прибалтийского фронтов, начальником отдела НИИ питания Красной Армии.

Ключевые слова: Иркутский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней, М.А. Лясс, история.

THE PROFESSOR OF MIRON A. LYASS – HEAD OF DEPARTMENT PROPAEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE OF IRKUTSK STATE MEDICAL INSTITUTE PER 1934-1938 (TO THE 95-TH ANNIVERSARY OF ISMU)

A.N. Kalyagin, Yu.A. Goryaev
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The historical sketch of a life and activity head department of propaedeutics of internal medicine of Irkutsk State Medical Institute (1934-1938) professors M.A. Lyass presented. His work as the head occurred in the first years of independent medical institute in Irkutsk. During the Great Patriotic War M.A. Lyass was the chief physician of the Karelian and then Baltic fronts, Head Department of the Institute of Nutrition of the Red Army.

Key words: Irkutsk State Medical University, department of propaedeutics of internal medicine, M.A. Lyass, history.

Марк Туллий Цицерон утверждал, что «История – свидетель прошлого, свет истины, живая память, учитель жизни...», в этой связи важным направлением работы кафедральных коллективов является изучение биографий учёных родного вуза, в частности это мы делаем в отношении кафедры пропедевтики внутренних болезней [4,5]. Однако иногда и познание истории является чрезвычайно сложным и непростым делом, а в исканиях помогает случай. Нам повезло заочно познакомиться с одним из потомков прежнего заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского университета Мирона Акимовича Лясса, руководившего кафедрой в далёкие 1930-е годы.

Фёдор Миронович Лясс оказался родным сыном М.А. Лясса. Он пошёл по стопам родителей, избрал медицинскую профессию и стал врачом-радиологом, доктором медицинских наук, профессором, одним из создателей лучевой диагностики и лучевой терапии в СССР. Его перу принадлежат историко-биографические исследования, среди которых «Последний политический процесс Сталина, или несостоявшийся юдоцид» и др. [10]. Ф.М. Лясс появился на свет в 1925 году, потому воспоминания его об отце, ушедшем из жизни в молодом возрасте в 1946 году, отрывочны, но очень трогательны и проникнуты сыновней любовью и памятью.

Мирон Акимович (по некоторым источникам – Якимович) Лясс (фото 1, 2) родился 16 июня 1899 года в г. Вильна. Первые годы его учёбы и профессиональной деятельности проходили в г. Москве. В 1918 году он завершил полный курс обучения в среднем учебном заведении г. Москвы.

В 1923 году он окончил медицинский факультет Московского государственного университета, а затем аспирантуру в основанном в 1925 году Клиническом институте функциональной диагностики и экспериментальной терапии (в дальнейшем – Медико-биологическом институте), где проходил обучение под руководством директора, одного из основоположников внедрения метода электрокардиографии в стране, Владимира Филипповича Зеленина (1881-1968).

В 1921 году М.А. Лясс женился на Евгении Фёдоровне Лившиц, также обучавшейся врачебной профессии на медицинском факультете МГУ. В 1925 году, году окончания Евгенией Фёдоровной вуза, у них родился ребёнок, названный в честь отца матери – Фёдором. Вскоре после родов Евгения Фёдоровна приступила к работе врачом-педиатром.

В 1928 году молодой и перспективный врач, к тому времени уже кандидат медицинских наук, М.А. Лясс стал ассистентом терапевтической клиники 1-го Московского меди-



Фото 1. Мирон Акимович Лясс.

динского института. Задумка выполнения докторской диссертации в 1930 году привела его на должность ассистента кафедры госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института, которую возглавлял профессор В.Ф. Зеленин. В этот период выходит монография В.Ф. Зеленина и М.А. Лясса «Пороки сердца» (М., 1932) [7]. Не менее важным является выход пособия под авторством М.А. Лясса по первой медицинской помощи для усовершенствования врачей «Первая помощь при угрожающих жизни заболеваниях и острых отравлениях» (1933).

Академика-секретаря отделения клинической медицины АМН СССР В.Ф. Зеленина по праву считают одним из основоположников отечественной кардиологии, т.к. его монографии и руководства, начиная с небольшого пособия «Кардиофонография (регистрация сердечных тонов, геср. шумов) и ее клиническое значение» (М., 1915) до руководства «Болезни сердечно-сосудистой системы» (М., 1956) были посвящены практически исключительно кардиологическим заболеваниям. К его научной кардиологической школе принадлежали только 25 профессоров, не считая многочисленных кандидатов наук, кроме М.А. Лясса, ещё и И.Б. Кабаков, И.Б. Лихциер, Д.Ф. Пресняков, Л.И. Фогельсон и другие известные клиницисты. Он основал НИИ терапии АМН СССР, передав руководство им ученику Д.Д. Плетневу – профессору А.Л. Мясникову [1].

Молодой и перспективный учёный-терапевт, профессор М.А. Лясс в 8 ноября 1934 года в соответствии с решением Высшей квалификационной комиссии Наркомздрава под руководством М.Г. Гуревича был направлен для замещения кафедры терапии в недавно созданный на базе медицинского факультета Иркутского государственного университета (ИРГОСУНа) Иркутский медицинский институт. Этой кафедрой оказалась кафедра пропедевтической терапии (ныне – пропедевтики внутренних болезней). В постановлении комиссии говорилось: «Утвердить М.А. ЛЯССА профессором по кафедре терапии Иркутского Мединститута, обязав его защитить диссертацию на степень д-ра медицины, согласно действующего закона – не позже 1/1-36 г.». В соответствии с Выпиской из Протокола №10/61 от 5 марта 1938 г. Высшей аттестационной комиссии Всесоюзного комитета по делам Высшей школы при СНК СССР: «Утвердить ЛЯСС Мирона Акимовича в учёной степени доктора медицинских наук на основании защиты 8/XII-36 г. при Совете 2-го Московского Медицинского института диссертации на тему: «Агранулоцитоз».

Стоит отметить, что подготовка диссертации проводилась в особых условиях, условиях «голодомора» начала

XX века в России. Сын, Мирона Акимовича, так описывает данный контекст: «В 1935 году, он во весь голос сообщил о появлении ранее неизвестного в России и сопредельных ей республиках заболевания, получившего название «некротическая ангина». Болезнь была смертельной. Более 80% умирали в страшных мучениях. Вымирали целые деревни, и никакого спасения от этой напасти не было. Органы советского здравоохранения в 1934 году направили в очаги эпидемии комиссию, в составе которой были инфекционисты, патологоанатомы, лабораторные работники, и в качестве терапевта был направлен мой отец – тогда молодой врач» [11].

Оказалось, что причиной ангины стали токсины, скапливавшиеся в перезимовавших на полях зернах, зачастую извлечённых из нор сусликов и полевых мышей, добытых с великим трудом. Они вызывали резкое снижение уровня лейкоцитов крови, некрозы слизистых оболочек и кожи, массивные кровотечения и летальный исход. Причиной употребления этих перезимовавших злаков стал голод.

На защите диссертации отец открыто указал причину использования в пищу перезимовавших под снегом злаков – голод, разразившийся в центре России в 1931-1932 гг. Поэтому руководство поставило на его докторской диссертации визу «не подлежит оглашению» [11].

Как сообщает в своём письме Ф.М. Лясс: «Официально избрали его в качестве заведующего кафедрой пропедевтики в 1934 году, но работать по её организации он начал раньше, тогда на два. Перебазировались я и мама (тоже врач педиатр) из Москвы в Иркутск через год, как папу утвердили на кафедре терапии. Сначала нам дали квартиру – сарай из двух комнат с печным отоплением на территории санитарно-эпидемиологической станции среди коров и других лабораторных животных. СЭС располагалась в самом начале главной улицы города, «Большанке» или Карла Маркса, рядом со зданием театра и парка под названием Парижской коммуны (если не ошибаюсь) (Фёдору Ляссу было тогда 10-11 лет, потому ряд названий не совсем точны – авторы). Прожили там зиму, замерзая по ночам и уторяя от печки. Мама такого холодного быта не выдержала, заработала язвенный цистит. Ей пришлось нас покинуть и перебазироваться для лечения в Москву. Мы с папой остались вдвоем, я учился (4, 5 классы), он работал. Встречались поздно по вечерам. Потом переехали в



Фото 2. На странице альбома выпускников сотрудники пропедевтической хирургической и терапевтической клиник Иркутского медицинского института, в верхней части слева – профессор М.А. Лясс (1937).

новостройку – дом специалистов по ул. Марата, дом 8. В нашем подъезде обосновались в основном институтские медики, включая тогдашнего директора мединститута Александра Львовича Шляхмана, который жил в квартире рядом с нашей, и мы часто навдывались к ним в квартиру, особенно в зимние дни – в ней было теплее – и обсуждали насущные вопросы. Помимо мединститута папа вел научную работу и консультировал больных в областном лепрозории.

Годы 1937-1938 оказались грозными для интеллигенции, в том числе и медицинской. Начались аресты, сажали всех поголовно, медицина оголилась. Настал момент, когда наша семья осталась одна во всем нашем «медицинском» подъезде. Первоначально папа решал вопрос остаться в Иркутске насовсем. Ему нравилась работа, окружающие нас люди, обстановка в городе. И даже проблемы с продовольствием его не

очень волновали. Но как только разбушевался МГБ, по достоинству оценив надвигающуюся катастрофу, папа в мае 1938 года отправил меня с мамой обратно в Москву, а сам остался на работе, так как возглавлял выпускную экзаменационную комиссию. Но после последнего заседания комиссии он домой не вернулся, а прямоком направился на железнодорожный вокзал, где сел в первый же поезд, направлявшийся на восток. Так он добрался до Читы и оттуда нелегально, на перекладных добирался до Москвы. Этот демарш его спас от Иркутских МГБэшников и фактически сохранил жизнь.

