

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

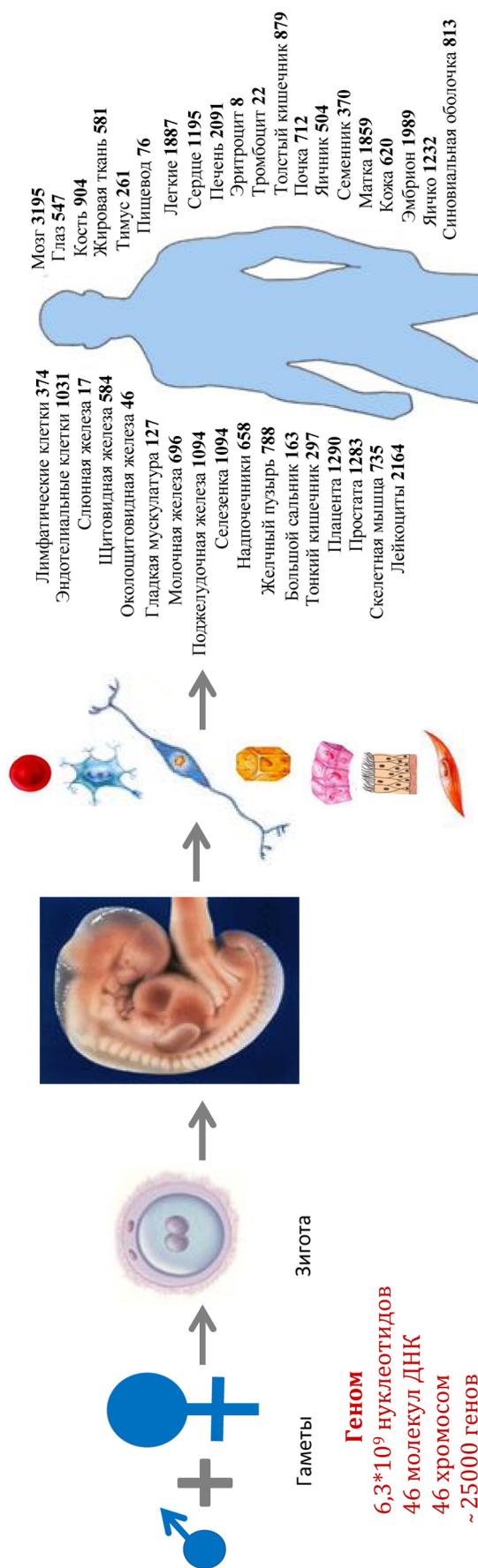
4

**октябрь -
декабрь**

2017



Иркутск



Более 200 гистологических типов клеток, как результат дифференциальной активности генов и транскрибирующей системы ДНК

Примерное количество генов, вовлечённых в развитие и функционирование органов и тканей человека (цитировано по Сойфер, 1998;И. Жимулев, 2003)

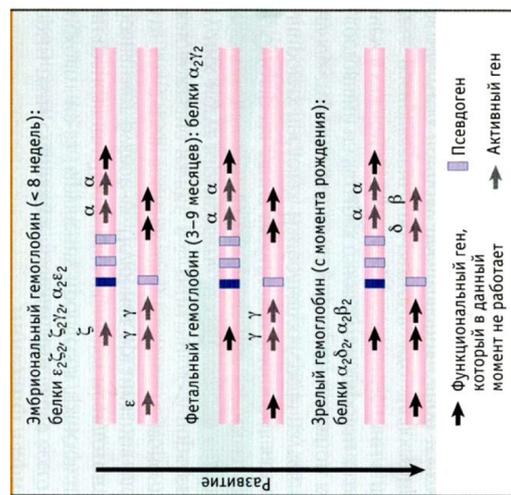


Рис.2. Последовательная экспрессии генов глобина в процессе развития [7]

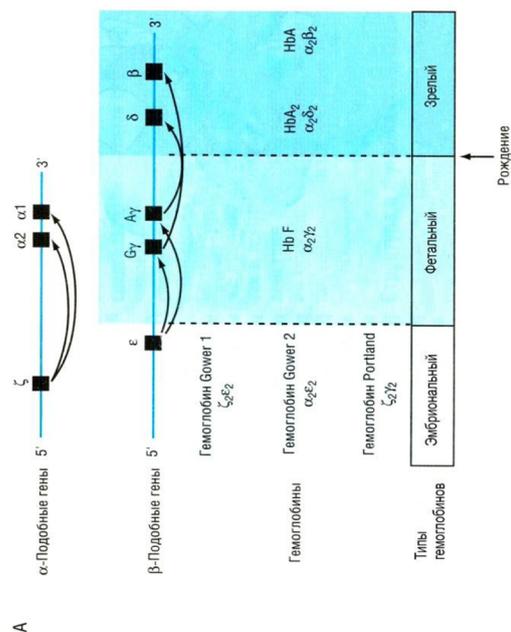


Рис. 3. Организация генов глобина у человека и гемоглобины, синтезируемые на разных этапах онтогенеза [7]

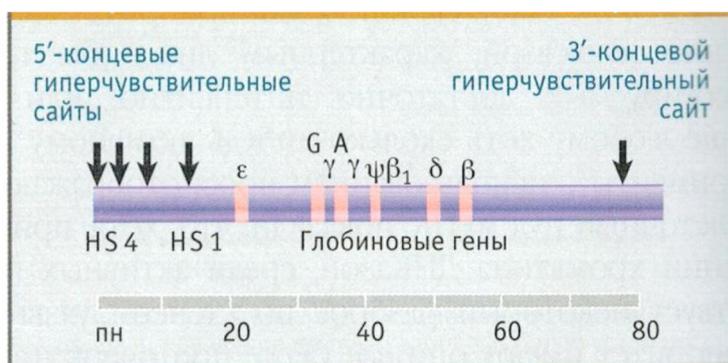


Рис.4. Четыре гиперчувствительных сайта расположены на 5'-конце, один — на 3'-конце. Группа 5'-концевых гиперчувствительных сайтов соответствует LCR[7]

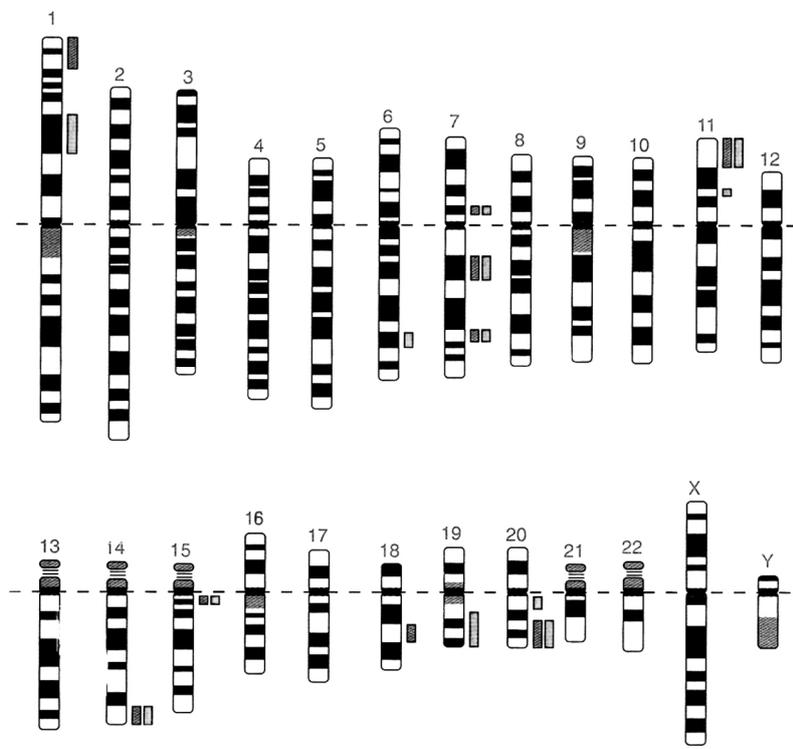
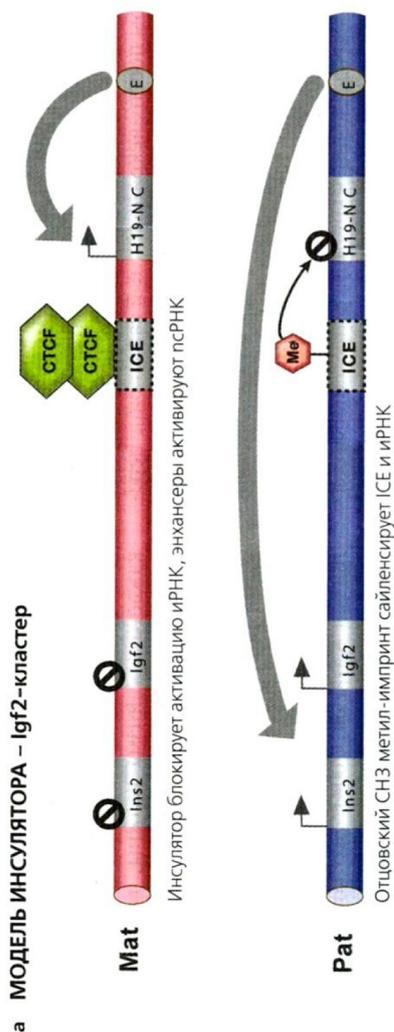


Рис.5. Карта регионов импринтинга генома человека. Копии наследуемые от матери показаны черным, наследуемые от отца — светлым [7]

Рис. 8. Модель регуляции кластера Igf2. Метилирование ICE на отцовской аллеле подавляет экспрессию ncРНК, но репрессирует гены Igf2 и Ins2. Белок CTCF связывается с неметилированной ДНК на материнской аллеле и блокирует доступ к Igf2 [11, 13].



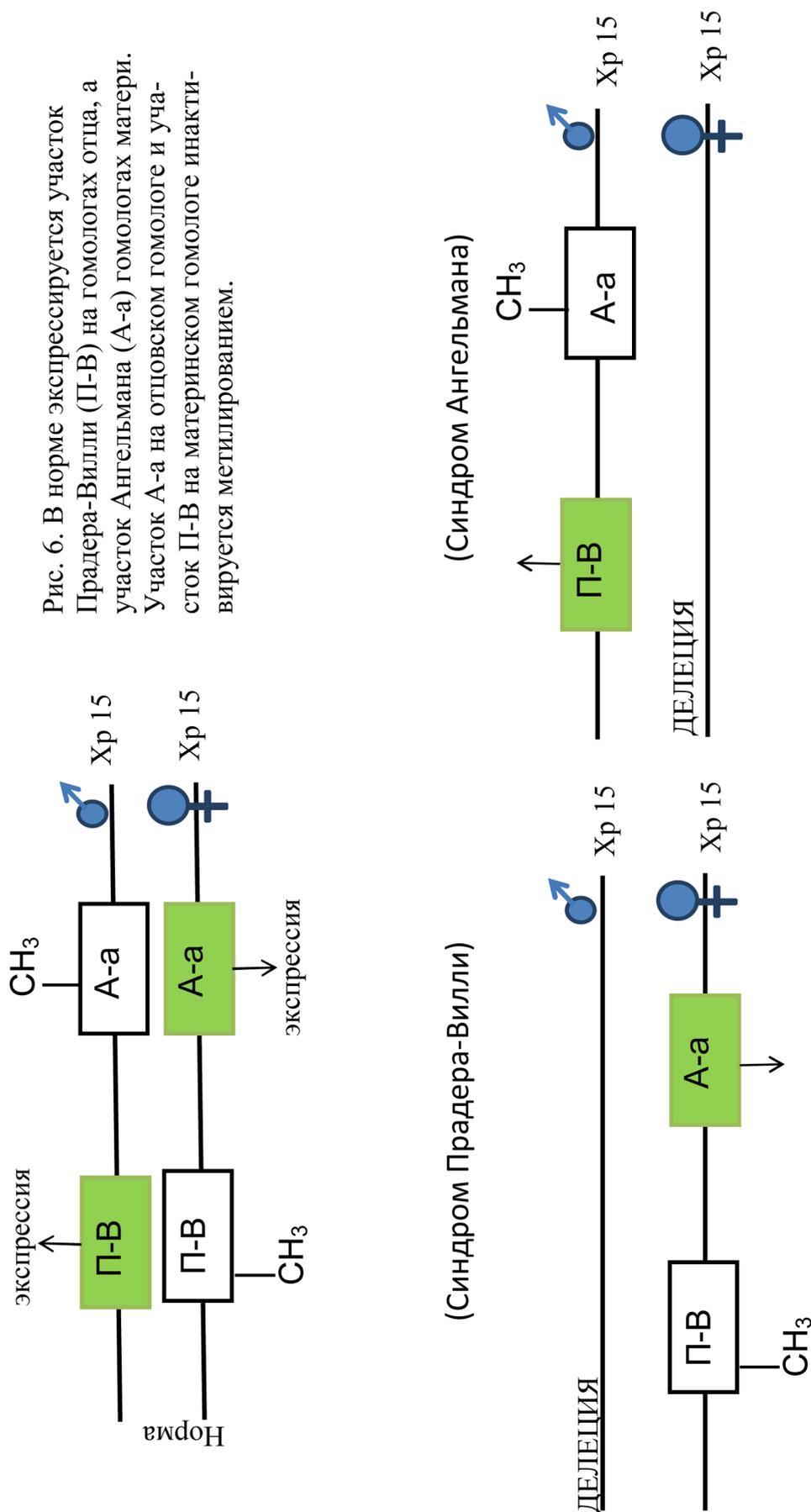


Рис. 6. В норме экспрессируется участок Прадера-Вилли (П-В) на гомологах отца, а участок Ангельмана (А-а) гомологах матери. Участок А-а на отцовском гомологе и участок П-В на материнском гомологе инактивируется метилированием.

Рис. 7. Делеции, как наиболее частые причины синдромов Прадера-Вилли (П-В) и Ангельмана (А-а), приводят к блокаде экспрессии либо участка П-В на гомологах отцовской хромосомы либо участка А-а на гомологах материнской. Заболевание проявляется в случае отсутствия экспрессии соответствующего гена.

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 4

октябрь -

декабрь

2017

ТОМ 151

Редакционная коллегия:

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

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

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

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
4 номера в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2017 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 2017 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 (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

www.elibrary.ru

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

www.ismu.irkutsk.ru

<http://smj.ismu.baikal.ru/jour>

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

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Майборода А.А. Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 2). Активация и репрессия части генома: закономерные события в онтогенезе 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В. Новые аспекты эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа 12
- Дик И.С., Дробышева В.П., Потеряева Е.Л., Парникова Л.А. Влияние амиодарона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка при гипертонической болезни и пароксизмальной форме фибрилляции предсердий 17
- Атакишизаде С.А. Механизмы формирования резистентности к антибиотикам внутрибольничных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* 21
- Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Ситко Л.А., Сигарева Ю.А., Аникина Е.Ю. Криорегенеративное воздействие в эксперименте при идиопатическом некрозе головки бедренной кости 23

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Долматов С.Н., Долматова Т.В. Демографическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке как фактор ограничения темпов развития лесной и химической промышленности 27

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

- Валиев А.Х. Изучение молекулярных дескрипторов алкалоидов листьев *Pedicularis olgae Regel* 31

ЛЕКЦИИ

- Воробьев В.А., Белобородов В.А., Попов С.Л., Шумара М.А., Антипина И.В., Седых Е.А., Мамедов Э.Г., Бардонов Т.В. Диагностика стриктурной болезни уретры 34
- Зобнин Ю.В. Токсическое повреждение печени у детей 37
- Синьков А.В. Современные подходы к диагностике аортального стеноза 53

РЕЦЕНЗИИ

- Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Рецензия на монографию Н.А. Борисенко, Л.А. Мотиной, Ю.И. Гринштейна, М.М. Петровой «Терапия Енисейской губернии и Красноярского края: исторические очерки и воспоминания» (Красноярск, 2017) 57

- Содержание №№ 1-4, 2017 59

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

- Mayboroda A.A.* Genetic regulation of proteom in ontogenesis (message 2). Activation and repression of the part of the genom: regular events in ontogenesis 5

ORIGINAL RESEARCH

- Fedorchenko Yu.L., Martynuk M.V.* New aspects of eradivative anti-*Helicobacter pylori* in type 2 diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders 12
- Dik I.S., Drobysheva V.P., Poteryaeva E.L., Parnikova L.A.* Influence of amiodaroni on the diastolic function of the left ventricular myocardium in hypertension disease and the paroxysmal form of atrial fibrillation 17
- Atakishizadeh S.A.* The mechanisms of forming the resistance to *Pseudomonas aeruginosa* strains, isolated from hospital-acquired infections with different localization 21
- Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Ya.V., Sitko L.A., Sigareva Yu.A., Anikina E.Yu.* Cryoregenerative application in an idiopathic necrosis of the femoral head in an experiment 23

LIFESTYLE, ECOLOGY

- Dolmatov S.N., Dolmatova T.V.* Demographic situation in Siberia and the far east as a factor of the limitations of the terms of development of the forest and chemical industry 27

MEDICINAL HERBS

- Valiev A.Kh.* The study of molecular descriptors of the alkaloids of leaves of *Pedicularis Olgae Regel* 31

LECTURE

- Vorobjev V.A., Beloborodov V.A., Popov S.L., Shumara M.A., Antipina I.V., Sedykh E.A., Mamedov E.G., Bardonov T.B.* Diagnostics of urethral structure disease 34
- Zobnin Yu. V.* Toxic injury of the liver in children 37
- Sinkov A. V.* Modern approaches to aortic stenosis diagnostics 53

CRITIQUE

- Goryaev Yu.A., Kalyagin A.N.* The review for the monography “Therapy of the Yenisei province and the Krasnoyarsk territory: historical essays and memories” (Krasnoyarsk, 2017) by N.A. Borisenko, L.A. Motin, Yu.I. Grinstein, M.M. Petrova 57
- Content №№ 1-4, 2017 59

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2017
УДК: 616.056.7

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОТЕОМА В ОНТОГЕНЕЗЕ (СООБЩЕНИЕ 2) АКТИВАЦИЯ И РЕПРЕССИЯ ЧАСТИ ГЕНОМА: ЗАКОНОМЕРНЫЕ СОБЫТИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Аскольд Александрович Майборода
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Все разнообразие типов клеток многоклеточного организма имеют одинаковое количество и неизменную последовательность нуклеотидов ДНК. Различия между клетками зависят от активности различных генов. В клетках разных типов транскрибируют разные наборы генов, которые синтезируют разные наборы белков. Активность генов контролируют белки, которые являются производными других генов. Взаимодействуют не гены, а продукты их деятельности. Ферментная природа модификаций, осуществляемая белками-ферментами, оставляет за ДНК функцию всех вариантов ацетилирования, метилирования, фосфорилирования и т.п., а постоянное участие модифицированных белков в процессах репликации, гетерохроматизации, инактивации X-хромосомы, импринтирования аллелей демонстрирует обязательное участие транскрипционной системы ДНК в классических взаимодействиях генома и протеома.

Ключевые слова: геном; протеом; онтогенез; модификации; эпигенетика.

GENETIC REGULATION OF PROTEOM IN ONTOGENESIS (MESSAGE 2). ACTIVATION AND REPRESSION OF THE PART OF THE GENOM: REGULAR EVENTS IN ONTOGENESIS

A.A. Mayboroda
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. All the various types of cells of a multicellular organism have the same number and constant sequence of DNA nucleotides. Differences between cells depend on the activity of different genes. In cells of different types different sets of genes are transcribed, that synthesize different sets of proteins. The activity of genes is controlled by proteins that are derivatives of other genes. They interact not with the genes, but with the products of their activity. The enzymatic nature of modifications performed by enzyme proteins leaves the DNA function of all variants of acetylation, methylation, phosphorylation, etc., and the constant participation of modified proteins during replication, heterochromatization, inactivation of the X chromosome, imprinting of alleles demonstrates the obligatory participation of the transcriptional DNA system in constant interaction of the genome and proteome.