В союзном министерстве здравоохранения раздули грандиозный скандал, требовали вернуться на работу на кафедру, обещали подать в суд. Зачинателем скандала и его «продвигателем» была работница министерства по фамилии Жмутская. Я эту фамилию хорошо запомнил, так как на меня папа возложил обязанность «отбрезиваться» от её настырных телефонных звонков».

В Москве с большим трудом, благодаря старым связям и дефициту квалифицированных врачебных кадров, Миرونу Акимовичу удалось устроиться заведующим терапевтическим отделением Центральной больницы Аэрофлота. Однако проработал на этой должности он недолго, его манили новые вершины профессионального роста. В 1939 году он стал заведующим кафедрой госпитальной терапии Витебского медицинского института, который был организован относительно недавно – 1 ноября 1934 года в виде больницы-медвуза – и испытывал дефицит в высококвалифицированных кадрах. Большим достижением для недавно организованного вуза стал выход монографии Мирона Акимовича «Агранулоцитозы» (1940) [6]. К сожалению, заведование кафедрой продолжалось относительно недолго с 1939 по 1941 год.

14-16 июня 1941 года, накануне Великой Отечественной войны, в Витебском медицинском институте проходила научная сессия. Заключительный 30-минутный доклад сессии «Клиническое значение запаха больного» был сделан профессором М.А. Лясса [2], что может указывать на его блестящую манеру изложения, позволяющую увлечь присутствующих в самом конце напряжённого дня.

С первых дней Отечественной войны профессор М.А. Лясс её участник в должности армейского терапевта 33-го Резервного фронта, а затем главного фронтowego терапевта Карельского (сентябрь 1941 – апрель 1944 годов) и 3-го Прибалтийского (декабрь 1944 – май 1945 годов) фронтов и начальника отдела НИИ питания Красной Армии в звании полковника медицинской службы. Руководил терапевтами армии в Московской битве, а фронта – при обороне Заполярья, в Тартуской и Рижской операциях и в др. За большой вклад в дело медицинского обеспечения войск награжден орденом Красной Звезды (Указ Президиума Верховного Совета СССР от 3 марта 1942 года за подписями М. Калинина и А. Горкина) и несколькими медалями.

Является автором ряда работ по военной медицине: «Организация эвакуации и лечения во фронтовом районе больных с нарушениями общего питания» (1942), «Материалы к изучению авитаминозов и алиментарного истощения» (1943), «Лечение гастритов в войсковом районе» (1945, совместно с А.М. Марковым), «Профилактика важнейших гипо- и авитаминозов в войсках» (1947, совместно с А.О. Натансон и А.Д. Астафьевым).

После войны работал на административно-лечебных должностях в качестве главного терапевта Главного клинического военного госпиталя им. Н.Н. Бурденко и научного консультанта поликлинического отделения Лечсанупра Кремлевской больницы.

Всюду, во фронтовых условиях, в тылу профессор М.А. Лясс самостоятельно вёл и руководил научными исследованиями, в значительной части оформленными в виде журнальных статей, тезисов докладов на конференциях и нескольких монографий. Его научные работы посвящены септической ангине, порокам сердца, проблемам патологии желудочно-кишечного тракта, заболеваниями системы крови, военной медицине. Перу М.А. Лясса по самым скромным подсчётам принадлежит более 40 научных работ.

Об одном из выступлений на научном обществе терапевтов вспоминает сын Мирона Акимовича: «Сразу после окончания ВОВ было организовано ... заседание Московского терапевтического общества, на котором сообщалось о случаях «некротической ангины» среди сельского населения. Я, тогда студент 3-го курса 1-го Медицинского института, готовил себя в терапевты и на заседания Общества ходил регулярно. На этом заседании выступил и мой отец, громко заявив, что причиной вновь появившейся «некротической ангины» является голод в ряде районов, развившийся в связи с военными действиями и, как следствие, приема в пищу перезимовавшего в поле зерна» [11].

М.А. Лясс скончался скоропостижно от инфаркта миокарда 18 мая 1946 года, похоронен на 8-м участке Введенского кладбища в г. Москве.

Супруга Мирона Акимовича – Евгения Фёдоровна Лившиц – с 1943 года работала в спецсекторе Лечсанупра Кремля, среди её пациентов были дети и внуки высших руководителей СССР (Сталина, Маленкова, Жданова, Первухина, Кагановича и др.). К сожалению, ей не удалось избежать ареста, который произошёл 4 июня 1952 года, она была одной из первых «взятых» по так называемому «Делу врачей-вредителей». 2 сентября 1954 года она была освобождена, перенесла пытки, унижения, побои, страх, вероятно, это послужило скорой её кончине в 1961 году от опухоли головного мозга.

Имя М.А. Лясса долгие годы было незаслуженно забытым, фактически в двух вузах, в которых он трудился – Иркутском и Витебском медицинском институте (ныне – университетах), упоминания о нём чрезвычайно скудны, это 1-2 строчки в пространственных историях кафедры или биографических словарях [2,6,12].

Завершая, хочется констатировать, что Мирон Акимович Лясс – это яркая фигура в отечественной терапевтической школе. Ему удалось за короткую, но насыщенную жизнь внести свой вклад в развитие кардиологии, гастроэнтерологии, гематологии, военной медицины и медицинского образования. Эти достижения были сделаны в тяжёлых условиях становления советской государственности и сопряжённых с этим трудностей и лишений, а также в героический период Великой Отечественной войны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Благодарности: приносим сердечную благодарность Ф.М. Ляссе за ценные сведения об отце.

Работа поступила в редакцию: 17.11.2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин В.И., Глянцев С.П., Тополянский А.В. Этапы становления и дальнейшего развития отечественной кардиологии. Часть 1 // История медицины. – 2014. – №4. – С.40-47.
2. Василенко Н.И., Небылицин Ю.С., Василенко С.Г. Научная сессия ВГМИ 1941 года // Вестник Витебского государственного медицинского университета – 2012. – Т. 11. №3. – С.133-139.
3. Военные врачи – участники Великой Отечественной войны (1941-1945 гг.): Краткий биографический справочник. / Под ред. И.М. Чижая. – Ч. 1. – СПб., 1995.
4. Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Профессор М.М. Орлов – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского университета (1939-1947 годы) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81. №6. – С.105-107.
5. Горяев Ю.А., Калягин А.Н., Щербаков Г.И. Основатель кафедры пропедевтики внутренних болезней Иркутского госу-

дарственного медицинского университета — Абубекр Гиреевич Терегулов (к 90-летию ИГМУ) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 91. №8. – С.165-167.

6. Дейкало В.П., Сушков С.А., Глушанко В.С., Петрище Т.Л. К 75-летию учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» // Вестник Витебского государственного медицинского университета – 2009. – Т. 8. №4. – С.1-24.

7. Зеленин В.Ф., Лясс М.А. Пороки сердца. – М.: Гос. мед. изд-во, 1932. – 268 с.

8. Лясс М.А. Агранулоцитозы. – Витебск: Витеб. мед. институт, 1940. – 96 с.

9. Лясс М.А., Вовси В.А. О так называемом инсулиноподобном действии препаратов фасоли // Клиническая медицина. – 1930. – №21-22.

10. Лясс Ф.М. Последний политический процесс Сталина,

или несостоявшийся юдоцид. – Изд. 3-е, доп. – М. – Иерусалим: Филоблон, 2007. – 610 с.

11. Лясс Ф.М. Поздний сталинизм и евреи (часть первая). – Иерусалим: Филоблон, 2012. – 385 с.

12. Тополянский А.В. Московские научные терапевтические школы (20-е – 40-е годы 20 века) и их роль в становлении ка-

федр внутренних болезней в МСИ – МГМСУ: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, 2014. –

13. Шантуров А.Г. Биографический словарь заведующих кафедрами, профессоров, докторов наук Иркутского государственного медицинского университета (1920-1995 гг.). – Иркутск, 1995. – С.81.

REFERENCES

1. Borodulin V.I., Glyantsev S.P., Topolyansky A.V. Stages of formation and further development of the national cardiology. Part I // *Istoriya meditsiny*. – 2014. – №4. – P.40-47. (in Russian)
2. Vasilenko N.I., Nebylitsin Y.S., Vasilenko S.G. Scientific session VGMI 1941. // *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. – 2012. – Vol. 11. №3. – P.133-139. (in Russian)
3. Military doctors – participants of the Great Patriotic War (1941-1945.): A Brief Biographical Directory. / Ed. IM Chizh. – Part 1. – St. Petersburg, 1995. (in Russian)
4. Goryaev Ju.A., Kalyagin A.N. The professor Mikhail M. Orlov – manager of chair of propaedeutics of internal medicine of Irkutsk State Medical Institute during 1939-1945 years // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2008. – Vol. 81. №6. – P.105-107. (in Russian)
5. Gorjaev U.A., Kalyagin A.N., Scherbakov G.I. The founder on the chair of propedeutics of internal diseases of Irkutsk State Medical University – Abubekr Gireevich Teregulov (to the 90-th anniversary of ISMU) // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2009. – Vol. 91. №8. – P.165-167.
6. Deikalo V.P., Sushkov S.A., Glushanko V.S., Petrishchev T.L. On the 75th anniversary of the educational institution “Vetebky State Order of Peoples’ Friendship Medical University.” // *Vestnik*

- Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. – 2009 – Vol. 8. №4. – P.1-24. (in Russian)
7. Zelenin V.F., Lyass M.A. Heart defects. – Moscow, 1932. – 268 p. (in Russian)
8. Lyass M.A. Agranulocytosis. – Vitebsk, 1940. – 96 p. (in Russian)
9. Lyass M.A. Vovsy V.A. On the so-called insulin-like effect of drugs beans // *Clinical Medicine*. – 1930. – №21-22. (in Russian)
10. Lyass F.M. Last Stalin’s political process, or frustrated yudotsid. – Ed. Third, ext. – Moscow – Jerusalem: Filoblon, 2007. – 610 p. (in Russian)
11. Lyass F.M. Late stalinism und jews. – Pt. 1. – Jerusalem: Philobiblon, 2012. – 385 p. (in Russian)
12. Topolyansky A.V. Moscow scientific therapeutic schools (20th - 40th years of the 20th century) and their role in the formation of internal medicine in the ISI - MSMSU: Thesis DSc in Medicine. – Moscow, 2014. (in Russian)
13. Shanturov A.G. Biographical Dictionary of heads of departments, professors, doctors, Irkutsk State Medical University (1920-1995). – Irkutsk, 1995. – P.81. (in Russian)

Информация об авторах:

Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru; Горяев Юрий Аркадьевич – профессор кафедры, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н.

Information About the Authors:

Kalyagin Alexey – Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, MBA, MD, PhD, DSc in Medicine, 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@mail.ru; Goryaev Yuri A. – professor, honored doctor of the Russian Federation, MD, PhD, DSc in Medicine.

СОДЕРЖАНИЕ № 1-8, 2014

ПЕРЕДОВАЯ

Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Научно-медицинские периодические издания Иркутска: история и современность (к 150-летию со дня основания «Протоколов общества врачей Восточной Сибири», 90-летию «Иркутского медицинского журнала» и 20-летию «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)»). – № 1. – С.5-12.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Агеева Е.С. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни. – № 2. – С.5-8.

Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Глинская Е.В. Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости. – № 7. – С.10-14.

Бардымова Т.П., Мистяков М.В., Березина М.В., Михалева О.Г. Пробы с дозированной физической нагрузкой у подростков с артериальной гипертензией. – № 6. – С.32-37.

Белобородов В.А., Пинский С.Б., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 2). Нейроэндокринные опухоли червеобразного отростка. – № 8. – С.10-14.

Боброва О.И., Карноухова О.Г., Степаненко Л.А., Козан Г.Ю., Злобин В.И. Актуальные проблемы пневмококковой инфекции и вопросы ее специфической профилактики. – № 3. – С.5-7.

Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б. Фолликуло- и оогенез: химические свойства и биологическое действие лютеинизирующего гормона. – № 6. – С.28-31.

Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Влияние полиморфизма генов ADRB1, ADRB2 и CYP2D6 на эффективность и безопасность β-блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. – № 4. – С.5-10.

Быков Ю.Н., Левина Г.Ю., Борисов А.С. Нейропатическая боль при заболеваниях периферической нервной системы. – № 8. –

С.26-30.

Венцак Е.В., Козлова Н.М. Алкогольная болезнь печени и роль генетических факторов в её развитии. – № 3. – С.8-14.

Говорин А.В., Раicina Е.В., Соколова Н.А. Изменения показателей матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при различных формах ишемической болезни сердца. – № 1. – С.27-32.

Дмитриенко К.В., Игитова М.Б. Современные представления об этиологии преждевременного излития околоплодных вод. – № 4. – С.10-16.

Еремина Е.Р., Бабушкина Н.П., Кучер А.Н. Особенности репродуктивного здоровья населения Республики Бурятия. – № 8. – С.21-26.

Имаева А.К., Мустафин Т.И., Шарифгалиев И.А. Острый деструктивный панкреатит. – № 8. – С.14-20.

Кирицина И.А. Теоретические основы обоснования профессиональной деятельности специалистов аптек в охране здоровья населения. – № 3. – С.14-18.

Коротова С.В., Фаткуллина И.Б., Намжилова Л.С., Ли-Ван-Хай А.В., Борголов А.В., Фаткуллина Ю.Н. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода. – № 7. – С.5-10.

Машианская А.В. Пробы с дозированной физической нагрузкой у подростков с артериальной гипертензией. – № 6. – С.23-28.

Меринов А.В., Журба О.М., Лисецкая Л.Г. Методические подходы определения алюминия в биологических субстратах. – № 4. – С.16-18.

Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Целиакия: есть ли связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и репродуктивными нарушениями у женщин? – № 1. – С.12-17.

Михалева Г.Г., Бардымова Т.П., Березина М.В. Моногенные формы ожирения. – № 6. – С.5-11.

Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 1). Нейроэндокринные опухоли пищевода. – № 7. – С.15-19.

Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры ме-

ханизмов формирования аритмий сердца (сообщение 2). – № 5. – С.9-13.

Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 3). – № 8. – С.5-10.

Радивилко А.С., Григорьев Е.В. Системный воспалительный ответ и апоптоз в патогенезе посттравматической полиорганной недостаточности – № 1. – С.18-23.

Расулов Р.И., Бакланова О.В., Сонголов Г.И., Минакин Н.И. Эволюция специализированного лечения рака почки с венозной инвазией. – № 6. – С.11-19.

Самойлова О.П., Молоков В.Д., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Экспериментальные модели, воспроизводящие заболевания перидонта. – № 5. – С.13-18.

Семицкий И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1). – № 8. – С.30-33.

Съемищikov В.С., Хамнуева Л.Ю., Быкова Н.М. Латентный аутоиммунный диабет взрослых. – № 2. – С.16-20.

Толстикова Т.В., Гвак Г.В., Мартынович Н.Н. Кардиальные причины синкопальных состояний у детей. – № 7. – С.19-23.

Федотова С.Л., Быков Ю.Н. Клинико-диагностическая характеристика сосудистого паркинсонизма. – № 1. – С.24-27.

Шадув В.С., Доброносова М.В., Григорьев Е.В. Ингаляционная анестезия – преимущества и недостатки. – № 5. – С.5-9.

Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Убаишев И.О., Цыренжапова О.Д., Бальхаев И.М. О роли печени в оптимизации адаптивных процессов в организме человека. – № 2. – С.11-15.

Шугаева С.Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза у перинатального ВИЧ-экспонированных детей. – № 6. – С.19-23.

Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний. – № 2. – С.8-11.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Абраматец Е.А., Шаяхметов С.Ф., Ефимова Н.В., Черняк Б.А., Трофименко И.Н., Цындежапова В.В., Короткина Н.В. Применение индакатерола для лечения хронической обструктивной болезни легких у работников алюминиевого производства. – № 7. – С.48-52.

Абрамович С.Г., Долбилкин А.Ю., Распопин Ю.А. Комплексная магнитотерапия у больных артериальной гипертензией: вопросы механизма действия. – № 6. – С.41-44.

Александров С.Г., Колбовская Т.М., Губина М.И. Показатели вегетативного гомеостаза у лиц с различным типом доминирования полушарий головного мозга. – № 5. – С.52-54.

Алексенко Е.Ю. Тревожно-депрессивные расстройства у больных первичным остеоартрозом. – № 7. – С.70-72.

Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С. Перспективы изучения особенностей вегетативной регуляции деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом с помощью лазерной доплерографической флоуметрии. – № 1. – С.32-34.

Асекритова А.С., Кылбанова Е.С., Емельянова Э.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у якутов с метаболическим синдромом. – № 5. – С.24-27.

Аюшеева А.В., Зарицкая Л.В., Лепехова С.А., Батунова Е.В., Постовая О.Н., Ильичева Е.А., Куранский И.С., Ахмедов А.Е. Влияние различных способов удаления оксалатовидных желез на показатели неспецифической резистентности. – № 6. – С.78-81.

Баженова Ю.В., Дрантусова Н.С., Шантуров В.А., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике аневризм аорты. – № 7. – С.37-41.

Балабина Н.М., Баглушкина С.Ю. Элементный статус и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. – № 2. – С.48-51.

Баринов С.В., Медянникова И.В., Долгих В.Т. Медико-социальные прогностические факторы развития акушерских осложнений. – № 3. – С.42-46.

Баринов С.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Баракина О.В., Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Чаунин А.В. Разработка и применение формованных углеродных сорбентов при лечении хронического эндометрита. – № 4. – С.55-59.

Баринов С.В., Медянникова И.В., Долгих В.Т., Корфидова А.Р. Патофизиологические аспекты системы гемостаза при преэклампсии. – № 7. – С.45-48.

Белик Е.В., Груздева О.В., Каретникова В.Н. Гликемия при поступлении и особенности госпитального периода у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. – № 4. – С.25-28.

Белинская Е.И., Свистунов В.В. Клинико-морфологическая характеристика псевдомембранозного колита по материалу аутопсий. – № 8. – С.70-75.

Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Милая Н.О. Пищевое поведение, образ и качество жизни, а также психологический статус больных с алиментарно-конституциональным ожирением. – № 2. – С.20-23.

Борисов В.В., Рутковская Н.В., Одаренко Ю.Н., Бураго А.Ю., Кокорин С.Г., Барбараш Л.С. Ксеноаортальные биопротезы в хи-

рургии инфекционного эндокардита трикуспидального клапана. – № 5. – С.18-24.

Боронова В.Б., Протасов К.В., Антоненко Н.Б., Петухова Е.А., Баканач С.В. Варибельность сердечного ритма при длительном пассивном ортостазе у больных гипертонической болезнью. – № 6. – С.66-70.

Бутуханов В.В., Кошкарева З.В., Арсентьева Н.И., Сороковиков В.А. Консервативное лечение пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника в амбулаторных условиях. – № 2. – С.38-42.

Быкова Ю.Ф., Соловьев М.М., Фатушина О.А., Руденко Т.О. Оценка методов оперативного лечения псевдокист поджелудочной железы. – № 1. – С.53-57.

Васильева Л.С., Молоков В.Д., Иванова Н.И., Иванов К.Б. Эффекты местного применения анксиолитика в комплексном лечении экспериментального пародонтита. – № 3. – С.55-58.

Вербицкая В.С., Корначева О.В., Индутный А.В. Эндогенная интоксикация при изолированном экспериментальном ушибе сердца: механизмы формирования и коррекция глутамином. – № 4. – С.67-71.

Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Красовский А.Ю., Ангарская Е.Г. Математический анализ стабилизации костных фрагментов аппаратом внешней фиксации при лечении односторонних ротационно-нестабильных повреждений таза типа В по классификации АО/ASIF. – № 2. – С.51-54.

Вяткин В.А., Бутолин Е.Г., Данилова О.В., Савинова Н.В. Характеристика метаболизма коллагена I-го типа в губчатой и компактной костной ткани у крыс с аллоксановым диабетом. – № 4. – С.35-38.