Key words: genome; proteome; ontogenesis; epigenetics.

Фенотипическое разнообразие клеток зависит от дифференциальной активности генов и транскрибирующей системы ДНК [2,4,5,6,7], продуцирующей соответствующие белки, специфичность которых и определяет в итоге морфологию и физиологию клеточных типов (рис. 1 на с. 2 обложки).

В ДНК человеческой зиготы имеется 25 000 генов, которые постоянно воспроизводятся во всех дочерних клетках, т.е. имеют потенциально одинаковый геном – потенциально одинаковую генетическую программу, в которой закодировано «все обо всем». Однако в каждом конкретном случае реализуется только часть программы «все обо всем» (эпителиальным клеткам нужны специфические белки, а не белки клеток селезенки, или наоборот), поэтому нефункционирующая часть генома клетки репрессирована, а гены специфической транскрипции активированы. основополагающий принцип действия генов путем активации – репрессии в процессе онтогенеза реализуется на разных уровнях геномной организации (аллельном, геномном, хромосомном), обеспечивая процессы клеточной дифференцировки, выравнивание дозы генов, импринтинг и др. В составе генов, кодирующих развитие, гены клеточной дифференцировки занимают одно из приоритетных мест [3].

Переключение экспрессии глобиновых генов в онтогенезе млекопитающих. У человека в процессе эмбрионального онтогенеза происходит последовательная смена трех форм эритроцитов: первичных, вторичных и зрелых. Эритроциты образуются в разное время онтогенеза, в разных местах гемопоэза и отличаются по составу глобинов. различают эмбриональные и зрелый гемоглобины.

Эмбриональный гемоглобин синтезируется в пер-

вичных эритроцитах (мегалоцитах). Мегалоциты образуются из стволовых кроветворных клеток внутри сосудов кровяных островков, формирующихся в стенке эмбрионального желточного мешка. В части мегалоцитов ядра удаляются, в результате формируется популяция ядерных и безъядерных клеток.

Фетальный гемоглобин синтезируется во вторичных эритроцитах, которые, подобно первичным, образуются из стволовых кроветворных клеток; но местом образования эритроцитов являются экстраваккулярные участки мезенхимы, врастающие внутрь печеночных долек. Аналогичный процесс происходит в селезенке.

Зрелый гемоглобин синтезируется в эритроцитах костного мозга. Кроветворная стволовая клетка через стадию эритробласта дает начало зрелому эритроциту. Зрелые эритроциты еще в костном мозге теряют ядра и в периферическую кровь поступают без ядер. Гемоглобин синтезирован заранее.

Эмбриональный и фетальный гемоглобины обладают большим сродством к кислороду, чем зрелый гемоглобин, в чем и проявляется главная физиологическая суть смены анатомического места гемопоэза эритроцитов и разного состава глобинов в молекуле.

Каждая молекула гемоглобина состоит из двух пар полипептидных цепей. Небольшие различия аминокислотного состава цепей определяют название и тип гемоглобина. В частности, нормальный гемоглобин взрослых людей обозначается как гемоглобин А (HbA). HbA – это тетрамер, представленный двумя α- и двумя β-цепями; каждая α-цепь имеет 141 аминокислотный остаток, β-цепь – 146. Кроме HbA у человека различают еще пять гемоглобинов, три из которых относятся к эмбриональному HbG₁, HbG₂, HbF, один – к фетальному

(HbF) и один – к зрелому гемоглобину (HbA₂). В отличие от HbA эти гемоглобины имеют небольшие различия аминокислотного состава в α - или в β -цепи, и поэтому эти цепи названы α - и β -подобные цепи гемоглобинов (рис. 2, 4).

Очевидно, что синтез глобинов кодируют соответствующие гены. Установлено, что эти гены организованы в кластеры. Различают α - и β -кластеры, а также α - и β -подобные кластеры глобиновых генов. Гены α - и α -подобных кластеров расположены в 16 хромосоме, а гены β и β -подобных кластеров – в 11 хромосоме. **Все кластеры содержат гены, ответственные за синтез эмбриональных и зрелых форм гемоглобинов («все обо всем»)**. Однако на разных этапах онтогенеза происходит контролируемое включение и выключение экспрессии генов, приводящие к синтезу белков, варианты которых закрывают разные потребности разных периодов эмбрионального развития. Так, первичные эритроциты синтезируют три формы гемоглобина: HbG, HbG₂ и HbP; во вторичных эритроцитах гемоглобин на 70% представлен формой $\alpha_2\gamma_2$, т. е. HbF; зрелые эритроциты на 97% представлены формой $\alpha_2\beta_2$, т. е. HbA (рис. 3).

В β -кластере кроме пяти активных генов имеется один псевдоген. Псевдогены обозначаются буквой Ψ перед названием гена, в данном случае – $\Psi\beta$. Псевдогены имеют последовательности, гомологичные последовательностям функциональных генов, но при этом не синтезируют белки. Псевдогены являются результатом мутаций, которые затрагивают какой-либо этап экспрессии гена (мутация в промоторе, делеция сайтов сплайсинга, мутации, нарушающие рамку считывания). Псевдогены не функционируют, считаются тупиками эволюции, однако они сохраняются в геноме. Механизмы, ответственные за дупликацию и перестройку, сохраняются внутри кластера как для функциональных, так и для псевдогенов.

Края кластера β -глобина замыкают гиперчувствительные сайты (гиперчувствительные к ДНК-азе I). Группа из четырех 5'-концевых гиперчувствительных сайтов расположена на 20 т.п.н. выше β -глобинового кластера, ниже кластера имеется одиночный 3'-концевой гиперчувствительный сайт (рис. 4). Гиперчувствительность сайтов к ДНК-азе I является индикатором присутствия на ДНК разных белков, выполняющих регуляторную функцию [2,7,19]. Гиперчувствительные сайты регистрируются в промоторах, ориджинах, центромерах и в других функционально активных участках генома [5].

Роль 5'-концевых гиперчувствительных сайтов в регуляции действия глобиновых генов оказалась решающей. Первоначально в группе больных было установлено, что при наличии всех β -глобиновых генов у лиц, имеющих делеции на 20 п.н. выше β -глобинового кластера, экспрессия глобиновых генов не происходит [12]. Далее было продемонстрировано, что при искусственном внедрении в геном мыши гена β -глобина человека со всеми регуляторными последовательностями, но без 5'-концевых гиперчувствительных сайтов трансген не экспрессируется. Для экспрессии трансгена требуется наличие всех четырех 5'-концевых гиперчувствительных сайтов. В связи с этим вся группа 5'-концевых гиперчувствительных сайтов получила название «**участок контроля над локусом**» (*locus control region, LCR*).

Последовательность работы генов глобинового кластера строго лимитирована. Очевидная роль LCR в регуляции действия структурных генов, кодирующих во время эмбрионального периода пять разных глобинов, остается не конкретизированной. Действительно, определена последовательность нуклеотидов β -глобиновых генов, а также последовательность аминокислот в молекуле глобинов, но нет ответа на главный вопрос о молекулярных механизмах переключения экспрессии генов: кто же включает, а затем выключает экспрессию генов в глобиновых кластерах?

Активность генов контролируют белки, которые являются производными других генов. Взаимодействуют

не гены, а продукты их деятельности. Механизм включения предполагает этапы ремоделирования хроматина обеспечивающие доступ к регуляторным частям гена и последующую активацию промотора и энхансера, а механизм локального поддержания хроматина в неактивном состоянии реализуется через репрессию промотора или энхансера. Предполагается, что гиперчувствительные сайты 5'-конца ремоделируют хроматин и делают доступными факторы транскрипции к промоторной части глобиновых генов. Кто же регулирует включение и выключение экспрессии глобиновых генов – остается загадкой.

Инактивация X-хромосомы. Достоверно установлено, что в соматических клетках здоровых женщин одна X-хромосома инактивируется в начале эмбрионального развития [23]. Интактная X-хромосома (Xi) уравнивает экспрессию генов этой хромосомы у обоих полов. В норме существует равная вероятность того, что клетки инактивируют X-хромосому, полученную либо от матери, либо от отца. Однако процессу окончательной инактивации X-хромосомы в организме матери предшествует событие избирательной инактивации отцовской X-хромосомы. На самых ранних стадиях эмбрионального развития (включая стадию морулы) отцовская X-хромосома избирательно инактивируется во всех клетках [14]. На стадии бластоцисты перед имплантацией X-хромосома отца вновь активируется, и самка получает две генетически равноценные хромосомы. Показано, что дальнейший выбор инактивации отцовской или материнской X-хромосомы случаен. Поэтому постулируется правило равной вероятности инактивации отцовской или материнской X-хромосомы в норме у всех потомков.

Установлено, что инактивирование X-хромосомы осуществляется некодирующей РНК, которая повышено экспрессируется и находится в тесной ассоциации с неактивной X-хромосомой [18]. В полосе Xp13 картирован центр X-инактивации (XiC), который содержит ген *XiST*.

Ген специфической транскрипции инактивированной X-хромосомы оказался ключевым управляющим локусом X-инактивации. Ген *XiST* экспрессируется только на аллеле на неактивной X-хромосоме; в активной X-хромосоме он отключен и в мужских, и в женских клетках. X-инактивация не может происходить в отсутствие гена, поэтому **ген *XiST* признается генетическим центром регуляции X-инактивации.**

Инактивированная X-хромосома остается «молчащей» на протяжении всех последующих постмитотических состояний, т.е. демонстрирует постоянную форму неработающих (выключенных) генов, и поэтому послужила (естественной) моделью для многочисленных исследований генетических механизмов сайленсинга и структуры хроматина.

Итак, ген *XiST* в неактивной хромосоме остается включенным, синтезированная им РНК связывается с хромосомой и покрывает ее; образовавшийся комплекс *XiST*-РНК рекрутирует механизм химической модификации гистоновых белков. В процессе химической модификации гистонов была замечена закономерность, проявляющаяся падением уровня ацетилирования остатков лизина и последующего увеличения уровня их метилирования. Важно отметить, что Xi оказалась обогащенной метилированием H3K27 и убиквитинилированием гистона H2A по лизину 119 в отличие от центромерного хроматина аутосом. Вслед за метилированием гистонов по N-«хвостам» происходит метилирование ДНК. Повышается уровень негистонового белка HP1. Последовательная смена перечисленных модификаций гистонов и ДНК придают неактивной X-хромосоме в соматических клетках типичную структуру, которая видна в клеточном ядре в виде плотной ДНК, известную как тельце Барра или тельце полового хроматина, и являющуюся цитологическим проявлением неактивной X-хромосомы.

Авторы ранних светомикроскопических исследований подчеркивали, что тельце Барра (Xi) обладает свойствами гетерохроматина, отличительными качествами которого являются: транскрипционное «молчание», репликация в поздней S-фазе, конденсированный внешний облик. Поэтому после того, как были показаны последовательные этапы инактивации: Xist-РНК, модификация гистонов, метилирование гистонов, сочетание метилирования ДНК и присоединение негистоновых белков, возникло представление, что эти сочетания и взаимодействия приводят к формированию хроматина. Не вызывает сомнений, что гетерохроматизация Xi демонстрирует картину скоординированной и тщательно регулируемой последовательности событий. Однако по системе регуляции возникает естественный вопрос о существовании механизма причинно-следственной зависимости между последовательными событиями, приводящими к гетерохроматизации (инактивации) Xi. Мнение о том, что X-инактивация – конечный результат серии параллельных процессов [13], из которых лишь некоторые являются взаимозависимыми, требует уточнения, поскольку некоторые не относятся к этапу Xist-РНК, которая необходима и достаточна для включения последующих событий формирования гетерохроматина [17]. В то же время показано, что удаление целого ряда модифицированных гистонов (триметилирование H3 лизина 27 и убиквитинирования H2A) недостаточно для реактивации хромосомы Xi [25], при этом следует подчеркнуть, что Xist-РНК может установить X-инактивацию в эмбриональных клетках на очень ранней стадии (несколько бластомеров), но не в более позднее время [30]. Таким образом, ген *Hist* и его продукт (некодирующая РНК) обеспечивают X-инактивацию, которая сопровождается появлением модификаций, появление и функционирование которых находится под генетическим контролем. В этой связи показательным является состояние низкого и позднего метилирования цитозина на Xi и высокая степень метилирования островков CpG. Современное представление о влиянии роли метилирования на уровень экспрессии генов позволяет отойти от неопределенности: «степень метилирования генов» и увязать метилирование островков CpG, расположенных в промоторной зоне гена *Hist* с неактивным состоянием ДНК. В то же время необязательность метилирования для X-инактивации продемонстрирована в опытах [25,26,27] на мышах, у которых отсутствовали все три метилтрансферазы (Dnmt1, Dnmta, Dnmtb), а случайная X-инактивация осуществлялась нормальным образом.

Очень важно подчеркнуть, что не все гены в X-хромосоме подвержены инактивации [14]. Около 15% генов Xi избегают инактивации и экспрессируются как в активных, так и в неактивных X-хромосомах. Еще для 10% генов показана переменная инактивация, т.е. инактивация у одних женщин и отсутствие инактивации у других. Большинство генов, избежавших инактивации, расположены на Xp плече [8,9].

Особое место в общей системе представлений об инактивации X-хромосомы занимают сведения о том, что инактивация совпадает по времени с имплантацией бластоцисты. И еще очень важная деталь: образование полового хроматина происходит не во всех клетках зародыша, в частности, в ядрах ооцитов и ооцитах у трехмесячного зародыша человека состояние гетерохроматизации не выражено.

Таким образом, часть генома в процессе X-инактивации переводится в неактивное состояние. X-инактивация находится под генетическим контролем. Ген *Hist* является генетическим центром регуляции X-инактивации, но природа сигнала к X-инактивации остается пока неизвестной. Сравнительный анализ позволяет сделать предположение о том, что на роль источника сигнала может претендовать консервативная последовательность длиной 100-300 п.н. главного транскрипционного аппарата [6]. Показано позднее и

необязательное для инактивации X-хромосомы метилирование CpG.

Геномный импринтинг. Геномный импринтинг (ГИ) – нормальный процесс инактивации, который затрагивает не менее ста аллелей в хромосомах половых клеток млекопитающих у одного из родителей (рис. 5). Геномный импринтинг в норме обеспечивает экспрессию только одного аллеля из двух унаследованных. В большинстве описанных случаев импринтированность генов обусловлена специфическим метилированием участка ДНК на хромосомах отца или на хромосомах матери (рис. 6). Геномный импринтинг происходит при гаметогенезе до оплодотворения и инактивирует гомологичные аллели отца или матери. Как результат, различают отцовский и материнский паттерн метилирования, а метилирование аллелей в гаметах называют импринтированностью. При этом хромосома может нести только материнский или только отцовский паттерн метилирования; имеются группы импринтируемых генов, в которых может импринтироваться только отцовский или только материнский аллель. Феномен импринтинга считается классическим примером специфического метилирования ДНК в половых клетках, в которых с учетом половой принадлежности паттерн метилирования воспроизводится в каждой гамете. Однако интенсивное исследование молекулярных механизмов импринтинга высветило роль и участие некодирующих РНК и белков, способных связываться с неметилированной ДНК в регуляции геномного импринтинга [12,13].

Таким образом, импринтинг – нормальное, закономерное событие в процессе гаметогенеза у млекопитающих. Очевидно, что основным признаком импринтированных генов является экспрессия в тканях только одного аллеля: либо материнского, либо отцовского. Терминологически различают: а) материнский экспрессируемый импринтируемый ген и б) отцовский экспрессируемый импринтированный ген.

В процессе гаметогенеза импринтинг может нарушаться. Нарушение импринтинга в результате генетических поломок (делеции, однородительские дисомии, мутации центра импринтинга и др.) блокирует экспрессию в соответствующих участках хромосом в гаметах отца или матери. Все варианты генетических поломок приводят к одному результату: исчезает экспрессия одного из необходимых для нормального развития аллелей.

Иллюстрацией роли геномного импринтинга в определении менделевского наследования (нарушение правила направления скрещивания) могут служить хорошо изученные синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана. Гены, мутации в которых проявляются названными синдромами расположены в длинном плече 15 хромосомы (15q11-q13). В норме регион 15q11-q13 содержит участок Прадера-Вилли (ПВ) и Ангельмана (Аа), которые по-разному экспрессируются у отца и у матери (рис. 6).

Синдром Прадера-Вилли – заболевание, возникающее как следствие отсутствия экспрессии генов в хромосоме 15q11-q13 отцовского происхождения. Утрата отцовских генов у 70% пациентов происходит путем делетирования участка 15q11-q13 (рис. 7), у 25% – через однородительскую материнскую дисомию, а около 5% пациентов имеют мутацию в пределах центра импринтинга. Частота синдрома ПВ варьирует в пределах 1/10 000-1/250 000 в разных популяциях.

Фенотипически при синдроме ПВ регистрируют состояние младенческой гипотонии, задержку развития и роста как следствие плохого питания в течение первого года жизни. Однако в период между первым и шестым годами развивается гиперфагия. Чрезмерный беспорядочный аппетит и низкий метаболизм приводят к ожирению, которые являются главными причинами смерти. В строении тела имеются отличительные черты: низкий рост, V-образная (перевернутая) верхняя губа, гипопигментация волос, глаз и кожи, небольшие кисти рук и стопы, гипогонадизм. Типичны разные формы умствен-

ной отсталости, а также замкнутость, беспокойство и несчастливое состояние.

Синдром Ангельмана – заболевание, возникающее как следствие отсутствия экспрессии генов в хромосоме 15g11-g13 материнского происхождения. Утрата материнских генов у 70% пациентов происходит путем делеции 15g11-g13 материнского происхождения, и такие особи имеют генетическую информацию в регионе 15g11-g13, происходящую только от отца (рис. 7).

Фенотипически при синдроме Аа регистрируется малый рост, скачущая, пританцовывающая походка, широко расставленные руки. Необычное лицо с широким ртом и выдающейся нижней челюстью. Больные Аа страдают задержкой развития, отсутствием или минимальными речевыми навыками, атаксией, судорогами и эпилептическими припадками. Подвержены приступам необъяснимого смеха и имеют счастливое настроение.

Эти синдромы демонстрируют, что отсутствие генетического материала в одном регионе (15g11-g13) определяет выраженные фенотипические различия в зависимости от родительского происхождения.

Установлено, что гены, мутации в которых ответственные за проявление симптомов ПВ и Аа, расположены в регионе 15g11-g13; однако какой конкретный ген затрагивается мутацией установлено только для Аа. Показано, что первопричиной Аа является ген UBE3A [20,21,24,30]. После материнской делеции в 15g11-g13 прекращается экспрессия UBE3A в клетках Пуркинью. Конкретный ген для ПВ не установлен.

Гены геномного импринтинга. Окончательное доказательство существования геномного импринтинга у млекопитающих было получено после идентификации генов, демонстрирующих специфическую родительскую экспрессию. В 1991 году открыты и описаны три импринтируемых гена мыши [10,11,15,16,17]:

- Ген *Igf2r* (Insulin-like growth factor type 2 receptor) – матерински экспрессируемый импринтируемый ген, рецептора ростового фактора. Месторасположение в 6 хромосоме человека и в 17 хромосоме мыши;

- Ген *Igf2* (Insulin-like growth factor type 2) – отцовски экспрессируемый импринтируемый ген, функционирующий как инсулиноподобный фактор роста IGF-II. Месторасположение – 11 хромосома человека, 7 хромосома мыши;

- Ген *H19* – матерински экспрессируемый импринтируемый ген, являющийся геном некодирующей РНК (nc РНК).