Гири А.О., Какуля Е.Н. Изменение параметров центральной гемодинамики, электролитного и кислотно-щелочного составов у пациенток после операции кесарева сечения при проведении различных вариантов инфузионной терапии. – № 5. – С.39-42.

Голодников М.А., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Загайнов А.С., Горбанева О.А., Пленкин С.М. Предварительные результаты использования предоперационной химиотерапии в лечении низкодифференцированной аденокарциномы желудка. – № 6. – С.52-55.

Гончарова Е.В., Говорин А.В. Динамика жирных кислот в эритроцитах крови больных анемической кардиомиопатией на фоне лечения препаратами железа и селена. – № 3. – С.65-67.

Горбачев В.И., Лихолетова Н.В. Влияние скоростных показателей мозгового кровотока на исход нетравматических внутричерепных кровоизлияний. – № 6. – С.59-62.

Горбунов Н.С., Чикун В.И., Залевский А.А., Русских А.Н., Хлуднева Н.В., Архипкин С.В. Анатомические особенности трупов мужчин, утонувших в разных бассейнах реки Енисей. – № 5. – С.59-61.

Горбунов Н.С., Чикун В.И., Залевский А.А., Русских А.Н., Хлуднева Н.В., Архипкин С.В. Особенности качественного и количественного состава диатомового планктона во внутренних органах трупов мужчин, утонувших в разных бассейнах реки Енисей. – № 7. – С.26-29.

Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю., Давыдова А.В., Орлова Г.М. Функциональное состояние почек и альбуминурия у пациентов с болезнью Грейвса при декомпенсированном тиреотоксикозе и на фоне эутиреоза. – № 2. – С.42-45.

Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Дац А.В., Меньшикова М.Л., Бабанская Е.Б., Говорина Е.Н., Иванова Т.Н. Частота возникновения и выявление неблагоприятных факторов артериальной гипертензии у подростков. – № 6. – С.73-76.

Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С., Абашиин Н.Н., Стрельцова О.В., Подаорова Е.В. Структура врачебных ошибок в отделениях интенсивной терапии больниц Иркутской области. – № 7. – С.64-66.

Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова Л.В., Большакова С.Е. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей. – № 1. – С.50-53.

Долгов С.В., Лавриков П.Н., Воронцов В.Н. Декомпрессирующая стабилизирующая спондилодез при туберкулезном спондилите с применением пористых имплантатов и динамических скоб с термомеханической памятью. – № 3. – С.35-39.

Дэлэргмаа Э., Миеэгомбо А., Чойжамц Г. Результаты изучения фармакологической активности препарата «Шингун-5» при олигомицин-индуцированной экспериментальной модели «ингибирование потока протонов» на животных. – № 8. – С.50-54.

Елисейев С.М., Гумеров Р.Р., Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Маголина О.В., Клейменова Н.С., Шапов В.В., Новожилов А.В., Лапшин К.Е., Тирикова О.В. Хирургическая тактика при механической желтухе неопластического генеза. – № 1. – С.64-68.

Ендальцева О.С., Вейхман Г.А., Коркодинова Л.М. Исследование взаимосвязи структуры с противовоспалительным действием амидов N-ацилзамещенных антралинов кислот с использованием коэффициента распределения октанол-вода. – № 3. – С.39-41.

Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П., Ладор Т.В., Овчаренко Е.Я., Квашин А.И. Оценка эффективности лечения больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в Иркутской областной клинической больнице. – № 4. – С.22-25.

- Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П., Ладор Т.В., Овчаренко Е.Я., Квашин А.И. Гендерные особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. – № 5. – С.62-64.
- Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменение показателей электрокардиограммы после предельно допустимой резекции печени у крыс. – № 4. – С.48-52.
- Ермолаева Е.Н., Кривохижина Л.В., Кантюков С.А. Влияние церулоплазмينا на количество, адгезию, агрегацию и реакцию освобождения тромбоцитов. – № 3. – С.25-28.
- Есипов А.В., Мусаилов В.А., Лазарев А.Б., Шишло В.К. Возможности применения комплексной NO- и лимфатической терапии в абдоминальной хирургии и урологии. – № 5. – С.54-59.
- Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Тулеутаев Р.М., Назаров В.М., Демин И.И., Астапов Д.А., Афанасьев А.В., Сырцева Я.В., Желтовский Ю.В. Пропалс задней створки митрального клапана: результаты хирургического лечения при мезэнхимальной дисплазии. – № 7. – С.29-32.
- Загайнов А.С., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Голодников М.А., Горбанева О.А. Комплексное лечение колоректального рака с метастатическим поражением печени. – № 6. – С.38-41.
- Загайнов А.С., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Голодников М.А., Горбанева О.А. Непосредственные результаты применения расширенной лимфодиссекции при распространенном раке желудка. – № 8. – С.64-67.
- Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Кенцовская Ю.М., Кукулина Л.Б., Гордеева В.В. Влияние локальной гиперпролактинемии на морфологические и эстетические характеристики рубца кожи. – № 2. – С.58-61.
- Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Кенцовская И.М. Роль разных пулов фибробластов в заживлении кожной раны при гиперпролактинемии. – № 8. – С.34-37.
- Илларионова Е.А., Кузнецова А.Н. Разработка методики количественного определения лютромимазола. – № 1. – С.75-77.
- Иноземцев П.О., Илларионова Е.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Но-шпалгин». – № 1. – С.57-59.
- Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Липидный состав крови пуповины новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией. – № 4. – С.38-40.
- Кадырова Д.А., Сафононов Д.Т., Ганиева Ф.С., Ишанкулова Г.А. Качество жизни больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. – № 3. – С.58-61.
- Карасев В.Е., Долгих В.Т. Хирургическое лечение доброкачественных новообразований молочных желез у пациенток репродуктивного возраста. – № 8. – С.37-41.
- Каукова А.Н., Белякова Н.А., Миллер Д.А. Особенности системы гемостаза и артериального кровотока у женщин больных сахарным диабетом 2 типа. – № 2. – С.31-35.
- Кенцовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Обоснование применения препарата «Лактин» для коррекции морфогенеза рубцов кожи и его характеристик. – № 4. – С.44-48.
- Кенцовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Сохранность клеточной популяции в дерме. Необходимые условия формирования нормотрофического рубца кожи. – № 8. – С.44-47.
- Киргизова О.Ю., Горелов А.И. Эффективность комбинированного акупунктурного лечения и механотерапии у спортсменов с острой болью в спине. – № 6. – С.90-92.
- Киричина И.А., Габдрафикова Ю.С. Характеристика полиморбидных состояний и оценка полипрагмазии у женщин в гериатрической практике. – № 8. – С.67-70.
- Князюк О.О., Абрамович С.Г., Амосова Т.Л., Кривошецкова Е.В. Метод «скандинавской ходьбы» в реабилитации больных инфарктом на иркутском курорте «Ангара». – № 6. – С.44-46.
- Ковалева А.В., Рожкова Н.Ю. Темперамент и личностная значимость стресс-фактора в клинике эндогенной депрессии. – № 7. – С.59-63.
- Колесников С.И., Макарова Н.Г. Нарушения тиреоидного статуса, процессов липопероксидации и структуры гепатоцитов при экспериментальном гипотиреозе. – № 8. – С.47-50.
- Корнилов Д.Н., Попов И.В., Раевская Л.Ю., Гольдберг О.А., Лепехова С.А. Реконструктивная операция на ахилловом сухожилии крысы: этапы оперативного вмешательства, топографо-анатомическое обоснование. – № 2. – С.35-38.
- Корнилов Д.Н., Попов И.В., Раевская Л.Ю., Гольдберг О.А., Лепехова С.А. Результаты применения сверхэластичного имплантата из никелид титана при повреждении сухожилия в эксперименте, морфологическое обоснование. – № 3. – С.21-25.
- Кузнецова А.Н., Илларионова Е.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе суппозиторий «Нео-пенотран». – № 1. – С.42-44.
- Кушнарченко Н.Н., Губанова М.В. Клиническое значение мочевой кислоты, С-реактивного белка в развитии гипертрофии левого желудочка у мужчин с подагрой. – № 8. – С.41-44.
- Леонова С.Н., Усольцев И.В. Новый способ определения наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости при вальгусном отклонении I пальца стопы. – № 8. – С.59-64.
- Лыков А.В., Пархоменко Ю.В., Серебрякова О.В., Нардин Д.Б., Иванов П.А. Особенности трансторакальной эхокардиографии при различной степени развития коллатерального кровотока у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. – № 3. – С.61-65.
- Мартынов И.Д. Анализ особенностей вегетативной регуляции и компенсаторных возможностей при ортостатической нагрузке у больных с нейрогенными обмороками по изменению спектральных показателей вариабельности ритма сердца. – № 4. – С.32-35.
- Медведников А.А., Шелехов А.В., Плёнкин С.М., Захаров А.Г., Попова Н.В., Рева А.А., Жербакова Р.Б., Николаева Н.А. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения рака средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. – № 7. – С.53-54.
- Миткинов О.Э., Горбачёв В.И. Применение VTV режима вентиляции у недоношенных новорожденных. – № 7. – С.72-75.
- Михайлова С.В., Шкерская Н.Ю., Зыкова Т.А. Обеспеченность витамином D и показатели репродуктивной системы женщин с синдромом гипотиреоза и в эутиреоидном состоянии. – № 5. – С.49-52.
- Молоков Д.Д. Реконструктивные операции у больных с атеросклеротическими стенозирующими поражениями экстракраниальных артерий: показания, эффективность. – № 6. – С.81-84.
- Молоков В.Д., Иванова Н.И., Васильева Л.С., Иванов К.Б., Казанкова Е.М. Исследование качества жизни и психоэмоциональной сферы у больных с обострением хронического генерализованного пародонтита. – № 2. – С.64-66.
- Мордык А.В., Кравченко Е.Н., Валева Г.А., Пузырева Л.В. Сравнительный анализ особенностей течения беременности у здоровых и больных туберкулезом легких женщин. – № 2. – С.26-31.
- Морова Н.А., Цеханович В.Н., Файль И.Л. Оценка сосудистотромбоцитарного гемостаза для оптимизации антиагрегантной терапии у больных после коронарного шунтирования. – № 4. – С.41-44.
- Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Мозговой кровотока и цереброваскулярный резерв у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии. – № 5. – С.31-35.
- Назаров В.М., Желтовский Ю.В., Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Демин И.И., Сырцева Я.В., Тулеутаев Р.М. Пластика митрального клапана при болезни Барлоу с использованием замкнутых полужестких колец и гибких полуколоц (рандомизированное исследование). – № 7. – С.55-59.
- Насонова М.В., Ходыревская Ю.И., Бураго А.Ю., Дороница Н.В., Ежов В.А., Кудрявцева Ю.А. Противовоспалительные биодеградируемые мембраны для профилактики образования послеоперационных спаек. – № 8. – С.54-59.
- Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Песков О.Д. Оценка качества жизни у больных с синдромом механической желтухи. – № 3. – С.51-54.
- Никитина А.К., Сараева Н.О. Почечная функция у больных хроническим лимфолейкозом на этапах опухолевого процесса. – № 4. – С.63-67.
- Отонтогов О., Отгонбаяр Ч., Энхжаргал Д., Даваасурэн Ц. Исследование курдючного жира монгольского барана. – № 3. – С.28-30.
- Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Захаренков В.В., Панева Н.Я., Попова Е.В., Корчагина Ю.С. Особенности ремоделирования миокарда при сочетании пылевой патологии легких с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. – № 4. – С.29-32.
- Пересторнина М.В., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Долгих В.Т. Сравнение кислородных показателей капиллярной крови выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела. – № 4. – С.52-55.
- Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Желтовский Ю.В., Лиханди Д.И., Фаткуллин Р.Р., Вырупаев А.В. Динамика когнитивных функций у больных ИБС, оперированных без искусственного кровообращения на «работающем сердце». – № 6. – С.55-58.
- Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С. Структурные и функциональные особенности правых отделов сердца у больных артериальной гипертензией второй и третьей стадии. – № 4. – С.19-21.
- Поправко Е.М., Лебединский В.Ю., Бородин Г.Н. Напряженно-деформированные состояния структур миокарда желудочков сердца в постнатальном онтогенезе. – № 2. – С.55-58.
- Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю., Верхозина Т.К., Селиверстов П.В. Оценка дистракционного костного регенерата методом гаммасцинтиграфии в эксперименте. – № 7. – С.41-45.
- Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В., Терешков П.П. Сердечные аритмии, вегетативный статус и уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови больных хроническим вирусным гепатитом. – № 3. – С.46-51.
- Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н. Изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs4129267 гена ре-

цептора интерлейкина-6 (IL6R) с риском развития бронхиальной астмы. – № 3. – С.31-35.

Раскина Т.А., Королева М.В. Влияние терапии ритуксимабом на качество жизни больных ревматоидным артритом. – № 1. – С.38-42.

Раскина Т.А., Пирогова О.А. Минеральная плотность кости у мужчин при клинических вариантах анкилозирующего спондилита. – № 2. – С.45-48.

Ращина Е.В., Говорин А.В., Соколова Н.А., Фетисова Н.В. Динамика биомаркеров синтеза и деградации коллагена при остром трансмуральном переднем инфаркте миокарда, осложненном аневризмой. – № 7. – С.23-26.

Саятина С.Б., Рожкова Н.Ю. Дифференцированная ноотропная терапия при болезни Паркинсона и коморбидной хронической церебральной ишемии. – № 6. – С.87-90.

Свердлова Е.С., Кулинич С.И. Прогрессия цервикальной неоплазии после деструктивных методов лечения шейки матки. – № 6. – С.84-86.

Сверлик И.С., Верлан Н.В. Анализ применения схем эрадикационной терапии. – № 6. – С.76-78.

Семичев Е.В., Бушланов П.С., Геренг Е.А., Кошечев Е.С. Особенности печени после гемостаза классическим швом на ранние сроки (экспериментальная работа). – № 7. – С.32-36.

Сергеев А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Мыщик А.В., Разумовский В.С. Тинкториальные свойства нервной ткани неокортекса человека в зоне ишемической полутени (интраоперационный материал). – № 5. – С.35-39.

Синьков А.В., Синькова Г.М., Папуша И.А., Сизых Л.Н. Распространенность и факторы риска удлинённого и укороченного интервала QT во взрослой популяции города Иркутска. – № 2. – С.61-64.

Смакотина С.А., Зелендинова А.Р., Бондарева И.Н., Фомина Н.В. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом. – № 4. – С.60-63.

Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм основных белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тромбоцитарных рецепторов у больных хронической цереброваскулярной патологией. – № 1. – С.72-75.

Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В., Жучкова Е.А., Барбараш О.Л. Можно ли с помощью сердечно-лodgeчного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца? – № 1. – С.45-50.

Сурикова Ж.В., Шпрах В.В., Брегель Л.В., Михалевиц И.М. Факторы риска и прогнозирование развития поражения нервной системы у больных в ранней стадии болезни Кавасаки. – № 6. – С.62-66.

Тагрыт И.В., Федорченко Ю.Л., Киряева С.В., Конева О.А. Гипертоническая нефропатия у сотрудников органов внутренних дел: факторы риска, профессиональный аспект. – № 5. – С.42-46.

Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Влияние бронходилататоров на бронхиальную гиперреактивность при хронической обструктивной болезни легких. – № 7. – С.67-70.

Трубачева А.В., Долгих В.Т., Анищенко В.В., Кузнецов Ю.В. Способы диагностики и результаты лечения больных панкреонекрозом средней степени тяжести. – № 1. – С.34-38.

Тыжигирова В.В., Батоцыренова Д.Э. Анализ лекарственных средств группы адамантана методом тонкослойной хроматографии. – № 1. – С.69-71.

Файзулина Д.Л., Шпрах В.В. Варианты клинического течения цереброваскулярной патологии у женщин, больных системной красной волчанкой. – № 6. – С.46-52.

Фефелова В.В., Осадчая А.И., Монжосова Т.И., Фефелова Ю.А., Казакова Т.В. Сравнительный анализ содержания фракций нейтральных липидов в лимфоцитах крови в начальной и развернутой стадии гипертонической болезни. – № 3. – С.19-20.

Филатов В.В., Долгих В.Т. Патофизиологические аспекты профилактики органных дисфункций в раннем восстановительном периоде у пациентов, оперированных по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. – № 1. – С.59-64.

Черных А.В., Любых Е.Н., Закурдаев Е.И. Возможности использования лоскута апоневроза наружной косой мышцы живота для укрепления поперечной фасции живота при опосредованной пластике пахового канала. – № 2. – С.23-26.

Шеломенцев Е.В., Изатулин В.Г., Вязьмин А.А. Изменение структуры диска височно-нижнечелюстного сустава при полной адентии. – № 5. – С.46-49.

Шкерская Н.Ю., Бедило Н.В., Зыкова Т.А. Сравнительный анализ обеспеченности витамином D и показателей костного метаболизма у лиц молодого возраста с наличием и отсутствием стоматологических заболеваний. – № 5. – С.28-31.

Шпрах В.В., Молоков Д.Д. Результаты комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом с применением мануальной терапии. – № 6. – С.70-73.

Шучинова Л.Д., Злобин В.И. Социальные факторы, определяющие заболеваемость клещевым энцефалитом в Республике Алтай. – № 1. – С.78-80.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Алексеевская Т.И., Крупская Т.С., Софронов О.Ю. Государственная политика в области специфической профилактики инфекционных болезней. – № 7. – С.94-97.

Боева А.В. Заболеваемость населения Иркутской области, влияющая на становление и реализацию репродуктивной функции и здоровье потомства. – № 7. – С.90-94.

Гайдаров Г.М., Алексеева Н.Ю., Сафонова Н.Г. Организационные основы экспертизы качества работы среднего и младшего медицинского персонала в многопрофильной медицинской организации. – № 5. – С.83-89.

Гайдаров Г.М., Макаров С.В., Алексеева Н.Ю., Маевская И.В. Новые подходы к интегральной оценке уровня квалификации врачей и среднего медицинского персонала. – № 7. – С.83-86.

Гальчиков Ю.И., Стороженко А.Е., Бережной В.Г. Социально-гигиенические аспекты уровня и структуры смертности населения трудоспособного возраста в современных условиях. – № 2. – С.67-69.

Геллер Л.Н., Борсиева Е.Х., Раднаев Г.Г. Организация фармацевтической помощи при энцефалопатиях различного генеза на амбулаторном уровне. – № 3. – С.68-72.

Геллер Л.Н., Шарипатова А.С., Охремчук Л.В., Гвак В.Г. Фармацевтическая помощь детям, больным сахарным диабетом I типа, на стационарном уровне. – № 4. – С.80-83.

Горбатенкова А.С. Изучение удовлетворенности трудом у руководителей филиалов аптечных сетей. – № 6. – С.93-95.

Двойникова Н.А., Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Окунь Т.В., Кольченко О.И. Технология мониторинга безопасности лекарств в клинической практике. – № 6. – С.103-105.

Зарубин М.В. Социология и мотивация доноров Иркутской области. – № 1. – С.83-87.

Зарубин М.В., Купцевич П.С., Смирнова О.Ю., Белова О.А., Охлопкова О.И., Дергулев О.Т., Жибурт Е.Б. Централизация службы крови Иркутской области. – № 7. – С.97-101.

Золотарев П.Н. Медико-экономический анализ торгов в сфере лабораторных исследований, проведенных на территории Самарской области. – № 4. – С.78-80.

Золотарев П.Н. Организация и проведение торгов в области клинической лабораторной диагностики на территории субъекта Российской Федерации. – № 5. – С.80-83.

Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сорокочиков В.А., Черникова О.М. Распространенность и структура заболеваемости кокситрозом в Иркутске. – № 2. – С.72-74.

Лабунец В.А., Диева Т.В., Диев Е.В. Ведомственные нормы времени врача-стоматолога на ортопедическом приеме. – № 4. – С.74-78.

Лазарев В.С., Перфильев А.А., Колядо Е.В., Батрак Ю.М. Динамика административных правонарушений, выявленных главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности в рамках лицензионного контроля за 2011-2013 годы. – № 3. – С.72-75.

Михайлин Е.С. Результаты первого года работы специализированного центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних женщин. – № 7. – С.79-81.

Михалевиц Е.Н., Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я. Разработка информационной базы данных «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств». – № 6. – С.95-98.

Мороз Т.Л., Горбатенкова А.С. Изучение организационной культуры региональных аптечных сетей. – № 6. – С.98-100.

Новолодский А.И., Шуко А.Г., Тавеский Б.В., Кицул И.С., Юрьева Т.Н. Оценка соответствия офтальмологической службы региона порядку оказания медицинской помощи, основанная на современных организационных технологиях. – № 5. – С.64-68.

Перфильев А.А., Колядо Е.В., Лазарев В.С., Батрак Ю.М., Лещенко В.А. Анализ структуры регионального сегмента реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность за 2006-2013 годы. – № 4. – С.72-74.

Петрунько И.Л., Сверлик И.С., Черкасова А.А. Заболеваемость и первичная инвалидность вследствие ишемической болезни сердца населения Иркутской области за 2007-2012 годы. – № 6. – С.100-103.

Половоткина А.В. Оценка перспектив реализации проекта по организации медицинских мобильных комплексов на территории Иркутской области. – № 8. – С.75-78.

Русских А.Н., Шабоха А.Д., Роговенко А.А. Экономическая целесообразность «кавалитации» прямой кишки человека при синдроме портальной гипертензии, осложненном ректальным кровотечением. – № 2. – С.69-72.

Рыбченко Н.В., Петрунько И.Л. Первичная инвалидность вследствие болезней системы кровообращения у врачей Иркутской области. – № 1. – С.81-83.

Софронов О.Ю. Оценка эффективности и результативности ведомственной целевой программы Роспотребнадзора «Гигиена и здоровье» в субъекте Федерации. – № 7. – С.75-78.

Стороженко А.Е., Куликова О.М., Мигунова О.В., Ерофеев

Ю.В. Исследование влияния медико-социальных и экономических факторов на возникновение отклонений в физическом и психическом развитии у детей первого года жизни (на примере Омского региона). – № 5. – С.73-76.

Федотченко А.А., Князюк О.О., Холмогоров Н.А. Анткризисное управление санаторно-курортной организацией. – № 7. – С.82-83.

Хантаева Н.С., Гайдаров Г.М., Толстых А.С., Душина Е.В. Использование метода интегральных оценок в анализе деятельности туберкулезных учреждений на региональном уровне. – № 7. – С.86-89.

Чикинова Л.Н., Болтенко Ж.В. Анализ показателей первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе и его субъектах у лиц пенсионного возраста в 2011-2013 годы. – № 5. – С.76-80.

Шальгин В.А., Охрименко С.А., Завадовская В.Д., Полковникова С.А., Мельник Д.Д. БЦЖ-остит у детей Томской области. – № 5. – С.69-73.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Аблов А.М., Анганова Е.В. Выделение условно-патогенных энтеробактерий из биоматериала животных и птиц (по данным Иркутской межобластной ветеринарной лаборатории). – № 7. – С.106-109.

Амалан Г., Погорелова И.Г., Купул Ж. Гигиеническая оценка факторов образовательной среды в школах Монголии. – № 8. – С.88-91.

Анганова Е.В., Мирскова А.Н., Савченков М.Ф., Духанина А.В., Адамович С.Н., Мирсков Р.Г., Крюкова Н.Ф. Использование биологически активных соединений в качестве стимуляторов роста стафилококков. – № 2. – С.75-79.

Анганова Е.В., Уикарева О.А., Духанина А.В., Кичигина Е.Л. Качество воды источников нецентрализованной системы питьевого водоснабжения в Алданском, Хангаласском и Мегино-Кангаласском районах Якутии. – № 7. – С.104-106.

Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Зарбуев А.Н., Кичигина Е.Л. Туберкулез в основных социальных группах риска. – № 6. – С.114-117.

Болормаа Н., Игнатьева Л.П., Содгэрэл Б. Характеристика сочетания избыточной массы тела, ожирения и артериальной гипертонии у населения Монголии. – № 8. – С.94-97.

Боровский И.В., Тюменцев А.Т., Калачева Г.А. Эволюция эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе. – № 1. – С.91-94.

Власова И.А. Физическая работоспособность пожилых лиц. – № 7. – С.115-117.

Ефимова Н.В., Николаева Л.А., Шин Н.С. Гигиеническая оценка содержания йода в воде и продуктах питания на йоддефицитной территории. – № 3. – С.88-91.

Жаргал Б., Хишисуурэн З. Результаты исследования факторов риска и клинических признаков соматоформных расстройств. – № 8. – С.100-104.

Захаров И.С. Популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости у женщин Кузбасса. – № 4. – С.83-87.

Зоркальцева Е.Ю., Горшкова И.Ю., Пугачева С.В. Туберкулез у детей в условиях напряженной эпидемиологической обстановки среди взрослого населения. – № 7. – С.112-114.

Иванова Л.А., Задарновская Г.Л., Фролова К.А., Шаевич А.С., Туаева Е.Е. К вопросу об острых эндогенных психозах у лиц, склонных к употреблению нейнгекционных психоактивных веществ. – № 6. – С.106-109.

Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н., Колесникова О.В., Атаманиук А.Б. Качество жизни студентов медицинского вуза с учётом этнических особенностей. – № 2. – С.80-83.

Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Факторы, влияющие на формирование аддиктивного поведения у студентов медицинского вуза с учётом этнических особенностей. – № 3. – С.84-88.

Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Уровень тревожности как основной фактор в адаптации студентов различных этнических групп к образовательной среде вуза. – № 4. – С.90-92.

Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л., Ещина И.М. Состояние здоровья рабочих, подвергающихся длительному воздействию винилхлорида. – № 7. – С.109-112.

Кику П.Ф., Ярыгина М.В., Горборукова Т.В., Юдин С.С. Социально-гигиеническая оценка распространения экологозависимых заболеваний населения в различных биоклиматических условиях Приморского края. – № 1. – С.94-98.

Корецкая Н.М., Элярт В.Ф., Левина Е.Б., Стыка О.Ю. Впервые выявленный туберкулез в пенитенциарной и гражданской системах здравоохранения Красноярского края. – № 5. – С.89-92.

Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Прогностическая значимость факторов сердечно-сосудистого риска, пораженных органов мишеней для возникновения мозгового инсульта у работников ло-

комотивных бригад на Забайкальской железной дороге. – № 4. – С.93-95.

Лашин А.П., Игнатьева Л.П. Особенности химического состава питьевой воды города Тюмени. – № 8. – С.79-83.

Ли М.В., Мартынова А.В. Результаты микробиологического мониторинга штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов с госпитальными инфекциями. – № 4. – С.87-90.

Маряня А.Ю., Протопопова Н.В. Оценка знаний студентов-медиков по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод. – № 1. – С.87-91.

Овчаренко Е.С., Фефелова В.В., Колоскова Т.П. Физическое развитие младших школьников с детским церебральным параличом. – № 3. – С.82-84.

Огарков О.Б., Жданова С.Н., Мокроусов И.В., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Баранова Ю.А., Тейхриб Л.В., Савилов Е.Д., Кравченко А.Ф. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M. Tuberculosis* семейства S в Саха «Якутии». – № 6. – С.109-111.

Панченко А.С. Роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной дисплазии у новорожденных детей. – № 5. – С.93-95.

Русинова Д.В., Судакова Н.Г., Лахман О.Л. Сопряженность изменений периферического кровообращения и состояния периферических нервов у лиц, контактировавших с металлической ртутью на производстве. – № 6. – С.111-114.

Савватеева В.Г., Ветрова Н.С. Характеристика течения цитомегаловирусной инфекции у новорожденных с учетом вирусемии. – № 8. – С.98-100.

Савченко И.А., Корнеева И.Н., Гончаров Д.С., Лукиа Е.А., Величко Г.Н. Изучение обшотоксического действия гуминовых веществ озерного сапропеля. – № 2. – С.83-86.

Савченков М.Ф., Ефимова Н.В., Шин Н.С. Особенности профилактики йоддефицита среди детского населения города Братска. – № 3. – С.76-79.

Спасич Т.А., Лемешевская Е.П., Тармаева И.Ю. Гигиеническая оценка региональных различий макро- и микроэлементного состава коровьего молока. – № 8. – С.83-85.

Тармаева И.Ю., Погорелова И.Г. Гигиеническая оценка условий пребывания и состояния здоровья дошкольников г. Иркутска. – № 2. – С.86-89.

Тармаева И.Ю., Ханхареев С.С., Ефимова Н.В., Богданова О.Г. Актуальные проблемы школьного питания в Республике Бурятия. – № 4. – С.95-98.

Тармаева И.Ю., Эрдэнэцогт Э., Лемешевская Е.П., Решетник Л.А., Энхжаргал Ц. Оценка степени дефицита селена у детей Монголии. – № 8. – С.91-94.

Уикарева О.А., Анганова Е.В., Духанина А.В., Верхозина Е.В. Способность водных изолятов к формированию биопленочных сообществ в различных условиях культивирования. – № 7. – С.102-104.

Шелехова Ю.В., Храмова Н.А., Куклин С.Г., Маркелова В.А. Этиологические факторы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у работников железнодорожного транспорта. – № 6. – С.117-119.

Эрдэнэцогт Э., Тармаева И.Ю., Решетник Л.А., Батжаргал Ж., Голубкина Н.А. Обеспеченность селеном жителей Монголии. – № 8. – С.85-88.