Сегодня картировано около 100 импринтируемых генов в хромосомах мыши и человека. Оказалось, что большинство из них собраны в кластеры [29]. Число генов в кластерах колеблется от трех до десяти генов. Описано одиннадцать кластеров импринтированных генов мыши распределенных на 8 хромосомах. Примечательно, что одиночные импринтируемые гены были зарегистрированы только на трех хромосомах [16].

Таким образом большинство импринтированных генов собраны в **кластеры**.

Возникает естественное предположение о наличии единого центра регуляции кластерных генов импринтинга, аналогичного подобному у глобиновых генов (LCR) тоже имеющих кластерную организацию. Подробное изучение шести кластерных генов человека и мыши (*Igf2r*, *Igf2*, *Keng1*, *Gnas*, *Dik1* и *Pus*) показало наличие нуклеотидной последовательности ДНК, метилированной на одной хромосоме у всех шести кластеров [16]. Такие метилированные последовательности обозначены как гаметические DMR (Differentially DNA – Methylated Region). Гаметические DMR устанавливаются в одной гамете и сохраняются в диплоидных клетках только на одной родительской хромосоме. В четырех кластерах (*Igf2r*, *Keng1*, *Gnas*, *FWS*) гаметическая DMR устанавливается в оогенезе, а в двух кластерах приобретает в сперматогенезе, что и позволяет различать материнский и отцовский типы метилирования. При

исследовании кластера *Igf2r* установлено [28], что делеция гаметического DMR, расположенного «выше» гена *H19*, но «ниже» гена *Igf2r* приводит к утрате импринтинга независимо от родительского происхождения. Эти результаты позволили отнести DMR *Igf2r* к элементу контроля импринтингом (*imprint control element, ICE*). Просматривается некая аналогия с действием LCR глобиновых кластеров. Однако реальность оказалась более сложной.

Дело в том, что заметной отличительной особенностью кластерных генов импринтинга является наличие у большинства из них некодирующих РНК (nc РНК), которые по разному реагируют на состояние метилирования ДНК. В частности в кластерах *Igf2r*, *Igf2*, *Keng1* и *Dik1* хромосома, несущая метилированный DMR, экспрессирует множество мРНК, но не экспрессирует nc РНК, а хромосома с неметилированным DMR экспрессирует nc РНК, но репрессирует мРНК (рис. 8).

Кроме особых взаимоотношений в системе «метилирование – nc РНК», установлено участие белка CTCF способного связываться с неметилированной ДНК, в регуляции импринтинга. В частности белок CTCF на материнской аллели связывается с ICE и блокирует доступ *Igf2* к энхансеру, который является общим с *H19*. Блокада ICE представляет *H19* исключительный доступ к энхансеру. На отцовском аллеле ICE метилируется в мужской зародышевой линии и предотвращает связывание белка CTCF с ICE, но не препятствует действию энхансера, который активирует экспрессию *Igf2* и *Ius2* (рис. 8).

Таким образом, в регуляции геномного импринтинга как общебиологического события в онтогенезе млекопитающих используются разнообразные варианты взаимодействующих молекулярных сигналов, которые в одной хромосоме используют механизм инактивации путем блокады ДНК белком (ICE+белок), а в гомологичной хромосоме метилирование ДНК определяет доступ энхансера к экспрессии генов.

Заключение. Количество ДНК в клетках млекопитающих организмов (от зиготы до конечных этапов клеточной дифференцировки) **остается постоянным**. Строгое удвоение ДНК сопровождает митоз и обеспечивает постоянство количества ДНК в соматических клетках.

Последовательность нуклеотидов во всех клеточных хромосомах так же не меняется и **остается постоянной**. В основе клеточной специализации (дифференцировки) лежит не потеря или приобретение генов, а изменение **активности генов**. Активность генов регулируется. Все молекулярно-генетические события реализуются специфической последовательностью белковых синтезов. В клетке нет ни одного белка, который бы не был продуктом ДНК. Взаимодействуют не гены, а продукты их деятельности. Белки не изменяют последовательности ДНК, но изменяют активность генов.

Клеточный геном организован по принципу «все обо всем». В каждой клетке потенциально имеется полная программа, которая может обеспечить морфологические и функциональные особенности любой из 200 известных нам типов клеток. Но в каждом конкретном случае используется та часть программы, которая обеспечивает тканевую специфичность или клеток эпителия, или клеток печени и т.п. Геном в своем функционировании предпочитает принцип – **«исключить ненужную часть»**, принципу – **«создать заново новую программу в каждом из 200 случаев»**.

Особенностями структурной организации генома является его нуклеосомная организация, в которой геном и протеом составляют единый комплекс. Структурная организация хроматина определяет состояние активности генов и исключает их бесконтрольную регуляцию. Гены в состоянии стандартной нуклеосомной организации не экспрессируют. Нуклеосома препятствует бесконтрольной экспрессии. Выключенное, но способное к экспрессии состояние генома превра-

щает процесс регуляции в одну операцию – включение! В составе клеточного генома различимы гены, которые могут быть активированы, и гены выключенные, выключенные гены маркированы метилированием цитозина, или состоянием гетерохроматизации. Обе группы генов организованы в нуклеосомы.

ДНК в состоянии нуклеосомной организации недоступна для факторов транскрипции и РНК-полимеразы. Процесс смещения гистонов, открывающий доступ к ДНК, получил название «ремоделирование хроматина». Ремоделирование хроматина и узнавание промоторов транскрипции производится единым белковым комплексом. Комплексы ремоделирования хроматина не содержат элементов, специфичных к конкретным последовательностям ДНК, они взаимодействуют либо с белками-активаторами, либо с белками-репрессорами транскрипции. Многие коактиваторы обладают гистонацетилазной активностью, направленной на временное ацетилирование «хвостов» гистонов.

Протеом в соматических клетках представлен громадным количеством белков, среди которых выделяется группа белков, способных к ковалентным модификациям [1]. Модификации придают белкам новые физико-химические свойства, и модификации обратимы. Эти качества обеспечивают белкам роль посредников в системах регуляции активного или репрессивного состояний генома. Особое место в системе активации и репрессии генома играют модификации «хвостов» белков гистоновых октамеров (ацетилирование, метилирование, убиквитилирование и др.). Важность модификаций подтверждена в опытах, где показано, в частности, что при потере ацетилированных «хвостов» гистонов H3 и H4 клетки теряют жизнеспособность. Модифицированные белки – постоянные участники процессов репликации, транскрипции и гетерохроматизации. Способность гистоновых белков к различным модификациям (ацетилирование, метилирование, убиквитилирование и др.) увеличивает функциональные возможности постоянного числа «хвостов» гистонов, поскольку модификации на короткое время изменяют их химическую индивидуальность, а модифицированные аминокислоты «хвостов», в свою очередь, взаимодействуют со специфическими для данной модификации белками. Ацетилирование, метилирование и убиквитилирование гистонов может сопровождать либо процессы активации, либо процессы репрессии. Практически все ковалентные модификации временны и обратимы. Одни и те же модификации демонстрируют временное участие в одном из двух вариантов действия генов (активном-неактивном) как обязательные элементы разных по назначению процессов регуляции. Поэтому поиски выразительных вариантов модифицированных белков, которые маркируют этапы регуляции действия генов, должны вестись с учетом участия этих маркеров либо в процессах активации, либо в процессах репрессии.

Малоперспективным следует считать оценку роли только одной формы модификаций как маркера активации или репрессии, оценка сочетанного и последовательного участия двух-трех форм модификаций является более перспективной. В частности установлено, что метилирование гистонов и метилирование ДНК взаимосвязаны и взаимодействуют по типу положительной обратной связи. При этом Ac⁹Lys гистона H3 подвергается деацетилированию, становится субстратом для метилирования, переводится в состояние Me⁹Lys и обеспечивает ДНК-метилазе сайт для связывания с CpG [7]. Возникает претензия на роль фрагмента гистонного кода.

Инактивация Xi то же демонстрирует картину скоординированной и регулируемой последовательности событий, приводящих к гетерохроматизации: Xiist-РНК, падение ацетилирования лизина, последующее необычное метилирование H3K27 и убикватинилирование гистона H2A по ¹⁹L, метилирование ДНК и повышение

уровня негистонного белка HP1. Однако в цепи событий X-гетерохроматизации наблюдаются различия по сравнению с гетерохроматизацией центрального хроматина аутосом.

Наличие у человека единственной формы модификации ДНК, путем метилирования цитозина, делает более перспективной использование метилирования ДНК, как выразительного маркера в системе регуляции. В частности присутствие неметилированных островков CpG в промоторах и 5'-концевых доменах потенциально активных генов соматических клеток, позволили определить тканеспецифические маркеры метилирования ДНК и разработать метод их детекции в плазме крови. Вызывает восхищение, то изящество с каким были использованы особенности тканеспецифического метилирования ДНК, группой авторов из 31 сотрудника [22], для определения органной локализации патологического процесса.

Метилирование цитозина в ДНК связано с активным или репрессивным состоянием части генома. Тотальное метилирование или неметилирование островков CpG определяют репрессированные или способные к экспрессии состояния хроматина. Однако модель инсулятора *Jgf2*-кластера демонстрирует более тонкое участие метилирования ДНК в процессах регуляции. Метилированный JSE, метилируя промотор пс РНК H19, препятствует образованию инсулятора, но при этом гены *Jgf2* и *Jns2* экспрессируются. Необходимое разнообразие вариантов регуляции достигается присутствием белков, которые могут взаимодействовать не только с ДНК, но и с метилированной ДНК. Две одинаковые последовательности ДНК могут быть связаны с белками или быть метилированными, производя разный эффект (рис. 7).

Репрессия части генома на разных этапах онтогенеза и на разных уровнях геномной организации – закономерные события. На рис. 1 представлено примерное количество генов, которые участвуют в функционировании разных типов клеток человека. В каждом случае этих генов значительно меньше 25 000 генов, постоянно воспроизводимых во всех соматических клетках. Репрессивное состояние части генома достигается разными способами. Однако все нефункционирующие части генома (псевдогены, гетерохроматин инактивированной X-хромосомы, центральный хроматин, импринтированные аллели) сохраняют способность к репликации и воспроизводятся в дочерних клетках.

А что может делать ДНК? Ответ давно известен: реплицировать саму себя и транскрибировать большое количество разных белков. Поскольку в основе репликации ДНК лежит многочисленная транскрипционная синтез, то единственной функцией ДНК следует признать способность транскрибировать и транслировать, т.е. производить специфические белки: ДНК→РНК→Белок. Очевидно, что ферментативная природа модификаций, осуществляемая белками-ферментами, оставляет за ДНК функцию всех вариантов ацетилирования, метилирования, фосфорилирования и т.п., а постоянное участие модифицированных белков в процессах репликации, гетерохроматизации, инактивации X-хромосомы, импринтирования аллелей демонстрируют обязательное участие транскрипционной системы ДНК в постоянном взаимодействии генома и протеома. Никакого эпигенома и никакой эпигенетики, только протеом и геном в состоянии классического генетического взаимодействия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования

и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена, автор не получал гонорар за исследо-

вание.

Работа поступила в редакцию: 14.08.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Пер. с англ. – Т. I. – М.: Мир, 1994. – 504 с.
2. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Пер. с англ. – Т. II. – М.: Мир, 1994. – 539 с.
3. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Пер. с англ. – Т. III. – М.: Мир, 1994. – 504 с.
4. Жимулев И.Ф. Общая молекулярная генетика. – Новосибирск: Сибирское университетское изд-во, 2003. – 478 с.
5. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. – М.: Высшая школа, 1989. – 592 с.
6. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. – М.: Изд-во МГУ, 2002. – 264 с.
7. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. – 896 с.
8. Майборода А.А. Дифференцировка пола: норма и патология // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 140. №1. – С.88-91.
9. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.В. Медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
10. Barlow D.P., et al. The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the T-me locus // Nature. – 1991. – Vol. 349. – P.84-87.
11. Barlow D.P., Bartolomei M.S. Геномный импринтинг у млекопитающих. – М.: Техносфера, 2013. – С.348-367.
12. Bartolomei M.S., et al. Parental imprinting of the mouse H19 gene // Nature. – 1991. – Vol. 351. – P.153-155.
13. Bell A.C., Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene // Nature. – 2000. – Vol. 405. – P.482-485.
14. Brockdorff N., Turner B. Компенсация дозы у млекопитающих. Л. Эпигенетика. – М.: Техносфера, 2013. – С.312-332.
15. Carred L., Willard H.F. X inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P.400-404.
16. De Chirara, et al. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene // Cell. – 1991. – Vol. 64. – P.849-859.
17. Ferguson-Smith A.C., et al. Embryological and molecular investigations of parental imprinting on mouse chromosome 7 //

- Nature. – 1991. – Vol. 351. – P.667-670.
18. Heard E., Mongelard E., Arnauld D., et al. Human XIST yeast artificial chromosome transgenes show partial X inactivation center function in mouse embryonic stem cells // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 96. – P.6841-6846.
19. Gross D.S., Garrard W.T. Nuclease hypersensitive sites in chromatin // Ann. Rev. Biochem. – 1988. – Vol. 57. – P.159-197.
20. Jiang Y.H., et al. Mutation of the Angelman ubiquitin ligase in mice causes increased cytoplasmic p. 53 and deficit is of contextual learning and long-term potentiation (see comments) // Neuron. – 1998. – Vol. 21. – P.799-811.
21. Kishino T., et al. ИБЕ3А/Е-6-AP mutations cause Angelman syndrome // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 15. – P.70-73.
22. Lehmann-Werman R., et al. Identification of tissue-specific cell death using methylation patters of circulating DNA // Proceedings of the National Academy of sciences USA. – 2016. – Vol. 113. №13. – P.E1826-E1834.
23. Lyon M.F. X-chromosome inactivation: a report hypotheses // Cytogenet. Cell. Genet. – 1998. – Vol. 80. – P.133-137.
24. Matsuura T., et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 15. – P.74-77.
25. Plath K., Talbot D., Harrier K.M., et al. Developmentally regulated alterations in Polycomb repressive complex L proteins on the inactive X-chromosome // J. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 167. – P.1025-1035.
26. Sado T., Okuno M., Li E., Sasaki H. De novo DNA methylation is dispensable for the initiation and propagation of X chromosome inactivation // Development 2004. – Vol. 131. – P.975-982.
27. Sado T., Fenner M.H., Tan S.S., et al. X-inactivation in the mouse embryo deficient for Dnmt1: Distinct effect of hypomethylation on imprinted and random X inactivation // Dev. Biol. – 2000. – Vol. 225. – P.294-303.
28. Thorvaldsen J.L., et al. Deletion of the H19 differentially methylated domain results in loss of imprinted expression of H19 and Igf2 // Genes. Dev. – 1998. – Vol. 12. – P.3693-3702.
29. Verona R.E., et al. Genomic imprinting: Intricacies of epigenetic regulation in clusters // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 2003. – Vol. 19. – P.237-259.
30. Wutz A., Jaenisch R. A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation // Mol. Cell. – 2000. – Vol. 5. – P.695-705.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. – Trans. with English. – Vol. I. – Moscow: Mir, 1994. – 504 p. (in Russian)
2. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. – Trans. with English. – Vol. II. – Moscow: Mir, 1994. – 539 p. (in Russian)
3. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. – Trans. with English. – Vol. III. – Moscow: Mir, 1994. – 504 p. (in Russian)
4. Zhimulev I.F. General molecular genetics. – Novosibirsk: Sibirskoye universitetskoye izd-vo, 2003. – 478 p. (in Russian)
5. Inge-Vechtomov S.G. Genetics with the basics of breeding. – Moscow: Vysshaya shkola, 1989. – 592 p. (in Russian)
6. Korochkin L.I. Biology of individual development. – Moscow: Izd-vo MGU, 2002. – 264 p. (in Russian)
7. Lewin B. Genes. – Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy, 2012. – 896 p. (in Russian)
8. Mayboroda A.A. Differentiation of sex: norma and pathology // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2016. – Vol. 140. №1. – P.88-91. (in Russian)
9. Newsbaum R., McRains R.R., Willard H.V. Medical genetics. – Trans. with English. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 624 p. (in Russian)
10. Barlow D.P., et al. The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the T-me locus // Nature. – 1991. – Vol. 349. – P.84-87.

11. Barlow D.P., Bartolomei M.S. Genomic imprinting in mammals. – Moscow: Technosphere, 2013. – P.348-367. (in Russian)
12. Bartolomei M.S., et al. Parental imprinting of the mouse H19 gene // Nature. – 1991. – Vol. 351. – P.153-155.
13. Bell A.C., Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene // Nature. – 2000. – Vol. 405. – P.482-485.
14. Brockdorff N., Turner B. Compensation of the dose in mammals. Epigenetics. – Moscow: Technosphere, 2013. – P. 312-332. (in Russian)
15. Carred L., Willard H.F. X inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. – 2005. – Vol. 434. – P.400-404.
16. De Chirara, et al. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene // Cell. – 1991. – Vol. 64. – P.849-859.
17. Ferguson-Smith A.C., et al. Embryological and molecular investigations of parental imprinting on mouse chromosome 7 // Nature. – 1991. – Vol. 351. – P.667-670.
18. Heard E., Mongelard E., Arnauld D., et al. Human XIST yeast artificial chromosome transgenes show partial X inactivation center function in mouse embryonic stem cells // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 96. – P.6841-6846.
19. Gross D.S., Garrard W.T. Nuclease hypersensitive sites in chromatin // Ann. Rev. Biochem. – 1988. – Vol. 57. – P.159-197.
20. Jiang Y.H., et al. Mutation of the Angelman ubiquitin

ligase in mice causes increased cytoplasmic p. 53 and deficit is of contextual learning and long-term potentiation (see comments) // *Neuron*. – 1998. – Vol. 21. – P.799-811.

21. *Kishino T., et al.* IBE3A/E-6-AP mutations cause Angelman syndrome // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 15. – P.70-73.

22. *Lehmann-Werman R., et al.* Identification of tissue-specific cell death using methylation patters of circulating DNA // *Proceedings of the National Academy of sciences USA*. – 2016. – Vol. 113. №13. – P.E1826-E1834.

23. *Lyon M.F.* X-chromosome inactivation: a report hipoteses // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1998. – Vol. 80. – P.133-137.

24. *Matsuura T., et al.* De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin –protein ligase gene (*UBE3A*) in Angelman syndrome // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 15. – P.74-77.

25. *Plath K., Talbot D., Harrier K.M., et al.* Developmentally regulated alterations in Polycomb repressive complex L proteins on the inactive X-chromosome // *J. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 167.

– P.1025-1035.

26. *Sado T., Okuno M., Li E., Sasaki H.* De novo DNA methylation is dispensable for the initiation and propagation of X chromosome inactivation // *Development* 2004. – Vol. 131. – P.975-982.

27. *Sado T., Fenner M.H., Tan S.S., et al.* X-inactivation in the mouse embryo deficient for Dnmt1: Distinct effect of hypomethylation on imprinted and random X inactivation // *Dev. Biol.* – 2000. – Vol. 225. – P.294-303.

28. *Thorvaldsen J.L., et al.* Deletion of the H19 differentially methylated domain results in loss of imprinted expression of H19 and *Jgf2* // *Cenes. Dev.* – 1998. – Vol. 12. – P.3693-3702.