Яновский Л.М. Целевые измеримые показатели для достижения стоматологического здоровья у детей и некоторые достигнутые результаты. – № 3. – С.79-82.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Бальхаев И.М., Шантанова Л.Н., Тулесонова А.С. Актопротекторная активность адаптогенов природного происхождения. – № 1. – С.100-103.

Баяндина И.И., Загурская Ю.В. Взаимосвязь вторичного метаболизма и химических элементов в лекарственных растениях. – № 8. – С.107-111.

Гармажапов А.Ж., Хаснатинов М.А., Оюунцэцэг Н., Данчинова Г.А., Лянунов А.В. Оценка противовирусных свойств препарата ДЭВА-5 на основе растительного сырья в отношении вирусов гриппа А НЗ. – № 2. – С.89-92.

Горячкина Е.Г., Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М. Состав фенольного комплекса представителей семейства *Pyrolaceae*. – № 4. – С.105-107.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Володушка козлецелистная: компонентный состав эфирного масла надземной части. – № 2. – С.97-98.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла *Euphorbia virgata* Waldst., произрастающего в Сибири. – № 3. – С.91-92.

Зыкова И.Д., Наймушина Л.В. Эфирное масло помело – дополнительный источник лимонена, мирцена и нооткатона. – № 4. – С.98-100.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Антимикробная активность и компонентный состав эфирного масла вислоплодников *Pastinaca silvestris* Mill. Сибирского региона. – № 5. – С.96-98.

Зыкова И.Д., Путинцева А.А., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла плодов *Coriandrum sativum*, произрастающего в Сибирском регионе. – № 7. – С.117-119.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А., Бугаенко Э.В. Бактерицидная активность спиртовых экстрактов *Artemisia glauca* и *Artemisia sieversiana*, произрастающих в Сибирском регионе. – № 8. – С.105-107.

Корнопольцева Т.В., Батоева Е.А., Асеева Т.А., Дашинамжилов Ж.Б. К стандартизации нового средства растительного происхождения «Панкафит». – № 5. – С.98-100.

Кохан С.Т., Патеюк А.В. Исследование растительных адаптогенных средств при экспериментальной стафилококковой пневмонии. – № 8. – С.111-114.

Латыпова Г.М., Иванова Д.Ф., Давлетишина Р.Я., Уразлина О.И. Состав органических кислот в растениях рода первоцвет. – № 3. – С.96-98.

Мирович В.М., Самбаров А.Л., Шапкин Ю.Г., Цыренжапов А.В. Разработка рационального состава растительного сбора «Эуфразин», обладающего антиоксидантной активностью. – № 1. – С.98-100.

Мурашкина И.А., Гордеева В.В., Мирович В.М., Бацуева О.С., Самбаров А.Л. Разработка технологии экстракта сухого из очанки гребенчатой травы. – № 1. – С.109-111.

Мяделец М.А., Кукушкина Т.А., Барсукова И.Н. Содержание биологически активных веществ в *Prunella vulgaris* L. (*Lamiaceae*) в зависимости от фазы развития. – № 4. – С.102-105.

Наранцизг Ж., Солонго Х., Амбарга М., Чимэдрагчаа Ч. Антиоксидантный эффект водного настоя астрагала молочного. – № 1. – С.103-106.

Николаев С.М., Разуваева Я.Г., Николаева И.Г., Убева И.П., Доржиев А.М. Фармакологические свойства растительного средства «Панкреофит». – № 6. – С.120-122.

Мартынов А.М., Даргаева Т.Д., Пупыкина К.А. Изучение состава эфирного масла фитосбора «Бронхолисан». – № 6. – С.127-129.

Разуваева Я.Г., Кухаренко Н.С., Иванова Ю.В., Николаев С.М., Верлан Н.В., Убева И.П. Нейропротективное действие сухого экстракта *Nitulus liriulus* при хроническом эмоциональном стрессе. – № 6. – С.125-127.

Торопова А.А., Николаев С.М., Верлан Н.В. Антиоксидантная активность комплексного растительного средства «Панкреофит» и его компонентов в модельных системах. – № 7. – С.119-121.

Тулесонова А.С., Бальхаев И.М., Шантанова Л.Н. Гепатопротективная активность адаптогенных препаратов. – № 1. – С.106-109.

Уткина Т.М., Потехина Л.П., Карташова О.Л. Антимикробное и антиперсистентное действие растительных экстрактов различных видов полыни Южной Сибири. – № 3. – С.93-96.

Хамаева Н.А., Лемза С.В., Торопова А.А., Петров Е.В. Влияние растительного средства «Гиреотон» на энергетический метаболизм головного мозга при экспериментальном гипотиреозе. – № 4. – С.100-102.

Хобракова В.Б., Николаев С.М. Иммунокорректирующее действие сухого экстракта «Панкреофит» при экспериментальном иммунодефиците. – № 6. – С.122-125.

Цэрэндолгор Б., Цэцэгмаа С., Хурэлбаатар Л., Лхагва Л., Нарангэрэл Б., Чимээ Ц., Чойжамц Г. Иммуностимулирующий эффект некоторых лекарственных препаратов растительного происхождения на иммунную систему подопытных животных. – № 2. – С.93-96.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Анкудинов А.С., Зимина И.А., Федотова В.Н., Горбачева М.В., Нашатырева М.С., Киселева Е.Р., Швецова Е.А. Проблемы диагностики инфекционного эндокардита. – № 5. – С.102-105.

Ахмедов В.А., Сезина И.А., Керученко А.Л., Смирнова Т.В., Кузовкин А.Л., Курганский С.Д., Козарь Т.В., Ожерельева М.С. Редкий клинический случай врожденного поликистоза почек у пациентки пожилого возраста. – № 2. – С.101-104.

Багшиев Р.А., Кривигина Е.В., Жигаев Г.Ф., Козин В.А. Диверсионный колит. – № 5. – С.119-121.

Байкова О.А., Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В. Семейный случай наследственного гемохроматоза, ассоциированного с вирусом гепатита С. – № 3. – С.110-113.

Белязина Е.В. Артерио-венозная мальформация с манифестным клиническим проявлением невралгией тройничного нерва. – № 8. – С.118-119.

Бараховская Т.В., Щербакова А.В. Антиаритмические препараты в лечении фибрилляции предсердий у пациентов старческого возраста. – № 6. – С.133-135.

Белобородов В.А., Кельчевская Е.А. Оптимизация диагностики острого аппендицита. – № 3. – С.99-101.

Быков Ю.Н., Нечаева Ю.П., Загвозкина Т.Н., Бохна А.С., Забобонина И.Н., Васильева С.В. Клиническое наблюдение затяжного течения синдрома Гийена-Барре. – № 4. – С.122-125.

Вальддорф Е.В., Рожкова Н.Ю. Клинико-психопатологическая и патопсихологическая характеристика подследственного с алкогольной зависимостью и актом самоубийства в анамнезе. – №

7. – С.127-131.

Верлан Н.В., Афанасьева Ж.А., Бессонова Л.О. Фармакотерапевтическая эффективность и безопасность комбинированного лечения сахарного диабета 2 типа. – № 7. – С.123-125.

Воржева И.И., Хапкина Л.А. Токсический эпидермальный некролиз: клинические особенности и терапия. – № 6. – С.130-133.

Геворкян Л.С., Горин В.С., Дзюбинская Е.С., Богун О.Г. Эффективность препарата «Гинофор» в терапии кандидозного вульвовагинита. – № 4. – С.107-111.

Горин В.С., Геворкян Л.С., Богун О.Г., Дзюбинская Е.С. Оптимизация лечения хронической персистирующей урогенитальной инфекции у женщин. – № 5. – С.105-110.

Заднепровская В.В. Дуплексное исследование артерий нижних конечностей при выраженном болевом синдроме и синдроме «диабетической стопы». – № 5. – С.113-116.

Зедгендзе И.В. Лечебно-эвакуационная помощь при переломах костей голени. – № 8. – С.122-125.

Калинин А.А., Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Белых Е.Г., Григорьев Е.Г. Случай успешной редукции кифотической деформации позвоночника с помощью стентопластики у пациента с травматическим компрессионным переломом поясничной локализации. – № 2. – С.104-106.

Камека А.Л., Леонова С.Н., Данилов Д.Г., Рехов А.В. Использование костной пластики для замещения костных дефектов при хронической гнойной инфекции. – № 2. – С.99-101.

Кузалева Е.И., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Вишнякова М.В., Силина Т.Л. Лучевая топоческая диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. – № 3. – С.107-110.

Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Рациональный подход к лечению хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза, ассоциированного с кандидозом кишечника. – № 1. – С.113-117.

Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Тяжелый рефрактерный ювенильный артрит с системным началом и проблемами генно-инженерной терапии. – № 6. – С.135-137.

Морова Н.А., Цеханович В.Н., Воробьева И.А. Рецидивирующий тромбоз левого желудочка у больного с тромбофилией смешанной этиологии. – № 5. – С.100-102.

Морова Н.А., Цеханович В.Н., Сафронова Е.В. Первичный антифолиевый синдром. – № 7. – С.125-127.

Нашатырева М.С., Зимина И.А., Горбачева М.В., Федотова В.Н., Калягин А.Н. Первичный амилоидоз в практике врача-терапевта. – № 3. – С.104-107.

Неделько Н.Ф., Зимина Л.А., Хайрулин Е.Г. Некоторые аспекты судебно-медицинской диагностики отравлений этанолом и другими ядовитыми веществами при установлении причины смерти новорожденных. – № 8. – С.114-118.

Окладников В.И. Психодиагностика и психокоррекция в лечении нейросоматических расстройств. – № 8. – С.120-122.

Онопко В.Ф., Рожанский П.В., Дерягин Р.Б., Кривоборская Е.В., Мутин М.Ю., Очиров Г.Г. Клиническое наблюдение диффузного кантогранулематозного пиелонефрита. – № 5. – С.117-119.

Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., Хачикирова А.И., Аляутдинова И.А. Изучение влияния микроциркуляции и жесткости сосудов у больных артериальной гипертензией на когнитивные нарушения. – № 4. – С.119-122.

Подкаменный В.А., Юркевич Н.С., Желтовский Ю.В., Носков В.С. 22-летнее наблюдение больного после протезирования митрального и аортального клапана по поводу инфекционного эндокардита. – № 1. – С.111-113.

Скворцов М.Б., Свиридюк Н.В. Рефлюкс-эзофагит, осложненный бронхиальной астмой, полное выздоровление после антирефлюксной операции. – № 4. – С.115-119.

Сухарчук О.В., Эль-Буржи О.В., Бурлакова Е.В., Маценко В.П. Клиническое наблюдение сочетания зрачковой мембраны и отслойки сетчатки. – № 3. – С.113-114.

Усова Н.Ф. Сравнительная характеристика двух новых подходов к лечению воспалительных заболеваний пародонта. – № 5. – С.111-112.

Швецова Е.А., Зимина И.А., Федотова В.Н., Аснер Т.В., Казакова Р.В., Калягин А.Н. Деструктивная пневмония. – № 7. – С.131-133.

Шевченко Ю.В., Селиверстов П.В., Нечаев Е.В. Изометрия стенозов гортани и трахеи с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. – № 1. – С.117-121.

Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В., Москвина Н.А., Манькова Т.Л., Жербакова Р.В., Бондарева Г.В., Кирильчик С.В., Шулунов С.С. Таргетная терапия в комплексе лечения пациентов, страдающих нижеампулярным раком прямой кишки. – № 7. – С.122-123.

Якубович А.И., Салдамаева Л.С. Клиническая характеристика больных псориазическим артритом с нарушениями липидного обмена. – № 3. – С.101-104.

Якубович А.И., Цыренова С.А., Филиппова А.И., Шабельская В.В. Клинический случай развития синдрома Лайелла у больной, страдающей псориазом. – № 4. – С.111-114.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Апарцин К.А., Пак В.Е., Садохина Л.А., Гумеров Р.Р. Студенческий научный кружок госпитальной хирургии. – № 5. – С.121-124.

Белобородов В.А., Фролов А.П. 75 лет Научному обществу хирургов Иркутской области. – № 5. – С.124-129.

Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Мирон Акимович Ляс – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского института в 1934-1938 годы (к 95-летию ИГМУ). – № 8. – С.135-138.

Неделько Н.Ф., Китаев Н.Н., Ардашев Р.Г. Некоторые исторические аспекты судебно-медицинской диагностики криминальных инсценировок. – № 1. – С.125-128.

Неделько Н.Ф. Некоторые исторические аспекты становления и развития судебно-медицинской службы в Иркутской губернии. – № 2. – С.107-117.

Неделько Н.Ф., Галева О.П. Сибирский «первенец свободы» – декабрист М.С. Лунин. – № 3. – С.115-121.

Окладников В.И. Тридцать лет спустя (к 30-летию «Золотого звена» Байкало-Амурской железнодорожной магистрали). – № 1. – С.121-123.

Сонголов Г.И., Галева О.П., Зайцев А.П. Размышления у парадного подъезда обители анатомических знаний. – № 5. – С.130-134.

Стройнова П.А., Ерофеевская Ю.И., Болотин Д.А. Иркутский неврологический студенческий кружок: история и современность. – № 1. – С.123-125.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В., Хлопенко Н.А. Исторические сюжеты, связанные с возникновением и развитием медицинской томографии. – № 2. – С.117-120.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Случайные открытия в естествознании, вписанные в контекст медицинской физики. – № 4. – С.125-127.

ЛЕКЦИИ

Апарцин К.А. Хирургия сочетанных повреждений. – № 3. – С.129-133.

Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Жданович Г.С. Симуляционное обучение в нейрохирургии. – № 4. – С.128-133.

Григорьев Е.Г. Легочное кровоотечение. – № 2. – С.120-126.

Желтовский Ю.В., Григорьев Е.Г. Инфекционный эндокардит клапанов сердца. – № 6. – С.138-144.

Зобнин Ю.В., Погуляева Л.В., Степанова В.Т. По законам сердоболы. Сестринский процесс в клинической токсикологии. – № 4. – С.140-143.

Зобнин Ю.В., Стадлер Е.М. Острые отравления синтетическими каннабиноидами («Спайсами»). – № 8. – С.130-135.

Майборода А.А. К вопросу о диагностике онкологических заболеваний. – № 2. – С.128-135.

Майборода А.А. Генетический полиморфизм: теория и практика. – № 8. – С.125-129.

Середа Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – № 4. – С.133-139.

Старкова Е., Вельм В.Н., Образцова М.К., Калягин А.Н. Психологические особенности больных с острым коронарным синдромом. – № 5. – С.136-139.

Тирская О.И., Молоков В.Д. Применение преформированных физических факторов в современной эндодонтии. – № 5. – С.134-136.

Федотченко А.А. Комплексное использование физических лечебных факторов, лекарственных средств, лечебной физкультуры и массажа. – № 3. – С.127-128.

Чепурных Е.Е., Григорьев Е.Г. Врожденные пороки сердца. – № 3. – С.121-127.

Яновский Л.М. Доводы и аргументация возможностей проведения превентивных мероприятий в практике стоматологии детского возраста (сообщение 1). – № 1. – С.129-131.

Яновский Л.М. Доводы и аргументация возможностей проведения превентивных мероприятий в практике стоматологии детского возраста (сообщение 2). – № 2. – С.126-128.

ПЕДАГОГИКА

Алферова М.А., Баженова Ю.В., Голубчикова М.Г. Анализ готовности обучающихся к включению в мобильный учебный процесс в дополнительном профессиональном образовании. – № 7. – С.136-139.

Иванова Л.А., Украинская Л.А. Анкетирование студентов как способ оценки качества преподавания. – № 5. – С.141-143.

Козлова Н.М., Кузьмин М.Ю. Формирование ценностных ориентаций как основы профессиональных компетенций студентов

медиков в процессе работы в симуляционном центре. – № 3. – С.134-136.

Ма Чунъюй. Виртуальные миры в обучении иностранным языкам. – № 1. – С.131-135.

Погорелова И.Г., Жукова Е.В., Калягин А.Н. Использование традиционных оценочных средств в современном медицинском образовании. – № 2. – С.135-138.

Федчишин Н.О. К вопросу о профессиональных компетенциях зубных техников. – № 7. – С.139-141.

Фролов А.П., Белобородов В.А. Интерактивные методы обучения на практических занятиях по предмету «Общая хирургия». – № 7. – С.133-136.

Яновский Л.М. Новая специальность в составе среднего медицинского звена – стоматология профилактическая. – № 5. – С.139-141.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

Алексеевская Т.И., Козырев П.Н. Административная ответственность руководителя медицинской организации за неправильное планирование и размещение заказов в свете нового законодательства. – № 3. – С.136-139.

Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Особенности нормативно-правового регулирования рекламы медицинской деятельности и ответственность за нарушения действующего законодательства. – № 1. – С.135-137.

Колядо Е.В., Лещенко В.А., Карташев В.Н., Перфильев А.А., Щербина Н.Н. Анализ норм действующего законодательства по предоставлению медицинскими организациями платных медицинских услуг. – № 2. – С.138-141.

Перфильев А.А., Щербина Н.Н., Колядо Е.В., Лещенко В.А., Карташев В.Н. Структура нарушений действующего законодательства при подготовке заявок для проведения торгов на выполнение подрядных работ в медицинских организациях. – № 1. – С.137-139.

Перфильев А.А., Колядо Е.В., Лазарев В.С., Лещенко В.А., Батрак Ю.М. Существенные изменения действующего законодательства в сфере рекламы медицинской деятельности. – № 3. – С.139-141.

Щербина Н.Н., Перфильев А.А., Колядо Е.В., Лещенко В.А., Карташев В.Н. Анализ нарушений при подготовке заявок для проведения торгов на поставку товаров, работ и услуг в медицинских организациях Алтайского края. – № 2. – С.141-143.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Анкудинов А.С. II научно-образовательный форум молодых кардиологов (2-3 апреля 2014 г. Москва). – № 3. – С.142-143.

Анкудинов А.С. 2-ой Международный Образовательный форум «Российские дни сердца-2014» (Россия, г. Санкт-Петербург). – № 4. – С.143-144.

Зобнин Ю.В. Токсикология – наука необъятная. Некоторые итоги 4-го съезда токсикологов России с международным участием. – № 1. – С.140-142.

РЕЦЕНЗИИ

Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Рецензия на монографию Т.П. Сизых «Жемчужина России – Аршан Тункинский» (Красноярск, 2013). – № 1. – С.142-143.

Киклевич В.Т., Калягин А.Н. Рецензия на монографию Ж.Ж. Рапопорта «Врачевание. Размышления детского врача» (М., 2013). – № 3. – С.143-144.

Максикова Т.М. Рецензия на монографию А.Е. Агапитова «Методология первичной медицинской профилактики и социальной медицины» (Иркутск, 2014). – № 5. – С.144.

Протасов К.В., Калягин А.Н. Рецензия на монографию А.В. Говорина «Некоронарогенные поражения миокарда» (Новосибирск: Наука, 2014). – № 2. – С.143-144.

Савватеева В.Г., Маслаускене Т.П. Рецензия на монографию Т.П. Сизых «Жемчужина России – Аршан Тункинский» (Красноярск, 2013). – № 7. – С.142-143.

ЮБИЛЕИ

Геллер Лев Николаевич (к 70-летию со дня рождения). – № 7. – С.143.

НЕКРОЛОГ

Виктория Георгиевна Барскова (1964-2013). – № 1. – С.144.
Малышев Александр Владимирович (1974-2014). – № 7. – С.144.

Содержание №№ 1-8, 2014. – № 8. – С.138-144.

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

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*
Ответственный за выпуск: **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.11.2014
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal*
Сокращенное название *Sib. med. z.*
EAN13:9771815757380

Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»