29. *Verona R.E., et al.* Genomic imprinting: Intricacies of epigenetic regulation in clusters // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2003. – Vol. 19. – P.237-259.

30. *Wutz A., Jaenisch R.* A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation // *Mol. Cell.* – 2000. – Vol. 5. – P.695-705.

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – заведующий кафедрой медицинской биологии, профессор, д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Information About the Author:

Mayboroda Askold A. – Head of the Department of Medical Biology, Professor, Doctor of Biological Sciences, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ФЕДОРЧЕНКО Ю.Л., МАРТЫНЮК М.В. – 2017
УДК 616-08-039.73: 616-379: 616.33-002

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Юрий Леонидович Федорченко¹, Марина Владимировна Мартынюк^{1,2}

(¹Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, ректор – д.м.н., проф. К.В. Жмеренецкий, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. С.Л. Жарский; ²Городская поликлиника №16, г. Хабаровск, гл. врач – А.Н. Глютов)

Резюме. Цель исследования состояла в изучении эффективности различных современных схем антихеликобактерной терапии, а так же влияния их на синдром избыточного бактериального роста (СИБР) у больных с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ХГДЗ) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Для этого в открытое, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 138 больных с ХГДЗ и СД2, средний возраст составил 54,4±5,2 лет. Методы: для постановки диагноза ХГДЗ и диагностики инфекции *Helicobacter pylori* использовали гастродуоденоскопию с биопсией, уреазный, бактериоскопический метод, а так же определение антигенов возбудителя в кале. Для диагностики СИБР проводили водородный дыхательный тест с лактулозой. Больные были разделены на 4 группы в зависимости от вида антихеликобактерной терапии. Результаты. Наименьшую эффективность показала классическая 10-дневная тройная терапия (ТР) – 68,7%. Оптимизация ТР схемы с заменой омепразола на рабепразол и с удлинением лечения до 14 дней позволила достичь 80,6% эрадикации. Добавление препаратов висмута и пробиотика к оптимизированной ТР схеме повысило ее эффективность до 94,1 %, а назначение метронидазола и пробиотика в оптимизированной ТР схеме (усиленная сочетанная терапия) – до 97,2%. Назначение всех 4-х схем антихеликобактерной терапии позволило уменьшить число больных ХГДЗ и СД2, которые исходно страдали СИБР в тонком кишечнике. Но наилучшие результаты в этом направлении, статистически значимые по отношению исходного состояния, показали усиленная оптимизированная ТР и усиленная сочетанная схема терапии: с эффективностью лечения СИБР 60% и 78,3%, соответственно. Установленное в исследовании влияние антихеликобактерного лечения на СИБР в тонком кишечнике у больных ХГДЗ и СД2 позволяет определить еще одно показание для эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: хронические гастродуоденальные заболевания; сахарный диабет 2 типа; *Helicobacter pylori*; эрадикационная терапия; синдром избыточного бактериального роста.

NEW ASPECTS OF ERADICATIVE ANTI-*HELICOBACTER PYLORI* IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENAL DISORDERS

Yu.L. Fedorchenko¹, M.V. Martynuk^{1,2}

(¹Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; ²Khabarovsk Municipal Polyclinic No 16, Russia)

Summary. Goal of the study was to analyze the effectiveness of different regimens of anti-*Helicobacter pylori* (HP) therapy and their influence on the small intestinal overgrowth syndrome (SIBOS) in type 2 diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders. For this purpose an open comparative randomized study was performed in 138 type 2 diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders, aged 54,4±5,2 on average. Methods: Gastro-duodenal pathology was confirmed by gastroduodenoscopy, the HP contamination – by use of the urease method or finding bacterial antigen in excrements. The SIBOS was recognized by a respiratory hydrogen method with lactulose. Depending on the type of anti-HP regimen all the patients were divided into 4 groups. Results. The classic 10-days triple therapy showed the lowest HP eradication effectiveness – 68.7% of eradication cases. Optimization of this therapy by use of Rabeprazol instead of Omeprazol was found to be more effective with 80.6% of HP eradication. Addition of both Bismuth and probiotic resulted in increased eradication up to 94,1%, while the optimized triple regimen with Metronidazol + probiotic (intensified combined therapy) proved to be the most effective in HP eradication. The all 4 regimens of anti-HP therapy resulted in decreased number of SIBOS cases, but the best results in comparison with the initial data were obtained in the groups on the triple optimized and intensive combined therapy – up to 60 and 78,3% correspondingly. The positive influence of anti-HP therapy on SIBOS seen in the study allows the authors to propose one more indication for anti-HP therapy.

Key words: chronic gastroduodenal disorders; type 2 diabetes mellitus; *Helicobacter pylori*; eradication therapy; small intestinal overgrowth syndrome

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в настоящее время считается одним из основных факторов, приводящих к развитию хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [9]. Клиническая значимость данной инфекции состоит в определении ее ведущей роли в формировании язвенной болезни, хронического гастрита, MALT-лимфомы, рака желудка [5]. Результаты эпидемиологических исследований в Российской Федерации свидетельствуют о высокой частоте инфицирования хеликобактериозом. В разных регионах России, инфекция *H. pylori* обнаруживается у 65-92% взрослого населения [4]. И пока, в отличие от ряда западных популяций мира, тренд к снижению распространенности *H. pylori* в нашей стране

не прослеживается.

Больные сахарным диабетом 2 типа (СД2), согласно ряду публикаций, относятся к группе риска по инфицированию хеликобактериозом [3,12]. Это связывают с нарушением моторно-эвакуаторной, секреторной функции гастродуоденальной зоны, депрессией иммунитета, частой неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена. Исследования степени инфицирования *H. pylori* больных СД2 в отечественной и зарубежной литературе встречаются исключительно редко. В некоторых из них доказана высокая встречаемость данной инфекции у этих больных, особенно страдающих хронической гастродуоденальной патологией: от 70 до 90% [6,11].

Основным постулатом лечения патологии, ассо-

цированной с инфекцией *H. pylori*, является принцип эрадикации возбудителя. В соответствии с международным консенсусом Маастрихт V (2015), Киотским консенсусом (2015), рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых (2012), регламентированы стандарты антихеликобактерной терапии [4,15]. Однако, как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования, за последнее десятилетие эффективность классических схем первой и второй линии эрадикации упала. Это связано с рядом проблем, главные из которых: рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину; побочные действия ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов [10]. Для повышения эффективности антихеликобактерной терапии Международные и Российские сообщества врачей-гастроэнтерологов предлагают различные пути модификации классических схем лечения инфекции *H. pylori*. В частности, рекомендуется удлинение сроков эрадикационной терапии до 14 дней, включение в схемы лечения препаратов висмута и пробиотиков [4,15].

Для больных СД2 с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ХГДЗ) вопрос об эрадикации *H. pylori* остается актуальным. Работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД2 немного, результаты их противоречивы. В одном из таких исследований авторы отмечали, что у больных СД2 в сочетании с хроническим гастритом и язвенной болезнью степень эрадикации *H. pylori* при применении классической тройной 7-и или 10-и дневной терапии составила лишь 50-60% [14].

В последние годы особое внимание гастроэнтерологов обращено к синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонком кишечнике, под которым понимают патологическое состояние, обусловленное избыточным заселением тонкого кишечника (более 10^5 КОЕ на 1 мл аспирата), преимущественно фекальной микрофлорой. Такое отношение к этому синдрому связано с тем, что частота выявления СИБР при различных заболеваниях: хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, колеблется от 50 до 97% [2]. При СД2 так же часто нарушается состав микробиоты кишечника, дисбиотические изменения определялись, по данным различных авторов, в 30-80% случаев [8]. Что касается СИБР, то сведения по больным СД2 очень ограничены. Отмечалось, что развитие СИБР у больных СД2 имело место в 65% случаев при декомпенсированном по уровню глюкозы течении заболевания [8].

В литературе мало данных о том, как влияет антихеликобактерная терапия на микробиоту кишечника. Существуют единичные работы, где определена частота нежелательных явлений, в том числе со стороны кишечника, при назначении различных схем эрадикационной терапии [1]. Мы не встретили исследований по влиянию современных модифицированных схем антихеликобактерной терапии на СИБР в тонком кишечнике у больных с ХГДЗ и СД2.

Целью нашего исследования было изучение эффективности различных современных схем антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2, а так же оценка влияния данных схем на СИБР в тонком кишечнике у этих больных.

Материалы и методы

В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование, по принципу случайно выборки, были включены 138 больных, страдающих различными ХГДЗ и инфицированные *H. pylori*. У всех больных имел место СД2, который в момент обследования был в стадии компенсации или субкомпенсации. От больных было получено письменное согласие на обследование и лечение, согласно приказу № 173/1 от 25 июля 2012 г. «Об информированном добровольном согласии на медицинскую

помощь». ХГДЗ были диагностированы согласно имеющимся стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), взятия биопсии слизистой желудка и 12-п кишки с гистологическим исследованием. Инфицированность *H. pylori* определяли уреазным тестом и бактериоскопическим методом (в биоптатах минимум из двух мест – тела и антрума желудка), и методом ИФА с моноклональными антителами для выявления антигенов возбудителя в кале. Причем последний метод был обязателен для контроля за эрадикацией, который осуществляли через 1 месяц после окончания лечения.

Исходя из задач нашего исследования, были отобраны больные со следующей гастроэнтерологической патологией: хронический неэрозивный гастрит/гастродуоденит (ХНЭГД), хронический эрозивный гастрит/гастродуоденит (ХЭГД), язвенная болезнь (ЯБ). Данные заболевания были в фазе обострения.

Из обследования были исключены лица, страдающие тяжелыми заболеваниями сердца, лёгких, печени, поджелудочной железы, кишечника, почек, декомпенсированные по СД2, с тяжелыми осложнениями диабета, принимавшие в ближайшие 6 месяце антибиотики по любой причине.

Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от схемы антихеликобактерной терапии: в 1-ю группу вошли больные, получавшие классическую тройную (ТР) 10-и дневную терапию (омепразол 40 мг в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, амоксициллин 2 г в сутки). 2-ю группу составили больные, принимавшие оптимизированную ТР терапию (ОТР). Данная оптимизация мотивирована рекомендациями Маастрихта V и Экспертным советом Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) [4,15]. Рецепт этой схемы был следующим: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, амоксициллин 2 г в сутки. Продолжительность лечения – 14 дней. В 3-ю группу вошли больные, которым назначалась усиленная ОТР схема терапии (УОТР). Она представляла собой добавление на весь срок антихеликобактерного лечения к ОТР схеме препарата висмута трикалия дицитрата, 240 мг 2 раза в сутки и пробиотического препарата из бактерий *Saccharomyces boulardii* – 500 мг 2 раза в сутки. В 4-ю группу вошли больные, которым назначалась, рекомендованная так же Маастрихтом V и Экспертами РГА в качестве первой линии лечения, квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия (СТ). По примеру УОТР схемы, мы усилили СТ пробиотиком из бактерий *Saccharomyces boulardii*, и получили усиленную СТ (УСТ). Рецепт УСТ: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, амоксициллин 2 г в сутки, метронидазол 1500 мг в сутки, *Saccharomyces boulardii* 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения 14 дней.

Помимо схем антихеликобактерной терапии наши больные получали антациды и спазмолитики, а после курса эрадикации, еще в течение 1 месяца, назначали ингибитор протонной помпы, который входил в схему антихеликобактерного лечения.

Для корректного сравнения результатов лечения больных ХГДЗ и СД2, нами проведена рандомизация всех 4-х групп обследованных. Учитывались социально-демографические, клинические и другие параметры. Установлено (табл. 1), что больные 4-х групп наблюдения статистически значимо не различались между собой по таким показателям, как средний возраст, распределение по полу, ИМТ, частоте ХГДЗ, среднему стажу этих заболеваний, частоте сопутствующей гастроэнтерологической патологии, стажу СД2, особенностям течения самого СД2. Таким образом, данные группы были рандомизированы в соответствии с задачами исследования, и основным различием между ними было лечение разными схемами антихеликобактерной терапии.

Необходимо было определить клинико-эндоскопическую и лабораторную эффективность эрадикационных схем. Для оценки клинической эффек-

тивности использовали методику оценки гастроэнтерологических жалоб по системе GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [7]. Суть методики заключалась в опросе больных по 5 шкалам: DS – диарейный синдром, IS – диспептический, CS – констипационный, AP – абдоминальных болей, RS – рефлюксный. За каждый синдром можно получить максимум от 14 до 28 баллов в зависимости от частоты симптомов. Для общей оценки жалоб баллы разных шкал суммировались. Эндоскопическая эффективность определялась исчезновением эндоскопических и гистологических признаков обострения заболевания по данным ЭГДС через 1 месяц после окончания антихеликобактерного лечения. Лабораторной эффективностью эрадикационных схем считались отрицательные результаты ИФА на антигены *H. pylori* в кале через 1 месяц после завершения терапии.

Изучение СИБР в тонком кишечнике осуществляли по результатам водородного дыхательного теста с лактулозой, который проводили исходно и через 1 месяц после окончания антихеликобактерного лечения. Водородный тест признан наиболее информативным для оценки наличия СИБР в кишечнике [9]. Клиническая оценка наличия СИБР у больных осуществлялась с учетом жалоб, характерных для этого синдрома: абдоминальная боль/дискомфорт (в мезогастрии), метеоризм, урчание, диарея, неустойчивый стул (чередование запоров с послаблением), стеаторея, похудание (за последние 6 месяцев) [8]. Выраженность жалоб определялась по системе визуально-аналоговой шкалы, с подсчетом баллов от 1 (минимально) до 10 (максимально). Баллы в группах суммировались для определения средней величины и ее ошибки.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistic 10», «Excel 2014». Абсолютные величины сравнивали с расчетом средних значений, ошибки средних, с использованием критерия Стьюдента. Для относительных величин применяли точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проводили сравнение клинических и эндоскопических результатов лечения разными вариантами антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2. Оказалось (табл. 2), что все используемые в работе схемы лечения приводили у большинства больных к

эндоскопической ремиссии. Наименьший положительный результат по этому показателю имела классическая ТР схема – 71,8%. Был выше удельный вес эндоскопической ремиссии при назначении ОТР, но статистически незначимо по отношению к ТР. Наибольшую положительную эффективность по данному параметру показала УСТ – 97,2%, что статистически значимо было выше, чем при ТР и ОТР схеме лечения. При использовании

Таблица 1

Исходная характеристика групп наблюдения, включенных в исследование

Признак	1 группа, ТР, n=32	2 группа, ОТР, n=36	3 группа, УОТР, n=34	4 группа, УСТ, n=36	P 1-2	P 1-3	P 1-4	P 2-3	P 2-4	P 3-4
Возраст (лет)	54,6±4,2	52,3±4,1	53,4±5,2	55,6±5,8	0,265	0,722	0,267	0,723	0,864	0,347
Пол (n, %): мужчины женщины	10 (31,3) 22 (68,7)	15 (41,7) 21 (58,3)	12 (35,3) 22 (64,7)	15 (41,7) 21 (58,3)	0,244 0,332	0,558 0,416	0,422 0,371	0,558 0,427	1,000 1,000	0,427 0,471
ИМТ (кг/м ²)	29,5±2,8	30,2±3,1	31,2±2,8	31,8±3,2	0,389	0,421	0,375	0,521	0,765	0,485
Болезни (n, %): ХНЭГД ХЭГД ЯБ	15 (46,9) 12 (37,5) 5 (15,6)	16 (44,4) 13 (36,1) 7 (19,4)	14 (41,2) 14 (41,2) 6 (17,6)	15 (41,7) 13 (36,1) 8 (22,2)	0,433 0,465 0,132	0,211 0,370 0,178	0,485 0,298 0,077	0,711 0,450 0,498	0,532 1,000 0,733	0,528 0,269 0,167
Ср. стаж ХГДЗ (лет)	14,2±3,6	15,8±4,2	14,2±4,8	16,3±5,1	0,234	0,543	0,467	0,653	0,487	0,768
Сопут. болезни (n, %): ГЭРБ ПБЗ	12(37,5) 11(34,4)	15(41,7) 13(36,1)	14(41,2) 16(47,1)	14 (38,9) 14 (38,9)	0,099 0,322	0,121 0,237	0,088 0,452	0,181 0,098	0,564 0,766	0,178 0,112
Инулиннезависимый СД (n, %)	14 (43,7)	18 (50)	14 (41,2)	15 (41,7)	0,456	0,276	0,879	0,157	0,321	0,865
Стаж СД2 (лет)	7,5±2,4	6,9±2,7	8,3±2,9	7,9±3,2	0,362	0,412	0,266	0,342	0,435	0,245

Примечания: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ПБЗ – панкреатобилиарные заболевания, ИМТ – индекс массы тела. Остальные сокращения в тексте.

УОТР терапии ремиссия в виде заживления язв и эрозий, стихания активности гастрита, была достигнута в 91,2% случаев, что статистически значимо отличало ее только от ТР схемы.

Клиническая эффективность лечения имела место при назначении любой из 4-х схем терапии. Общий показатель GSRS статистически значимо уменьшался по статистически значимо было выше, чем при ТР и ОТР схеме лечения. При использовании УОТР терапии ремиссия в виде заживления язв и эрозий, стихания активности гастрита, была достигнута в 91,2% случаев, что статистически значимо отличало ее только от ТР схемы.

Клиническая эффективность лечения имела место при назначении любой из 4-х схем терапии. Общий показатель GSRS статистически значимо уменьшался по отношению к исходному по окончании лечения во всех группах, но больше всего при лечении УСТ. В этом случае итоговый общий GSRS был статистически значимо ниже, чем в группах ТР, ОТР и УОТР терапии. По отдельным, анализируемым в работе, синдромам GSRS отмечен статистически значимый положительный эффект по окончании терапии ОТР, УОТР и УСТ схемами лечения. Исключение составила ТР схема, при которой не выявлена статистически значимая положительная

Таблица 2

Результаты лечения различными схемами антихеликобактерной терапии больных ХГДЗ и СД2

Признак	Группа 1, ТР схема, n=32		Группа 2, ОТР схема, n=36		Группа 3, УОТР схема, n=34		Группа 4, УСТ, n=36	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Больные с ремиссией по данным ЭГДС (n, %)	-	23 (71,8)	-	29 (80,6)	-	31 (91,2) [^]	-	35 (97,2) [#]
Общий GSPS (баллы)	81,1±5,3	28,3±2,3*	84,1±5,1	26,6±3,1*	82,1±5,4	20,6±2,2*	85,7±4,3	13,4±1,3*
Синдромы GSPS (баллы): DS (диарейный)	16,2±1,4	9,4±1,2	18,7±1,2	7,3±1,1*	17,4±1,2	3,3±0,5*	18,3±1,2	2,2±0,4*
IS (диспептический)	19,8±1,3	3,1±0,3*	21,1±1,2	6,6±2,1*	22,2±1,2	5,2±1,4*	22,4±1,3	3,1±0,4*
CS (констипационный)	13,5±1,5	9,8±1,5	15,9±1,2	5,2±1,4*	16,1±1,1	4,1±1,2*	15,8±1,2	2,9±0,3*
AP (абдоминальных болей)	8,9±1,1	3,1±0,4*	9,5±1,1	4,2±0,2*	9,1±0,8	3,3±0,3*	12,8±1,2	3,1±0,4*
RS (рефлюксный)	14,0±1,3	4,1±1,1*	15,3±1,2	4,3±1,1*	12,3±1,1	3,8±0,6*	10,1±1,1	1,2±0,2*

Примечания: * статистическая значимость различий с исходными показателями в каждой группе, $p < 0,05$; — - статистическая значимость различий между 4-й группой и 1, 2, 3 группами, $p < 0,05$, [^] - статистическая значимость различий между группой 3 и группой 1, $p < 0,05$, [#] - статистическая значимость различий между 4-й группой и 1, 2 группами, $p < 0,05$.

динамика диарейного и констипационного синдромов.

Особое значение в работе придавали итоговой эрадикации *H. pylori* при использовании различных схем антихеликобактерной терапии у больных ХГДЗ и СД2. Наименьшую эффективность с этих позиций показала ТР схема лечения, лишь в 68,7% была достигнута эрадикация *H. pylori*. Не намного больший процент эрадикации данного инфекта показала ОТР терапия – 80,6%. Различия между этими схемами были статистически незначимыми. Наиболее эффективной по результатам элиминации хеликобактерной инфекции оказалась УСТ. Результат был очень высоким – 97,2%, что статистически значимо было выше, чем при использовании ТР и ОТР схем лечения. УОТР терапия была так же высокоэффективной, хотя и с меньшим процентом эрадикации, чем при УСТ – 94,1%, и статистически значимо отличалась в лучшую сторону, по сравнению с ТР и ОТР схемами лечения.

Изучение СИБР в тонком кишечнике у наших больных показало большой удельный вес встречаемости данного синдрома (табл. 3). Во всех 4-х обследованных группах таких больных было больше половины и достигало значений от 58,8 до 68,8%. В этих группах и среднее пиковое значение выдыхаемого водорода – ррт, характеризующее степень бактериальной обсемененности тонкого кишечника, было высоким. Что касается исходных жалоб, то в 4-х группах с разной выраженностью отмечались у больных абдоминальная боль/дискомфорт в животе, метеоризм, урчание в животе, диарея, неустойчивый стул, стеаторея, часть из них похудела за последние 6 месяцев. Но исходные показатели по среднему баллу и абсолютному числу больных между данными группами статистически значимо не различались.

числу таких больных. Так же в обеих группах, через 1 месяц после лечения, статистически значимо снизился средний пиковый показатель ррт, по сравнению с исходными значениями до лечения.

Выраженность жалоб пациентов с СИБР, в группах 3 и 4 так же статистически значимо уменьшилась после проведенной антихеликобактерной терапии УОТР и УСТ схемами. Исключение составили лишь жалобы на неустойчивый стул. Кроме того, большинство больных не заметили изменение массы тела в процессе лечения и после него.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сравнить эффективность тройной схемы антихеликобактерной терапии и ее модификаций, а также модифицированной сочетанной схемы лечения больных ХГДЗ и СД2. Наличие СД2 у наших больных придавало особый интерес и сложность в проведении данного лечения. Следует отметить, что согласно рекомендациям, посвященным проблеме хеликобактериоза, задача терапии заключается в более 80% эрадикации возбудителя, оптимальным результатом считается: 85-90%, а высоким – более 90% [5]. Как показали наши исследования, в группе классической 10-дневной ТР антихеликобактерной терапии процент эрадикации *H. pylori* не достигал и 70. Необходимый 80% барьер преодолела ОТР схема лечения, но данный результат в 80,6% можно считать достаточно низким. И только две схемы: УОТР и УСТ позволили достичь высокого показателя эрадикации инфекции *H. pylori* – более 90%. Причина такой эффективности УОТР и УСТ схем лечения, вероятно, связана с наличием в их составе пробиотика, препарата висмута (в УОТР схеме), метронидазола (в УСТ). По этой же причине УОТР и УСТ схемы терапии оказались и более эффективными с позиций уменьшения клини-

Таблица 3

Наличие СИБР и влияние на него различных схем антихеликобактерной терапии больных с ХГДЗ и СД2

Признак	Группа 1, ТР терапия, n=32		Группа 2, ОТР терапия, n=36		Группа 3, УОТР терапия, n=34		Группа 4, УСТ, n=36	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Наличие СИБР (n, %)	22 (68,8)	14 (43,8)	23 (63,8)	13 (36,1)	20 (58,8)	8 (23,5)*	23 (63,9)	5 (13,9)*
Абдоминальная боль / дискомфорт в животе (ср.балл)	7,6±1,8	2,4±1,2*	6,6±1,4	1,8±1,2*	7,3±1,3	1,4±0,3*	6,3 ±1,3	1,5 ±0,2*
Метеоризм (ср.балл)	5,9±1,2	2,1±0,4*	6,8±1,2	3,1±0,5*	6,6±1,1	2,2±0,4*	7,1 ±1,4	2,1 ±0,3*
Урчание в животе (ср.балл)	6,2±1,2	2,0±0,3*	7,1±1,3	2,2±0,4*	6,9±1,2	1,3±0,2*	8,1±1,3	1,5±0,3*
Диарея (ср.балл)	6,2±1,4	2,1±0,3*	5,7±1,3	1,2±0,2*	5,6±1,2	1,1±0,2*	6,6 ±1,2	1,4 ±0,2*
Неустойчивый стул (ср.балл)	7,4±2,1	5,2±1,3	8,4±1,5	5,2±1,4	8,4±1,4	5,6±1,1	7,9±2,1	5,1±1,2
Стеаторея (n, %)	12 (70,5)	6 (35,3)*	14 (70)	6 (35)*	13 (65)	2 (10)*	12(46,2)	4 (15,4)*
Похудение (ср.балл)	5,5±1,3	4,2±1,1	4,4±1,2	4,1±1,3	4,5±1,3	3,6±0,9	6,2 ±1,3	4,1 ±1,2
Ср. значения пиковой величины ррт(ед)	38,9±4,5	24,3±3,2	46,4±5,8	29,3±3,5	38,4±3,6	16,3±3,2*	35,9±3,2	12,4 ±2,1*

Примечания: ррт – показатель уровня выделяемого водорода при проведении водородного теста; * - статистическая значимость различий с исходными показателями в каждой группе, p<0,05.

После лечения ТР схемой эрадикации *H. pylori*, относительно число больных, которые избавились от этого синдрома составило – 36,4%. Но различия с исходными показателями не были статистически значимыми. Уменьшился после лечения и средний пиковый показатель ррт в 1-й группе, но также статистически незначимо. Что же касается жалоб больных, то средние значения в баллах всех жалоб, за исключением неустойчивого стула и похудания, статистически значимо уменьшилось по сравнению с исходными показателями в этой группе. Во 2-й группе больных, получавших ОТР терапию, вылеченных оказалось 43,5% от всех больных с этим синдромом в данной группе. Но при статистическом подсчете эти величины оказались статистически незначимыми по отношению к исходному числу больных с таким синдромом.

При использовании УОТР и УСТ схем лечения произошло статистически значимое уменьшение числа больных с СИБР среди больных с ХГДЗ и СД2. Так, в группе 3, число вылеченных больных от СИБР составило 60%, а во второй – 78,3%, по отношению к исходному

числу больных с СИБР, по сравнению с ТР и ОТР схемами антихеликобактерного лечения. Наши результаты согласуются с данными литературы, посвященной лечению хеликобактериоза, где неоднократно отмечалось, что добавление к классическим схемам первой линии эрадикации *H. pylori* препаратов висмута и пробиотиков позволяло повысить эффективность лечения на 10-15% [15].

Особый интерес в нашем исследовании представляли данные о влиянии антихеликобактерной терапии на СИБР в тонком кишечнике, который исходно имел место у большого числа обследованных больных. Несмотря на то, что все изучаемые варианты эрадикационной терапии уменьшали число больных с СИБР, но статистически значимо это делали только УОТР и УСТ схемы лечения. Вероятно, это было так же связано с наличием в их составе пробиотика и метронидазола. Последним, как известно, негативно влияет на факультативную условно-патогенную тонкокишечную микрофлору.

Завершая обсуждение, следует отметить, что выше обозначенный характер влияния современных модифицированных схем антихеликобактерной терапии на микробиоту кишечника у больных ХГДЗ и СД2 нами определен впервые, что позволяет установить еще одно показание для данной терапии – наличие у больных с хеликобактериозом СИРБ в тонкой кишке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 23.03.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А. и др. Безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных // Фарматека. – 2017. – №13. – С.71-79.
2. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Синдромы избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки // Новости медицины и фармации. – 2009. – №269-270. – С.3-4.
3. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России // Сахарный диабет. – 2000. – №3. – С.56-58.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейстрим и новации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – №4. – С.4-21.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2016. – 256 с.
6. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С.77-79.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Издательство РАЕН, 2012. – С.528-530.
8. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // Лечащий врач. – 2013. – №2. – С.52-56.

9. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2014. – №2. – С.85-91.
10. Симаненков С.В., Захарова Н.И., Савилова И.В. Сравнительное исследование препаратов Денол и Новобисмол в схемах эрадикации у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №1. – С.66-71.
11. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии // Врач. – 2011. – №4. – С.96-101.
12. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35. №3. – P.260-263.
13. Georgopolos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 757926. – DOI: 10.1155/2012/757926.
14. Kim Y.S., Kim S.J., Yoon J.H., et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* in Korea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 9. – P.1098-1105. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04843.x.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – Vol. 66. – P.6-30. – DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

REFERENCES

1. Andreev D.N., Mayev I.V., Samsonov A.A., et al. Safety of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: systematization of literature data // Farmateka. – 2017. – №13. – P.71-79. (in Russian)
2. Baryshnikova N.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P. Syndromes of excess bacterial growth in the small intestine and dysbiosis of the colon // Novosti meditsiny i farmatsii. – 2009. – №269-270. – P.3-4. (in Russian)
3. Dedov I.I., Sunitsov Yu.I., Kudryakova S.V. Economic problems of diabetes in Russia // Sakharnyydiabet. – 2000. – №3. – P.56-58. (in Russian)
4. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017) // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. – 2017. – №4. – P.4-21. (in Russian)
5. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infection with *Helicobacter pylori*. – Moscow: GEOTAR-Media, 2016. – 256 p. (in Russian)
6. Mkrtyunyan A.M., Kazulin A.N., Bairova K.I. Incidence and gravness of helicobacter infection in patients with type 2 diabetes mellitus // Sakharnyy diabet. – 2010. – №1. – P.77-79. (in Russian)
7. Novik A.A., Ionova T.I. A guide to the study of quality of life in medicine / Ed. Yu.L. Shevchenko. – 3rd edition, revised and enlarged. – Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Natural Sciences, 2012. – P.528-530. (in Russian)
8. Plotnikova E.Yu., Borsh M.V., Krasnova M.V., Baranova E.N. Some aspects of diagnosis and treatment of excessive

9. Poluektova E.A., Lyashenko O.S., Shifrin O.S. Modern methods of studying the microflora of the human gastrointestinal tract // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. – 2014. – №2. – P.85-91. (in Russian)
10. Simanenkova V.I., Zakharova N.V., Savilova I.V. Comparative study of De-nol and Novobismol in regimens eradication in patients with *H. pylori*- associated diseases // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2015. – №1. – P.66-71. (in Russian)
11. Filippov Yu. Gastroenterological disorders in diabetic neuropathy // Vrach. – 2011. – №4. – P.96-101. (in Russian)
12. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., et al. Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35. №3. – P.260-263.
13. Georgopolos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy // Gastroenterol. Res. Pract. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 757926. – DOI: 10.1155/2012/757926.
14. Kim Y.S., Kim S.J., Yoon J.H., et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* in Korea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 9. – P.1098-1105. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04843.x.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – Vol. 66. – P.6-30. – DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

Информация об авторах:

Федорченко Юрий Леонидович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ, тел. (4212) 305311, e-mail: ulfedmed@mail.ru; Мартынюк Марина Владимировна – врач-гастроэнтеролог городской поликлиники №16, Хабаровск, заочный аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ДВГМУ, e-mail: m20675@yandex.com.

Information About the Authors:

Fedorchenko Yuri L. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the department of faculty therapy with the course of endocrinology of the Far Eastern State Medical University, tel. (4212) 305311, e-mail: ulfedmed@mail.ru; Martyniuk Marina V. – Gastroenterologist of City Polyclinic No. 16, Khabarovsk, correspondence graduate student of the Department of Faculty Therapy with the course of endocrinology of the Far Eastern State Medical University, e-mail: m20675@yandex.com.

© ДИК И.С., ДРОБЫШЕВА В.П., ПОТЕРЯЕВА Е.Л., ПАРНИКОВА Л.А. – 2017
УДК 616.124.2:615.21/26

ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ирина Сергеевна Дик¹, Вера Петровна Дробышева²,
Елена Леонидовна Потеряева², Любовь Анатольевна Парникова¹
(¹Закрытое Акционерное общество Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», Новосибирск, генеральный директор – А.А. Еловский; ²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

Резюме. Цель работы: оценить влияние амиодарона на показатели диастолической функции левого желудочка при гипертонической болезни (ГБ), осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП). Материалы и методы. В исследовании приняло участие 99 пациентов с ГБ, осложненной пароксизмальной формой ФП. Всем пациентам была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) с определением комплекса общепринятых морфо-функциональных параметров. Все пациенты были разделены на 2 группы по возрастным характеристикам: 41-60 лет, и старше 60 лет. При включении в исследования назначали амиодарон 600 мг внутривенно с целью восстановления ритма, далее после восстановления ритма в дозе 150-450 мг в сутки в течение года наблюдения. Результаты и выводы. В течение года наблюдений амиодарон не влиял на показатели диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) при исходно нормальных их значениях при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой фибрилляции у пациентов 41-60 и старше 60 лет. Амиодарон не влиял отрицательно на показатели диастолической функции ЛЖ при исходном её нарушении по первому типу.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, диастолическая дисфункция, амиодарон.

INFLUENCE OF AMIODARONI ON THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN HYPERTENSION DISEASE AND THE PAROXYSMAL FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

I.S. Dik¹, V.P. Drobysheva², E.L. Poteryaeva², L.A. Parnikova¹
(¹Medical Center “Avicenna” of the group of companies “Mother and Child”, Novosibirsk;
²Novosibirsk State Medical University, Russia)

Summary. The aim of this work. To evaluate the effect of amiodarone on the indicators of diastolic function of left ventricle in hypertensive disease (HD), complicated by paroxysmal atrial fibrillation (AF). Materials and methods. The study involved 99 patients with GB, complicated by paroxysmal and chronic AF. All patients underwent echocardiography (Echo) with determination of a set of common morphological and functional parameters. All patients were divided into 2 groups according to age characteristics: 41-60 years, and older than 60 years. When included in the studies all the patients received amiodarone 600 mg IV to restore rhythm, later after rhythm restoration – in a dose of 150-450 mg per day during the year of observation. Results and conclusions. During the year of observation amiodarone had no effect on indices of diastolic function of the left ventricle (LV) with initial normal values in hypertension complicated with paroxysmal form of atrial fibrillation in patients aged 41-60 and older than 60 years. Amiodarone does not adversely affect the indicators of diastolic LV function in its initial disturbance according to the first type.

Key words: hypertension; atrial fibrillation; diastolic dysfunction; amiodarone.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма с гетерогенными клиническими проявлениями, которое довольно часто встречается в клинической практике и составляет 1/3 госпитализаций пациентов кардиологического профиля [3]. Возникновение пароксизмальной формы ФП преимущественно ассоциировано с таким заболеванием, как артериальная гипертензия. В настоящее время установлено, что и сама ФП на фоне артериальной гипертензии играет существенную роль в процессе ремоделирования миокарда [1]. Анатомическое ремоделирование, в конечном счете, создает субстрат для возникновения ФП, т.е. «ФП порождает ФП». Развитие тахикардии вызывает заметные изменения в электрофизиологии миокарда и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [6]. В свою оче-

редь, ремоделирование левого желудочка проявляется нарушением его диастолической функции. У пациентов с диастолической дисфункцией также обнаруживается четкая взаимосвязь между выраженностью диастолической дисфункции, диаметром и объемом левого предсердия, что может объяснить склонность к возникновению ФП у пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией [3].

Какие же изменения в миокарде, приводящие в дальнейшем к возникновению фибрилляции предсердий, происходят при гипертонической болезни (ГБ)? В первую очередь, наблюдается увеличение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ), что способствует повышению жесткости и снижению эластичности миокарда. Увеличивается время изоволюмического расслабления, а также снижается соотношение скорости раннего и

позднего наполнения ЛЖ (Е/А), т.е. формируется диастолическая дисфункция. Нарушение процессов диастолического наполнения ЛЖ в дальнейшем приводит к дилатации левого предсердия, вторичному снижению насосной функции сердца и, таким образом, служит самостоятельным фактором риска развития сердечной недостаточности [2]. Структурная реконструкция в конечном итоге создает субстрат для ФП из-за электрической диссоциации между мышечными пучками и нарушением процессов проводимости, что способствует возникновению и сохранению нарушения сердечного ритма. Развитие ФП само по себе вызывает существенные изменения в предсердной электрофизиологии и в дальнейшем усугубляет процессы структурного ремоделирования [5]. Возникновение нарушения ритма сердца обычно происходит после нескольких лет ремоделирования предсердий [7]. В конечном счете из-за продолжающегося ремоделирования камер сердца ФП переходит в постоянную форму [8]. Установлено, что появление диастолической дисфункции играет центральную роль в патогенезе ФП, а кардиоверсия является эффективным инструментом, используемым для восстановления синусового ритма, но не оказывает влияния на ремоделирование миокарда и не изменяет характер диастолической функции сердца, что приводит к частым рецидивам нарушения ритма в первый год после купирования аритмии. В связи с полученными результатами, исследователи пришли к выводу, что медикаментозная терапия, назначаемая после кардиоверсии, должна быть направлена на снижение скорости электрического и структурного ремоделирования миокарда [6].

Последние годы отмечены существенными достижениями в терапии фибрилляции предсердий (ФП), целью которой для большинства пациентов является восстановление и поддержание синусового ритма. Согласно современным рекомендациям АСС/АНА/ESC по диагностике и лечению ФП, опубликованным в 2014-2016 г., амиодарон отнесен к препаратам 1-го ряда для лечения фибрилляции предсердий у пациентов со структурными изменениями миокарда, а также при артериальной гипотензии [9]. Целью исследования являлась оценка влияния амиодарона на показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

В исследовании наблюдали 99 пациентов с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: 76 мужчин и 23 женщины; средний возраст составил 60,3±6,7 лет, женщин – 59,3±2,1 лет. Средняя продолжительность анамнеза ФП – 4,3±3,9 лет. С целью восстановления ритма пациентам назначали амиодарон 450-600 мг внутривенно капельно, а далее для профилактики рецидивов нарушения ритма – в таблетированной форме в дозе 200-600 мг в сутки в течение 12 месяцев.

Пациенты были разделены на две подгруппы: в первую – вошли больные с нормальной диастолической функцией ЛЖ (n=34), во вторую подгруппу (n=65) – с измененной диастолической функцией ЛЖ по данным ЭХО КС, проведенной на этапе отбора. В исследуемой группе количество пациентов с нормальной и с измененной диастолической функцией ЛЖ было сопоставимо (p>0,05). Были определены возрастные подгруппы. Так, в группе больных, получавших амиодарон, возраст пациентов составил 41-60 и старше 60 лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (про-

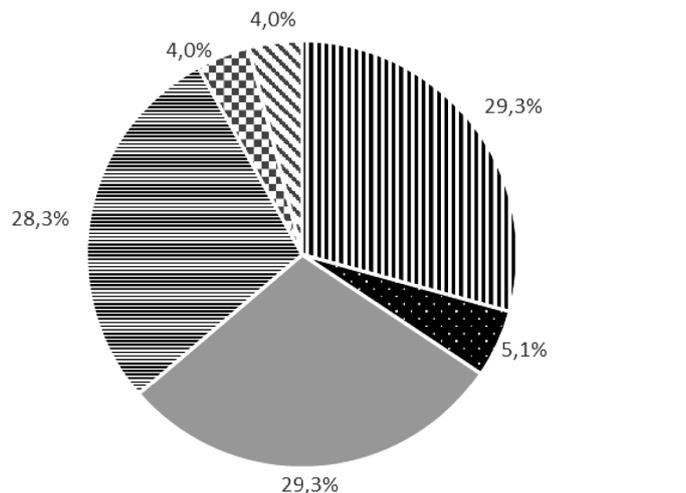
токол № 60 от 20 декабря 2013 г.). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993 г.), соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2004 г.).

Всем пациентам проводили эхокардиографию (ЭХО КГ) на аппарате MyLab 40 (Esaote, Голландия) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах. Исследование проводили при распределении пациентов на группы и на заключительном визите. Для оценки диастолической функции левого желудочка определяли следующие показатели: Е/А – соотношение скорости трансмитрального кровотока при раннем расслаблении миокарда левого желудочка к скорости трансмитрального кровотока при предсердном сокращении, IVRT – время изоволюметрического расслабления, DT – время снижения скорости раннего диастолического наполнения, PV S/D – отношение систолического антеградного потока к диастолическому в легочных венах, Em/Am – отношение митральной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 2000. С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли среднюю параметрическую (M), её ошибку (m), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). За статистическую значимость различий принимали p < 0,05.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 показано распределение пациентов по возрасту и диастолической функции миокарда ЛЖ. Из которого видно, что пациентов в возрасте 41-60 лет было 62 (62,6%) чел. В возрасте 41-60 лет число пациентов с нормальной и измененной диастолической функцией было сопоставимо, а у пациентов старше 60 лет



- Пациенты с нормальной диастолической функцией 41-60 лет
- Пациенты с нормальной диастолической функцией старше 60 лет
- Пациенты с измененной диастолической функцией по 1 типу 41-60 лет
- = Пациенты с измененной диастолической функцией по 1 типу старше 60 лет
- ▨ Пациенты с измененной диастолической функцией по 2 типу 41-60 лет
- ▨ Пациенты с измененной диастолической функцией по 2 типу старше 60 лет

Рис. 1. Распределение пациентов с сохраненной и измененной ДФ ЛЖ, получавших препарат амиодарон, по возрасту.

чаще выявлялась измененная диастолическая функция ЛЖ.

Таким образом, при стартовом исследовании в группе больных гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой ФП, получавших амиодарон, преобладали пациенты зрелого возраста (41-60 лет) без нарушения диастолической функции, так же как и с нарушением диастолической функции по I типу, и пациенты старше 60 лет, с нарушением диастолической функции ЛЖ по I типу.

Рассмотрим, как изменились параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, на фоне терапии амиодароном у пациентов в возрасте 41-60 лет с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ (табл. 1). Как видно из таблицы, у пациентов в возрасте 41-60 лет с гипертонической болезнью, осложненной пароксизмальной формой ФП, показате-

Показатели диастолической функции у пациентов 41-60 лет с исходно нормальной диастолической функцией ЛЖ

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	Pvs/Pvd	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,95±0,30	77,0±7,4	198,2±19,1	0,75±0,18	1,15±0,12
ВАЭХО КС через 12 мес.	0,94±0,29	74,9±6,0	198,1±19,0	0,73±0,14	1,13±0,1
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

ли исходно нормальной диастолической функции ЛЖ на фоне терапии амиодароном в течение 12 мес. статистически значимо не изменились и остались в пределах нормальных величин (p>0,05).

Количество пациентов с нормальной диастолической функцией старше 60 лет было минимальным – 5 (5,1%) чел., и в статистическую обработку не были включены.

Показатели диастолической функции у пациентов 41-60 лет с исходным нарушением диастолической функции ЛЖ по I типу

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	Pvs/Pvd	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,70±0,05	133,6±28,3	237,9±17,5	1,16±0,1	0,71±0,06
ЭХО КС через 12 мес.	0,70±0,05	133,4±28,0	236,5±16,1	1,15±0,06	0,74±0,08
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Как видно из таблицы 2, в подгруппе пациентов 41-60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном её показатели статистически значимо не изменились и не вышли за пределы значений, характерных для нарушения диастолической функции по первому типу.

В подгруппе пациентов 41-60 лет были зарегистрированы четыре пациента с нарушением диастолической функции по псевдонормальному (второму) типу, анализ данной подгруппы не проводили из-за малого числа наблюдаемых.

Показатели диастолической функции у пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу

Показатель	E/A	IVRT, мс	DT, мс	Pvs/Pvd	Em/Am
Стартовая ЭХО КС	0,56±0,02	161,3±24,9	267,4±8,7	1,16±0,09	0,72±0,04
ЭХО КС через 12 мес.	0,56±0,02	160,9±25,3	264,6±8,9	1,14±0,06	0,77±0,02
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в подгруппе пациентов старше 60 лет с исходным нарушением диастолической функции по I типу на фоне терапии амиодароном статистически значимо изменилось только соотношение Em/Am, но его параметры не вышли за пределы, характерные для нарушения диастолической дисфункции по I типу. Другие показатели,

указывающие на наличие диастолической дисфункции ЛЖ по первому типу, статистически значимо не изменились.

У четырех пациентов, входящих в подгруппу больных в возрасте старше 60 лет, было выявлено нарушение диастолической функции по псевдонормальному (второму) типу, анализ данной подгруппы не проводили из-за малого числа наблюдений.

Таблица 4

Размеры полостей сердца, степень гипертрофии миокарда и сократительная способность ЛЖ на фоне терапии амиодароном

Показатель	ЛП, мм	КДР ЛЖ, мм	КСР ЛЖ, мм	ФВ, %	МЖП, мм	ЗС ЛЖ, мм
Первичная ЭХО КС	43,6±7,3	51,5±6,3	33,5±7,9	53,0±7,9	13,5±0,5	12,7±0,3
ЭХО КС через 12 мес.	43,1±7,3	51,2±6,3	33,1±8,5	54,2±8,5	13,1±0,4	12,7±0,5
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

В таблице 4 представлены стартовые показатели ЭХО КГ и показатели, полученные через 12 месяцев на фоне приема амиодарона.

Таблица 1

Из таблицы 4 видно, что на фоне терапии амиодароном размеры полостей сердца не изменились. Степень гипертрофии и сократительная способность миокарда ЛЖ также статистически значимо не изменились.

Таким образом, результаты исследования показали, что терапия амиодароном в течение 12 месяцев в суточной дозе 200-600 мг не влияла на показатели диастолической функции ЛЖ при исходно нормальных их значениях при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой фибрилляции предсердий у пациентов 41-60 лет.

В течение периода наблюдения (12 месяцев) амиодарон не влиял отрицательно на показатели диастолической функции ЛЖ при исходном её нарушении по первому типу при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой ФП у пациентов в возрасте 41-60 и старше 60 лет. Статистически значимое улучшение параметра Em/Am в пределах величин, характеризующих нарушение диастолической функции по I типу, наблюдали во второй возрастной подгруппе (старше 60 лет). На фоне приема амиодарона не произошло прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ при исходных измененных её показателях при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой ФП, ни в одной из рассматриваемых возрастных подгрупп.

Через год применения амиодарона при гипертонической болезни, осложнённой пароксизмальной формой ФП, размеры левого предсердия, степень гипертрофии и сократительная способность ЛЖ не изменились. Применение препарата в течение года в суточной дозе 200-600 мг не оказывает отрицательного влияния на показатели систолической функции миокарда ЛЖ (размеры ЛП, размеры МЖП и ЗСЛЖ, ФВ ЛЖ).

Таблица 3

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 29.09.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Внутренняя Медицина. – 2009. – №3. – С.71-76.
2. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А. Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №4. – С.56-67.
3. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. – Томск: STT, 2013. – 483 с.
4. Bajpai A., Savelieva I., Camm J. Treatment of atrial fibrillation // Br. Med. Bull. –2008. – Vol. 88. – P.75-94.
5. Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L., et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences:

- reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode // Europace. – 2008. – Vol. 10. №1. – P.21-27. – DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eum276>
6. Melduni R.M., Cullen M.W. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion // J Atr Fibrillation. – 2012. – Vol. 5. №4. – P.87-94.
7. Silver M., Pick R., Brilla C., et al. Reactive and reparative fibrillar collagen remodeling in the hypertrophied fat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis // Cardiovasc Res. – 1990. – Vol. 24. – P.741-747.
8. Van Gelder I.C., Haegeli L.M., Brandes A., et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation // Europace. – 2011. – Vol. 11. №13. – P.1517-1525. – DOI: <http://doi.org/10.1093/europace/eur192>.
9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P.2893-2962.

REFERENCES

1. Koval S.N., Maslyaeva L.V., Resnick L.A. The relationship of structural and functional changes of the heart and the level of insulin-like growth factor 1 in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type 2 // Wnetrza Medicine. – 2009. – №3. – P.71-76. (in Russian)
2. Miller O.N., Tarasov A.V., Pozdnyakov Y.M., Luchinsky S.A. Efficacy and effect of antiarrhythmic therapy on diastolic function of left ventricle in patients with atrial fibrillation // Russian journal of cardiology. – 2011. – №4. – P.56-67.
3. Tatarskiy B. A., Batalov R.E., Popov S.N. Atrial fibrillation: pathophysiological approaches to the selection of antiarrhythmic therapy. – Tomsk: STT, 2013. – 483 p.
4. Bajpai A., Savelieva I., Camm J. Treatment of atrial fibrillation // Br. Med. Bull. –2008. – Vol. 88. – P.75-94.
5. Cosio F.G., Aliot E., Botto G.L., et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time

- of the first detected episode // Europace. – 2008. – Vol. 10. №1. – P.21-27. – DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eum276>
6. Melduni R.M., Cullen M.W. Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Successful Electrical Cardioversion // J Atr Fibrillation. – 2012. – Vol. 5. №4. – P.87-94.
7. Silver M., Pick R., Brilla C., et al. Reactive and reparative fibrillar collagen remodeling in the hypertrophied fat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis // Cardiovasc Res. – 1990. – Vol. 24. – P.741-747.
8. Van Gelder I.C., Haegeli L.M., Brandes A., et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation // Europace. – 2011. – Vol. 11. №13. – P.1517-1525. – DOI: <http://doi.org/10.1093/europace/eur192>.
9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P.2893-2962.

Информация об авторах:

Дик Ирина Сергеевна – врач-кардиолог ЗАО Медицинский центр «Авиценна» группы компании «Мать и дитя» (630007, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая 17\1, e-mail: i.dik@mail.ru); Дробышева Вера Петровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: drobyshevavera@yandex.ru); Потеряева Елена Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: sovmedin@yandex.ru); Парникова Любовь Анатольевна – врач функциональной диагностики ЗАО Медицинский центр «Авиценна» группы компании «Мать и дитя» (630007, г. Новосибирск, ул. Урицкого, 2, e-mail: parnikova.l@mail.ru).

Information About the Authors:

Dik Irina – therapist of the highest category, the cardiologist of the highest category - «Avicenna» Medical Center of the group of companies «Mother and Child» (17\1 Kommunisticheskaya str., 1, Novosibirsk, 630007, Novosibirsk, e-mail: i.dik@mail.ru); Drobysheva Vera – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Physiotherapy, Novosibirsk State Medical University (52 Krasny Prospect, 630091, Novosibirsk, Russia, e-mail: drobyshevavera@yandex.ru); Poteryaeva Elena – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, head of the department of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology Novosibirsk State Medical University (630091, Novosibirsk, Krasny Prospect 52, e-mail: sovmedin@yandex.ru), Parnikova Lyubov – physician of functional diagnostics of Medical center «Avicenna» of the group of the company «Mother and Child» (630007, 17\1 Kommunisticheskaya str. Novosibirsk, e-mail: parnikova.l@mail.ru).

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ШТАММОВ
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Садраддин Атакишизаде

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, ректор – д.м.н., проф. Г.Ч. Герайбейли)

Резюме. Была изучена резистентность к антибиотикам штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и особенности синтеза индуктивной бета-лактамазы (IsBL) в них при пневмонии в хирургической клинике, инфекции мочевых путей и инфекции в области хирургического вмешательства. Синтез IsBL был обнаружен в 77,8% штаммов *P.aeruginosa*, в 44,4% штаммы были получены из гноя дренажа и абсцесса и в 25% штаммы были получены из мочи. Причины этой особенности синтеза IsBL в штаммах *P.aeruginosa*, полученных от разных образцов, обсуждаются.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции; *Pseudomonas aeruginosa*; индуктивная бета-лактамаза; IsBL.

THE MECHANISMS OF FORMING THE RESISTANCE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS, ISOLATED FROM HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS WITH DIFFERENT LOCALIZATION

S.A. Atakishizadeh

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. There have been studied the resistance to antimicrobial agents and frequency of IsBL synthesis of *Pseudomonas aeruginosa* strains that cause pneumonia, infections in the field of surgical intervention and 25% of strains obtained from urine. Different level of IsBL synthesise of *P. aeruginosa* strains isolated from different pattern has been discussed.

Key words: hospital-acquired infections; *Pseudomonas aeruginosa*; inducible beta lactamase; IsBL.

Pseudomonas aeruginosa – Грам-отрицательная, условно-патогенная бактерия, обитающая преимущественно в воде и почве. Эта бактерия может привести к возникновению контаминации в растворах, которые используются в стационарах для инъекции или в других целях, в неправильно дезинфицированном эндоскопическом оборудовании. Эта бактерия отличается естественной резистентностью к большинству антимикробных препаратов и является основным возбудителем внутрибольничных инфекций.

Механизмы резистентности штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам различные. Один из этих механизмов – это синтез ферментов бета-лактамаз, который инактивирует их путём разрушения бета-лактамного кольца в бета-лактамных антибиотиках. В отличие от других бета-лактамаз, синтез фермента индуктивной бета-лактамазы (inducible beta lactamase – IsBL) активируется только при наличии определённого антибиотика. Влияние антибиотика на клеточную стенку приводит к продукции бета-лактамазы при помощи генетического каскадного механизма. Без антибиотика этот синтез фермента останавливается. Синтез IsBL обеспечивается соответствующим ферментом в генах бактерий и плазидах. Из-за того, что эти гены могут передаваться в другие бактерии с помощью конъюгации, резистентность в связи с IsBL может распространяться во всех микробных популяциях [2,5].

Целью исследования является исследование особенностей и механизмов резистентности штаммов *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе учебно-хирургической клиники Азербайджанского медицинского университета. Соответствующие образцы, взятые с пациентов при инфекциях мочевых путей, областей хирургического вмешательства и пневмонии прошли микробиологическое исследование. Полученные культуры были идентифицированы с помощью общепринятых способов (с учётом морфологического, культурального, биохимического и др. признаков). Тест на чувствительность к антибиотикам был проведён с помощью диско-диффузионным методом с учётом предложений EUCAST (Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам).

Контрольные точки таблицы для определения МИК и диаметров зон. Версия 4.0, действительна с 01.01.2014).

Синтез IsBL в штаммах *P. aeruginosa* был выявлен посредством фенотипического теста и с использованием двух дисков [6]. Сущность метода заключается в том, что под влиянием антибиотиков (цефокситин или имипенем), индуцирующих синтез фермента бета-лактамазы, снижается чувствительность *P. aeruginosa* к бета-лактамному антибиотику (к цефтазидиму). Для этого прямо рядом с диском цефтазида, расположенным в твёрдой питательной среде, где проведена инокуляция, размещается диск цефокситина или имипенема. Результат оценивается после одного дня инкубации. В случае, если штамм бактерии синтезирует IsBL в разделе диска цефтазида, расположенном в стороне диска цефокситина или имипенема, стерильная зона ограничивается (рис. 1).

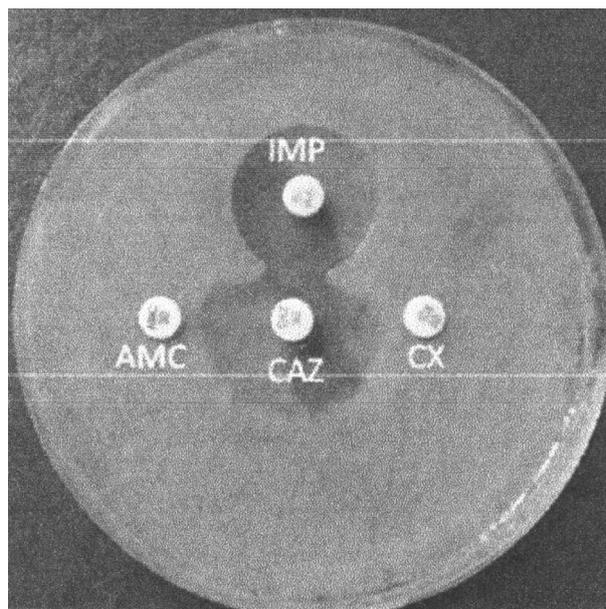


Рис. 1. Тест для выявления фермента бета-лактамазы (в разделе диска цефтазида, расположенном в стороне диска имипенема, стерильная зона ограничена).

Результаты и обсуждение

Бактерия *P. aeruginosa* обнаружена у 9 (18%) из 41 больных пневмонией, у 9 (16,1%) из 40 больных с инфекцией в области хирургического вмешательства, у 8 (18,2%) из 44 больных – с инфекцией мочевых путей.

Большинство штаммов *P. aeruginosa*, полученных из мокроты, являются резистентными к цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину, азтреонаму и гентамицину. Большая часть *P. aeruginosa* являются чувствительными к имипенему, меропенему, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и колистину (табл. 1).

Большинство штаммов *P. aeruginosa*, полученных из содержимого гноя, дренажа и абсцесса, образовавшегося в результате инфекций в области хирургического вмешательства, являются резистентными к цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину, меропенему, азтреонаму. Все эти штаммы являются

следована продукция металло-β-лактамаз (MBL) и карбапенем-резистентности 145 штамм *P. aeruginosa*,

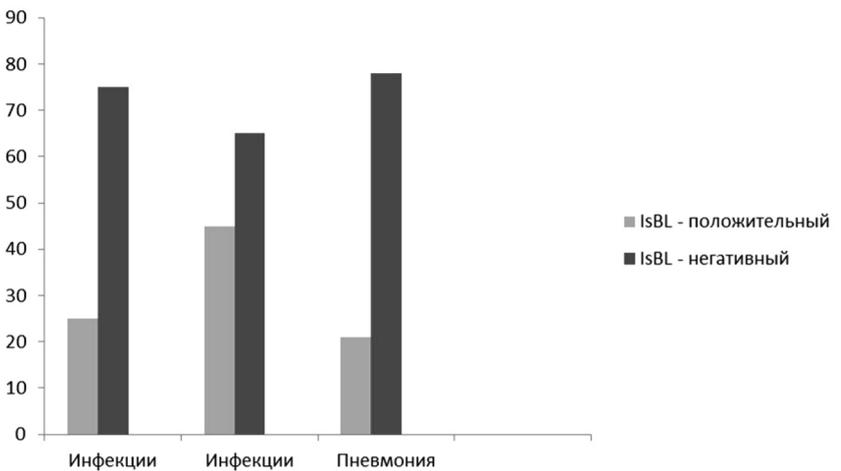


Рис. 2. Особенности синтеза индуктивной бета-лактамазы (IsBL) в штаммах *Pseudomonas aeruginosa* (количество штаммов по ординатной оси указано в процентах).

Таблица 1
Чувствительность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам

Антибиотик	Штаммы, вызывающие пневмонию		Штаммы, вызывающие инфекции в области хирургического вмешательства		Штаммы, вызывающие инфекции мочевых путей	
	Н	Д	Н	Д	Н	Д
Цефтазидим	1	8	2	7	4	4
Цефепим	2	7	1	8	3	5
Пиперациллин	1	8	1	8	4	4
Пиперациллин+Тазобактам	5	4	4	5	6	2
Имипенем	6	3	9	0	4	4
Меропенем	6	3	3	6	1	7
Азтреонам	1	8	0	9	2	6
Гентамицин	3	6	6	3	6	2
Амикацин	5	4	6	3	8	0
Нетилмицин	5	4	5	4	7	1
Ципрофлоксацин	5	4	6	3	2	6
Левофлоксацин	6	3	6	3	2	6
Колистин	7	2	8	1	8	0

Примечание: Н – количество чувствительных штаммов; Д – количество резистентных штаммов.

чувствительными к имипенему, а их большая часть – к ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и колистину.

Все штаммы (100%) *P. aeruginosa*, полученные с образцов мочи, являются чувствительными к амикацину и колистину, большая часть из них – к пиперациллину/тазобактаму, гентамицину, нетилмицину. Большинство штаммов являются резистентными к меропенему, азтреонаму и препаратам группы хинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин).

Также были изучены особенности синтеза IsBL в штаммах возбудителя больничных инфекций *P. aeruginosa*. В зависимости от источника их получения в штаммах этой бактерии была обнаружена высокая степень изменчивости синтеза IsBL. Синтез IsBL был обнаружен в 77,8% штаммах *P. aeruginosa*, полученных с мокроты, в 44,4% штаммах, полученных из содержимого гноя дренажа и абсцесса, в 25% штаммах, полученных из мочи (рис. 2).

Штаммы *P. aeruginosa*, которые считаются возбудителями внутрибольничных инфекций, отличились резистентностью к антибиотикам. Чувствительность штамм *P. aeruginosa* к антибиотикам можно сравнить с другими исследованиями в этой области. Была ис-

полученная от эндотрахеального секрета больных в хирургических палатах и содержания раны. Распространение MBL в этих бактериях составило 26,9%, во всех штаммах с положительным MBL наблюдалась мультирезистентность. Только 6,06% штаммов *P. aeruginosa* являются резистентными к пиперациллину-тазобактаму и нетилмицину [3]. 36,4% штаммов *P. aeruginosa*, полученных в 2011-2012 годах в отделении урологии клиники университета в Испании во время бактериемии, связанной с инфекциями мочевых путей, хирургическими раневыми инфекциями, интраабдоминальными абсцессами и венозными катетерами, являлись резистентными к фторхинолонам и карбапенему [4]. В штаммах *P. aeruginosa*, полученных в Японии при хирургических раневых инфекциях, не обнаружена MBL. 7,4% штаммов являются резистентными к тазобактоме/пиперациллину, 10,2% – к имипенему, 2,8% – к меропенему, цефепиму и ципрофлоксацину, резистентность к гентамицину не наблюдалась [7].

При исследовании резистентности возбудителей внутрибольничных инфекций штамм *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам было выявлено, что резистентность штаммов данной бактерии к указанным антибиотикам меняется в значительной степени в зависимости от источника их получения. Штаммы *P. aeruginosa*, полученные от образцов мочи, отличаются от штаммов, полученных от других материалов, более низкой резистентностью.

Как можно объяснить различие резистентности штаммов *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам в зависимости от источника получения? Известно, что при эмпирическом лечении инфекций мочевых путей бета-лактамы антибиотики применяются в ограниченном количестве. Поэтому резистентность к бета-лактамам антибиотикам в штаммах *P. aeruginosa* наблюдается мало. С другой стороны, бета-лактамы антибиотики широко применяются в медицинской практике. По этой причине, резистентность к бета-лактамам антибиотикам в штаммах *P. aeruginosa*, вызывающим воспалительные процессы в других частях организма, наблюдается чаще.

Во время исследования особенностей синтеза IsBL в возбудителях внутрибольничных инфекций штаммах *P. aeruginosa* было обнаружено, что синтез IsBL штаммов этих бактерий меняется в значительной степени в зависимости от источника инфекции. 2 штамма из 8 (25%)

штаммов *P. aeruginosa*, полученных из мочи, проявили активность IsBL, а в 4-х штаммах (44,4%), полученных с гноя, дренажа и абсцесса от инфекций в области хирургического вмешательства, в 7 штаммах (77,8%) *P. aeruginosa*, полученных из мокроты, был обнаружен синтез IsBL.

Различие синтеза IsBL в штаммах *P. aeruginosa* в зависимости от источников их получения можно объяснить с помощью вышеуказанных механизмов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсут-

ствии 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 автором. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 03.10.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Ashok A., Jaryal S., Thakur K., et al. Detection of Inducible and Non-inducible (constitutive) AmpC β -lactamase-producing Gram-Negative Bacteria among Family Enterobacteriaceae by Two Phenotypic Methods-Disk Antagonism Test (DAT) and AmpC disk Test at a tertiary Care Hospital, Himachal Pradesh // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. – 2016. – Vol. 5. №4. – P.133-139.

2. Boyle R., Curtis N., Kelly N., et al. Clinical implications of inducible beta-lactamase activity in Gram-negative in children // Pediatr Infect. Dis J. – 2002. – Vol. 21. №10. – P.935-940.

3. Kumar S., De A., Baveja S., Gore M. Prevalence and risk factors of metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species in burns and surgical wards in a tertiary care hospital // J. Lab. Physicians. – 2012. – Vol. 4. №1. – P.39-42.

4. Medina-Polo J., Jiménez-Alcaide E., García-González L., et al. Healthcare-associated infections in a department of urology: incidence and patterns of antibiotic resistance // Scand. J. Urol. – 2014. – Vol. 48. №2. – P.203-209.

5. Sanders W., Sanders C. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins // Rev. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 19. №4. – P.830-838.

6. Sanders C., Sanders W., Goering R. In-vitro antagonism of beta-lactam antibiotics by cefoxitin // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1982. – Vol. 21. – P.975-986.

7. Takesue Y., Watanabe A., Hanki H., et al. Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan // J. Infect. Chemother. – 2012. – Vol. 18. №6. – P.816-826.

Информация об авторе:

Атакишизаде Садрадин – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанского Медицинского Университета, Аз1034, Баку, пос. Сабунчи, ул. Калинина, д. 7, e-mail: iris.ax@mail.ru

Information About the Author:

Atakishizade Sadraddin – MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the Azerbaijan Medical University, Az 103, Baku, pos. Sabunchi Str. Kalinin, 7, e-mail: iris.ax@mail.ru

© СЛИЗОВСКИЙ Г.В., КУЖЕЛИВСКИЙ И.И., ШИКУНОВА Я.В., СИТКО Л.А., СИГАЕВА Ю.А. – 2017

УДК: 617.3

КРИОРЕГЕНЕРАТИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ НЕКРОЗЕ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Григорий Владимирович Слизовский¹, Иван Иванович Кужеливский², Яна Владимировна Шикунова³, Леонид Александрович Ситко⁴, Юлия Андреевна Сигарева¹, Елена Юрьевна Аникина¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., проф. О.С. Кобякова;

²Омский государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. В.А. Охлопков)

Резюме. Исследование проведено на 24 кроликах породы «шиншилла» обоего пола. Животным проведен ряд оперативных вмешательств на фоне асептического некроза головки бедренной кости по туннелизации и криовоздействию на очаг остеонекроза для оптимизации остеорепаративных процессов костной ткани. Контрольную группу составили 8 животных, которым оперативные вмешательства не проводились. В настоящем исследовании впервые была реализована и оценена новая методика биостимулирующих операций на предложенной оригинальной модели асептического некроза головки бедренной кости. Согласно данным гистоморфологических исследований при различном увеличении выявлен активно протекающий процесс неоостеогенеза, что свидетельствует об эффективности экспозиции хладагента для оптимизации остеоистогенеза в условиях экспериментальной модели асептического некроза головки бедренной кости. Результаты экспериментальных исследований позволяют применить предложенный разработанный способ криовоздействия на патологически измененную костную ткань при лечении болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей с целью активизации репаративной регенерации в некротически измененной головке.

Ключевые слова: криорегенерация; никелид титана; хладагент; остеохондропатия; болезнь Легг-Кальве-Пертеса.

CRYOREGENERATIVE APPLICATION IN AN IDIOPATHIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD IN AN EXPERIMENT

G. V. Slizovskiy¹, I. I. Kuzhelivskiy², Ya. V. Shikunova³, L. A. Sitko⁴, Yu. A. Sigareva¹, E. Yu. Anikina¹
(¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ²Omsk State Medical University, Omsk, Russia)

Summary. The study included 24 rabbits of both sexes. After experimental detection of the optimal cryoregenerative refrigerant exposure, animals underwent a number of surgical interventions against asynthetic necrosis of the femoral head due to tunneling and cryoexposure to the focus of osteonecrosis for optimizing osteoreparative processes of bone tissue in the

animals of the group, the group basis and tunneling without cryoexposure in animals of the comparison group. The control group consisted of 8 animals, which did not undergo surgical interventions. According to the data of histomorphological studies, we detected an actively developing neo-osteogenesis, which indicates the effectiveness of the 3-second exposure procedure for optimizing osteohystogenesis under the experimental model of aseptic necrosis of the femoral head. The obtained results of experimental studies make it possible to apply the proposed developed method of cryoapplication to pathologically altered bone tissue in the treatment of Legg-Calve-Perthes disease in a necrotically altered head.

Key words: titanium nickelide; kryoregeneration; osteochondropathy; the disease Legge-Calve-Perthes.

Проблемалечениязаболеванийопорно-двигательного аппарата является одной из наиболее актуальных в современной науке. Главным фокусом для отечественной регенеративной медицины становятся способы лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-суставной системы у детей [1,2,3]. Нарушение опороспособности при заболеваниях крупных суставов влечет за собой нарушение социальной адаптации и снижение качества жизни. Многие исследования имеют профилактическую направленность, они нацелены на предупреждение развития заболевания либо его осложнений. Ряд работ посвящен апробированию способов регенеративной медицины в экспериментальных условиях с дальнейшим применением разработанных методик лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-суставной системы у детей в условиях стационара [3,4]. К передовому методу регенеративной медицины относят криотехнологии [1,4,5]. Как правило, воздействие ультранизкой температуры на биологическую ткань в современной хирургии ассоциируется с её последующим разрушением [1]. Однако при условии постепенного отведения тепла или кратковременной экспозиции хладагента существует возможность использования другого свойства ультранизких температур – эффекта субдеструктивного криовоздействия с последующей регенерацией ткани. Идея использования субдеструктивного криовоздействия в рассматриваемом случае сфокусирована на лечении асептического некроза головки бедренной кости у детей (болезнь Легг-Кальве-Пертеса) путём туннелизации шейки бедренной кости с последующим криовоздействием на очаг остеонекроза в головке. Перед применением предлагаемого способа в клинике, как известно, необходимо осуществление экспериментальных испытаний на лабораторных животных.

Цель исследования: оценка эффективности субдеструктивного криовоздействия на очаг остеонекроза головки бедренной кости экспериментальной модели, максимально приближенной к болезни Легг-Кальве-Пертеса.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 24 кроликах породы «шиншилла» обоего пола, начиная с четырёхмесячного возраста, массой тела 2700-3500 г, после изоляции в карантинном отделении в течение 15 дней. Животных содержали в клетках в виварии, 12 часов день, 12 часов ночь. Питание стандартное в условиях виварии. Операции проводились под общей анестезией в соответствии с этическими требованиями к экспериментальной работе.

Все экспериментальные проведены с учетом требований Хельсинской Декларации обращения с животными и в строгом соответствии с Международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных и ТПК 125-2008* (02040). Экспериментальные исследования выполнены с соблюдением требований приказа Минздрава СССР № 176 от 12.08.1977 г. Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России проведение научно-исследовательской работы по протоколу «Хирургическое лечение диспластических заболеваний у детей с использованием криотехнологий, имплантов никелида титана и методов ранней артропластики» (экспериментальная часть) было одобрено с заключением о соответствии запланированных экспериментальных исследований

этическим нормам и регламентирующим правилам (регистрационный № 4669/1 от 21.03.2016 г.).

Экспериментальные исследования проводились на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий лабораторией – В.В. Иванов). Гистологические исследования осуществлялись на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующая – проф. М.В. Завьялова) и на базе лаборатории электронной микроскопии (руководитель – А.А. Миллер). Рентгенологические исследования осуществлялись на базе отделения ветеринарии (ветеринарный врач – В.И. Максимов) ветеринарной клиники при сельскохозяйственной академии г. Томска (заведующий – А.П. Недзельский).

Животным после экспериментального выявления наиболее оптимальной криорегенеративной экспозиции хладагента [6] проведен ряд оперативных вмешательств на фоне АНГБК по туннелизации и криовоздействию на очаг остеонекроза для оптимизации остеорепаративных процессов костной ткани у животных группы № 1 (основная, n=8) и туннелизация без криовоздействия у 8 животных группы № 2 (сравнения, n=8). Группу № 3 (контрольную) составило 8 животных с АНГБК, им оперативные вмешательства не проводились.

Гистоморфологические исследования (электронная и световая микроскопия) проводились без выведения животных из эксперимента в различные сроки после операции с целью изучения активности регенеративных изменений костной структуры участка некроза головки бедренной кости, полученного в эксперименте, после туннелизации с криовоздействием и без такового. Поскольку результаты статистической обработки результатов гистологических исследований специфичны и актуальны для узких специалистов-морфологов и гистологов, авторы сочли целесообразным привести экспериментальный пример двух животных – основной группы и группы сравнения.

Экспериментальный пример

В условиях операционной под общей анестезией 0,5 мл рометара выбрито операционное поле. После внутривенного введения 0,2 мл калипсола проведен прямой разрез кожи животного в проекции большого вертела правой бедренной кости длиной до 4 см. После разреза кожи осуществлен доступ к большому вертелу бедренной кости. Далее произведена туннелизация шейки бедренной кости с использованием электрической дрели и сверла диаметром 3 мм. После доступа к большому вертелу и осуществления туннелизации в отверстие помещен проводник хладагента с наконечником-кондуктором из пористого никелида [7]. Наконечник имеет внутренний шаг резьбы 1,5 мм и навинчивается на универсальный медицинский криохирургический аппарат «Ледок». Проведено криохирургическое воздействие в субдеструктивной дозировке хладагента в количестве 3 с. На третьей секунде субдеструктивного криовоздействия рана наполнилась паром от хладагента. Проводник удален из туннеля. Наличие пара от хладагента явилось дополнительным критерием достаточного субдеструктивного отведения тепла, поскольку совпало с требуемой экспозицией хладагента. После криовоздействия проведен контроль гемостаза в ране. Визуально в наружном отверстии туннеля отмечается кровяной сгусток. Остановка кровотечения и появление кровяного сгустка объясняют гемостатическое свойство ультранизких температур [8].

Рана ушита послойно. Шов обработан антисептиком. Внутримышечно поставлен антибиотик (цефурабол) 0,3 мг однократно. Все оперированные животные из наркоза вышли без осложнений, отпаивание и уход стандартный для послеоперационного животного. На 10-е сутки проведен забор регенерата у животных с проведенной туннелизацией и у животных, которым туннелизация была дополнена субдеструктивным криовоздействием. Всем животным проведено рентгенологическое исследование тазобедренных суставов в прямой проекции. В послеоперационном периоде самочувствие животных было удовлетворительным. Раза зажила вторичным натяжением. Животным группы сравнения проведены аналогичные оперативные вмешательства без криовоздействия на туннель в шейке бедренной кости.

Результаты и обсуждение

На 10-е сутки после проведенных оперативных вмешательств интраоперационно под наркозом был иссечен сформировавшийся регенерат в области туннеля проксимального отдела бедренной кости. Визуально определялись светлые плотно-эластичные белесоватые наслоения, внешне напоминающие соединительную ткань. Перед иссечением криорегенерата животному было проведена обзорная рентгенография тазобедренных суставов (рис. 1). Однако в условиях эксперимента на животных малых размеров рентгенографические методы исследования малоинформативны и низкодоказуемы, поэтому наиболее предпочтительными являются микроскопические способы доказательства эффективности предложенной методики.



Рис. 1. Обзорная рентгенография тазобедренных суставов экспериментального животного на десятые сутки после хирургического лечения путём криовоздействия 3 секунды.

Далее проведен забор криорегенерата с использованием глазного скальпеля *Ortium* и микроложечки Фолькмана из области туннеля шейки бедренной кости для проведения морфологических исследований (световая и электронная микроскопия). Помимо забора криорегенерата был произведен забор материала из туннеля шейки бедренной кости животных группы сравнения, не подвергшихся дополнительному криовоздействию.

Гистоморфологическое исследование регенерата группы сравнения демонстрирует обычное образование первичной костной мозоли через развитие хрящевой и соединительной ткани.

Далее представлены микроскопические исследования зоны криорегенерата в условиях модели АНГБК. Наиболее информативная картина неоостеогенеза, демонстрирующая активную кальцификацию регенерата и типичные признаки активного неоостеогенеза, представлена на 60-кратном и электронном микроскопическом увеличении.

Световая микроскопия криорегенерата при 60-кратном увеличении с трёхсекундной экспозицией хладагента демонстрирует интенсивную кальцинацию регенерата в условиях АНГБК. Микроскопическая картина схожа с трёхсекундной экспозицией на фоне патологически не изменённой кости. Первичная костная мозоль состоит из волокнистой и ретикулофиброзной ткани. Регенерат представлен цепочками остеобластов (рис. 2).

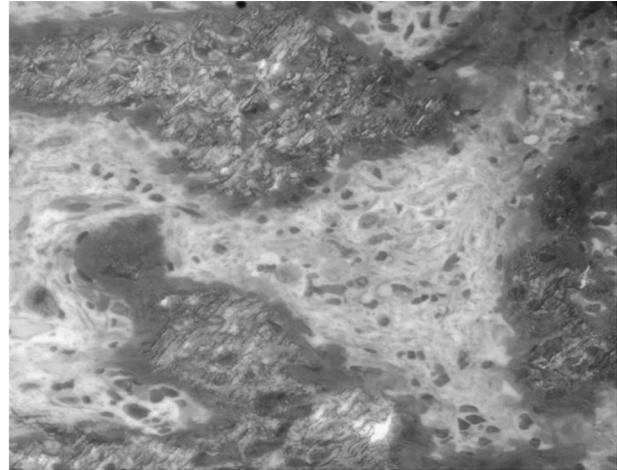


Рис. 2. Криорегенерат из туннеля после трехсекундного криовоздействия. Полутонкий срез. Окраска – толуидиновый синий. Увеличение х60.

Микроскопически на увеличении 400 выявлена выраженная пролиферация остеобластов и фибробластов, васкуляризация с формированием мелких сосудов капиллярного типа, а также инфильтрация единичными лимфоцитами (рис. 3).

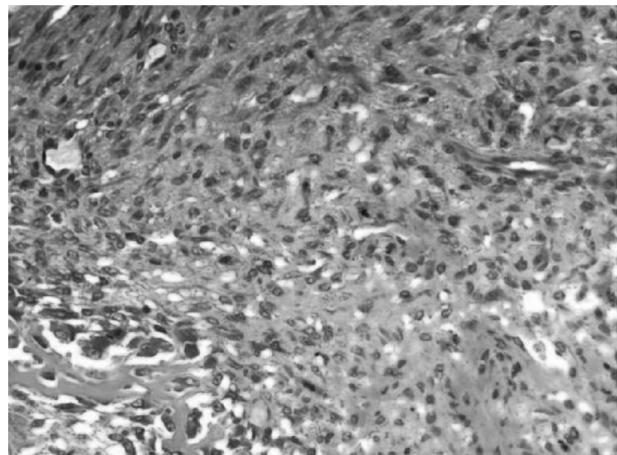


Рис. 3. Выраженная пролиферация остеобластов, фибробластов, васкуляризация и инфильтрация единичными лимфоцитами в образце ткани после туннелизации, подвергшейся криовоздействию на протяжении 3 секунд на фоне остеонекроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х400.

При исследовании электронных микроскопических снимков на увеличении 2500 выявлено, что остеокласты характеризуются большим количеством включений в цитоплазме, что характеризует активную резорбцию костной ткани. Отмечается наличие значительного количества остеобластов с цитоплазмой, богатой органеллами. Это свидетельствует о наличии активных процессов остеосинтеза, что является типичным для репарации костной ткани (рис. 4).

При исследовании электронных микроскопических снимков на увеличении 4500 так же выявлены активные процессы регенерации. Остеобласты в большом количестве. Их цитоплазма содержит значительное количе-

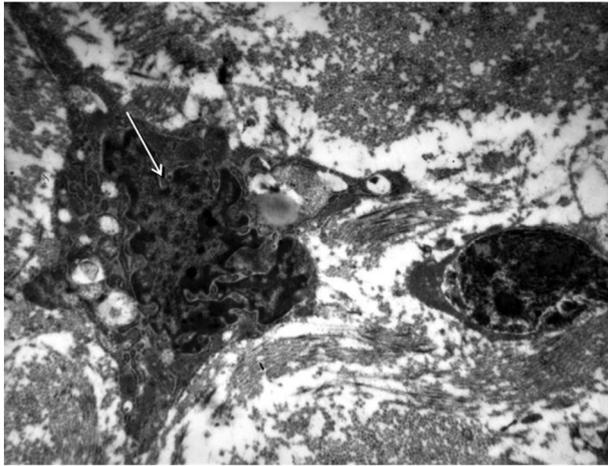


Рис. 4. Туннелизация с криовоздействием 3 сек. Остеокласт (стрелка) с включениями в цитоплазме. Остеобласт. Электронная микрофотография. Увеличение x2500.

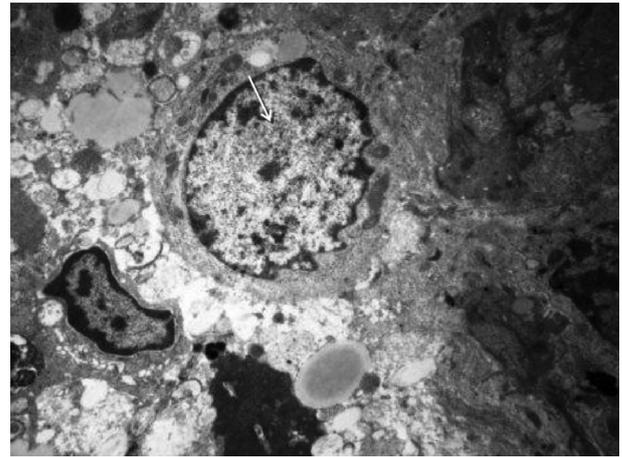


Рис. 5. Туннелизация с криовоздействием 3 секунды. Остеобласт (стрелка) с цитоплазмой, богатой органеллами. Увеличение x4500.

ство органелл, что свидетельствует о высокой синтетической активности. Остеоциты имеют неотличимое от нормального строение. Межклеточное вещество характеризуется наличием большого количества коллагеновых волокон. Определяется активное обызвествление костного матрикса (рис. 5).

Результаты гистоморфологических исследований при различном увеличении (световая, электронная микроскопия) показали активно протекающий процесс неоостеогенеза, что свидетельствует об эффективности методики 3-х секундной экспозиции хладагента для оптимизации остеогенеза в условиях экспериментальной модели АНГБК.

Таким образом, проведённые экспериментальные исследования доказывают выраженный регенеративный эффект субдеструктивного криовоздействия на патологически изменённую костную ткань с предложенной экспозицией 3 с. Полученные результаты экспериментальных исследований позволяют применить предложенный разработанный способ криовоздействия

на патологически изменённую костную ткань при лечении асептического некроза головки бедренной кости у детей путём туннелизации шейки бедренной кости до патологически изменённых очагов костной ткани и субдеструктивного криовоздействия с целью активизации репаративной регенерации в некротически изменённой головке.

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: 27.09.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крестьянин И.В., Разумовский А.Ю., Крестьянин В.М. и др. Стационарзамещающие технологии как инструмент для успешной работы Детского центра амбулаторной ортопедии и хирургии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 146. №7. – С.25-28.
2. Синюк И.В., Дударев В.А. Лечение болезни Пертеса методом регенерации костной ткани // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – Т. 5. №5. – С.404-406.
3. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И. Современное состояние проблемы лечения костной патологии у детей // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №2. – С.64-77.
4. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А. Современное состояние проблемы лечения заболеваний костно-суставной системы у детей // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – Т. 63. №4. – С.4-12.
5. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А. Субдеструктивное криовоздействие на костную ткань в эксперименте // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10. №1. – С.44-48. – DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-44-48.
6. Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э. и др. Хирургическое лечение килевидной деформации грудной клетки у детей с применением материалов из никелида титана // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10. №4. – С.161-165.
7. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Уразова О.И. Устройство для хирургического лечения болезни Пертеса. Патент РФ на полезную модель № 153023 от 27.06.2015 г.

REFERENCES

1. Krest'yashin I.V., Razumovskiy A.Yu., Krest'yashin V.M., et al. Modern technologies substituting outpatient for inpatient care in the work of the childrens centre of outpatient surgery, traumatology and orthopedics // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2016. – Vol. 146. №7. – P.25-28. (in Russian)
2. Sinyuk I.V., Dudarev V.A. Treatment of Perthes' disease by boneregeneration // Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. – 2015. – Vol. 5. №5. – P.404-406. (in Russian)
3. Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I. State of the art of the treatment of bone pathology in children // Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. – 2012. – Vol. 11. №2. – P.64-77. (in Russian)
4. Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Sitko L.A. Current status of treatment for diseases of the osteoarticular system in children // Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass. – 2015. – Vol. 63. №4. – P.4-12. (in Russian)
5. Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Sitko L.A. Bone subdestructive kryoapplicaton in the experiment // Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. – 2017. – Vol. 10. №1. – P.44-48. (in Russian). – DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-44-48
6. Slizovskiy G.V., Maslikov V.M., Gyunter V.E., et al. Surgical treatment of keeled chest in children using titanium nickelide materials // Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. – 2011. – Vol. 10. №4. – P.161-165. (in Russian)
7. Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Urazova O.I. Device for surgical treatment of Perthes disease. Russian Federation patent RU 153023. 2015 Jun 27 (in Russian)

Информация об авторах:

Слизовский Григорий Владимирович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских хирургических болезней СибГМУ; Кужеливский Иван Иванович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры детских хирургических болезней СибГМУ, e-mail: kuzhel@rambler.ru; Шикунова Яна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры детских хирургических болезней СибГМУ; Ситко Леонид Александрович – Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии Омской государственной медицинской академии; Сигарева Юлия Андреевна – студентка 5 курса лечебного факультета СибГМУ; Аникина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и оперативной хирургии СибГМУ

Information About the Authors:

Slizovskiy G.V. – Ph.D. in Medicine, Head of the Chair of Paediatric Surgical Diseases of SSMU; Kuzhelivskiy I.I. – Ph.D. in Medicine, docent of Paediatric Surgical Diseases of SSMU, e-mail: kuzhel@rambler.ru; Shikunova Ya.V. – Ph.D. in Medicine, assistant of Paediatric Surgical Diseases of SSMU; Sitko L.A. – Dr. scient. med, Associate Professor of children surgery of OSMU; Sigareva Yu. A. – 5th year student of the medical faculty of SSMU; Anikina E.Yu. - Ph.D. in Medicine, docent of the Chair of Human Anatomy with a course of Topographic Anatomy and Operative Surgery SSMU

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ДОЛМАТОВ С.Н., ДОЛМАТОВА Т.В. – 2017
УДК 314.116

ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ КАК ФАКТОР ОГРАНИЧЕНИЯ ТЕМПОВ РАЗВИТИЯ ЛЕСНОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Сергей Николаевич Долматов¹, Татьяна Викторовна Долматова²

(¹Сибирский государственный институт науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева, и.о. ректора – к.т.н., доц. Д.Н. Деревянных; ²Клиника «Добрый доктор», Красноярск, директор – Е.В. Куршакова)

Резюме. Развитию экономики Сибири и Дальнего Востока уделяется значительное внимание. Лесной и химический комплекс – основные отрасли промышленности этих регионов. В перспективных планах развития региона до 2030 года предусмотрено увеличение объема производства и потребления продукции лесохимической переработки в 1,5-2 раза. Обеспечение реализации планов развития лесной и химической промышленности неизбежно сталкивается с проблемой недостаточной кадровой обеспеченности действующих и запланированных к введению в строй профильных предприятий. Анализ численности населения Сибири и Дальнего Востока показывает устойчивую отрицательную динамику. За последние 20 лет население региона сократилось на 12%. Это связано с демографическими факторами, оттоком населения за счет миграции в другие регионы, снижением уровня жизни, ухудшением здоровья и высокой смертностью. Показатели уровня смертности от злоупотребления алкоголем, число самоубийств в регионе превышают средние данные по РФ на 40-60%. Больных наркоманией больше в 1,6 раза. Эти факторы будут серьезно ограничивать перспективы развитие лесной и химической промышленности и региона в целом.

Ключевые слова: развитие Сибири и Дальнего Востока; лесная промышленность; трудоспособное население; демография; рождаемость; смертность.

DEMOGRAPHIC SITUATION IN SIBERIA AND THE FAR EAST AS A FACTOR OF THE LIMITATIONS OF THE TERMS OF DEVELOPMENT OF THE FOREST AND CHEMICAL INDUSTRY

S.N. Dolmatov¹, T.V. Dolmatova²

(¹Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, Russian Federation;
²Clinic "Good Doctor", Krasnoyarsk, Russian Federation)

Summary. The development of the economy of Siberia and the Far East is given considerable attention. The forest and chemical complex are the main industries of these regions. In the long-term plans for the development of the region until 2030, it is planned to increase the volume of production and consumption of wood-chemical processing products by 1.5-2 times. Ensuring the implementation of plans for the development of the forestry and chemical industries inevitably faces the problem of insufficient staffing of the core enterprises that are in operation and planned for commissioning. Analysis of the population of Siberia and the Far East shows a steady negative dynamics. Over the past 20 years, the region's population has decreased by 12%. This is due to demographic factors, outflow of population due to migration to other regions, a decline in living standards, deteriorating health and high mortality. Indicators of the death rate of alcohol abuse, the number of suicides in the region exceed the average for Russia by 40-60%. The amount of the patients with drug addiction are 1.6 times more. These factors will severely limit the prospects for the development of the forestry and chemical industries and the region as a whole.

Key words: development of Siberia and the Far East; timber industry; able-bodied population; demography; fertility; mortality.

В 2012 г. глава правительства России В.В. Путин в своем послании указал на начало реализации новой формы управления ресурсами Сибири и Дальнего Востока, а именно о создании госкорпорации «Восток», в задачу которой входит развитие региона и освоение ресурсов Сибири и Дальнего Востока. Также был создан

Фонд развития Дальнего Востока и Байкальского региона, который являясь государственным институтом развития, должен выступать катализатором инвестиционного процесса в регионе, способствуя ускоренному социально-экономическому развитию [3].

Логичным этапом, последовавшим за созданием

корпорации «Восток», являлась разработка программ и прогнозов развития лесопромышленного комплекса на период до 2020 г. и 2030 г. [2,10]. Эти программы предусматривают увеличение объемов промышленного производства и потребления лесобумажных продуктов к 2030 г. в 1,5-2,0 раза. Приоритет в развитии лесопромышленного комплекса отводится многолесным районам Сибири и Дальнего Востока, на территории которых планируется строительство лесоперерабатывающих предприятий большой мощности. За период до 2030 г. в Сибирском федеральном округе прогнозируется ввод мощностей по производству пиломатериалов в объеме до 5,6 млн м³, листовых древесных материалов – 2,0 млн. м³, древесно-волокнистых полуфабрикатов – 2,9 млн. т, бумаге и картону – 2,8 млн. т. Реализация таких обширных планов невозможна без привлечения значительных масс трудоспособного населения, причем необходима их профессиональная подготовка в учебных заведениях различного уровня и профиля.

Целью настоящего исследования является изучение современных региональных особенностей, характерных для Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в области демографии, показателей здоровья и смертности населения в аспекте возможности реализации кадрового потенциала для обеспечения задач, обозначенных в приоритетных планах развития Сибири и Дальнего Востока, озвученных президентом и правительством РФ.

Материалы и методы

Проведен анализ публикаций и статистических данных в области кадрового обеспечения лесной промышленности. Проанализирована динамика численности населения СФО и ДВО, выявлены аспекты и факторы, оказывающие существенное влияние на показатели заболеваемости, смертности населения.

Результаты и обсуждение

В докладе «О повышении эффективности лесного комплекса» сказано о недостаточной кадровой обеспеченности лесозаготовительной и деревоперерабатывающей промышленности, а также органов и служб лесного хозяйства [2]. В настоящее время общая численность работников в лесном секторе составляет 1,1 млн человек (40% – в лесном хозяйстве и на лесозаготовках; 45% – в переработке древесины, 15% – в ЦБП и лесохимии). Учитывая возможную ошибку оценочного показателя (30%), ежегодная потребность в специалистах с высшим и средним специальным образованием составляет около 16 тыс. человек. По данным официальной статистики ежегодный выпуск дипломированных специалистов, бакалавров и магистров составлял около 5,9 тыс. человек, средние профессиональные образовательные учреждения готовят около 4,7 тыс. человек. На бюджетное обучение в 2012 г. на «Лесное дело» поступило 5033 студента. В 2015 году число снизилось до 3900 чел. К 2020 г. этот показатель снизится до 2000-2500 выпускников в год. Уже с 2014 г. прием студентов на эти специальности снизился в 1,4 раза. Между тем, уже сейчас потребность в кадрах с высшим образованием превышает показатели приема. Потребность в кадрах с высшим профессиональным образованием только по направлению подготовки «Лесное дело» составляет свыше 4 тыс. человек. Так, средний возраст, работающих в лесном комплексе, приближается к 60 годам. На ряде предприятий доля персонала с высшим образованием составляет 5-8%, а доля численности молодых специалистов в лесном комплексе остается ниже

удельного веса специалистов, достигших пенсионного возраста. Острой остается проблема закрепления молодых специалистов. Кадровое обеспечение лесного и деревоперерабатывающего комплекса является серьезной проблемой современного этапа развития этих отраслей промышленности. Также имеются проблемы обеспечения набора абитуриентов на специальности лесного и химического профиля. Выпускников школ не привлекает работа, связанная с уходом за лесом, лесозаготовкой и деревопереработкой. Кроме того, само количество выпускников школ с каждым годом неуклонно сокращается [5].

Еще в 1990-е годы население Сибири и Дальнего Востока вступило в полосу демографического кризиса. Это было связано с одновременным сокращением уровня рождаемости и ростом смертности. Ситуация в СФО и ДВО усугублялась миграционным оттоком, который значительно превышал его приток. К 2000-м годам уровень и качество жизни несколько возросло, в сравнении с 1990-ми годами и ситуация с оттоком населения несколько стабилизировалась, но динамика все еще негативна. Немаловажен тот факт, что из СФО и ДВО мигрирует в основном максимально мобильное население трудоспособного возраста.

Таблица 1

Численность постоянного населения Сибирского и Дальневосточного округов

Год	Сибирский, тыс.чел	Динамика изменения, % к предыдущему году	Дальневосточный, тыс.чел	Динамика изменения, % к предыдущему году
2002	20178	100	6743	100
2003	20031	-0,7	6680	-0,9
2004	19901	-0,65	6634	-0,7
2005	19794	-0,54	6593	-0,6
2006	19676	-0,6	6547	-0,7
2007	19590	-0,19	6509	-0,5
2008	19553	-0,19	6486	-0,3
2009	19545	+0,08	6460	-0,4
2010	19561	+0,08	6440	-0,3
2011	19252	-1,6	6285	-2,5
2012	19261	+0,05	6266	-0,3
2013	19278	+0,09	6251	-0,2
2014	19293	+0,08	6227	-0,38
2015	19312	+0,09	6211	-0,26
2002-2015	-866	-4,4	-532	-8,7

Анализ данных таблицы [6,8] позволяет сделать вывод о наличии устойчивой картины убыли населения Сибирского и Дальневосточного округов. Пик убыли (1,6 и 2,5%, для СФО и ДВО) приходится на начало кризисных экономических явлений 2010-2012-х годов, последствия которых продолжают оказывать негативное влияние и поныне.

По данным переписи населения 2016 г., численность населения Сибирского и Дальневосточного округов составила 25,5 млн. человек. По данным на 1990 г на этих территориях проживало 29,1 млн чел. Т.е. произошло снижение на 3,6 млн чел или на 12%. Исследования показали [9], что восстановление численности населения после такого значительного уменьшения идет очень медленно. В частности, при сокращающихся репродуктивных контингентах, особенно женщин в возрасте 20-29 лет (ныне их 7,3% и в 2025 г. будет около 5%), чтобы поддерживать численность родившихся на существующем уровне, надо увеличивать в соответствующей мере суммарный коэффициент рождаемости. Так, к 2030 г. численность женщин репродуктивного возраста будет меньше нынешней на 13%, причем все это сокращение придется на самый активный репродуктивный возраст. Женщин в возрасте 20-29 лет будет меньше на 40%. Для компенсации такого сокращения репродуктивных контингентов с тем, чтобы в 2030 г. родились то же количество детей, что и в 2015-2016, потребуются увеличение суммарного коэффициента рождаемости в 1,3 раза: с 1,49 до 1,95 в 2030 г. или на 24%. Такие темпы роста были

возможны и практически реализованы в периоды после глобальных войн (1-я и 2-я мировая). Очевидно, что в настоящее время такие темпы роста не реальны. После 2010 г. репродуктивную функцию начали реализовывать женщины, рожденные в 1990-е годы, которые, как правило, были единственными детьми в семье. Наличие единственного ребенка в семье приводит к минимизации ценностных ориентиров двух-трехдетных семей [7].

По самым оптимистичным прогнозам, на период до 2030 г. в Сибири и на Дальнем Востоке ожидается умеренное сокращение численности населения – с 25,5 млн человек (2016 г.) до 25,2 млн человек (2030 г.). По пессимистичному прогнозу, возможно значительное сокращение численности – до 23 млн человек.

При таких прогнозах имеется существенное территориальное расхождение темпов снижения численности населения. В крупных городах, областных и краевых центрах численность населения может даже расти, а окраины и периферийная часть краев и областей станет все более безлюдной.

В самой структуре трудоспособного населения (по возрастному принципу) имеются негативные тенденции. В период до 2008 г. трудоспособное население росло за счёт увеличения доли молодого населения. В дальнейшем эта доля постоянно снижается и растет средний возраст населения. Эти явления имеют системный, длительный характер, что ведет к дефициту трудовых ресурсов в Сибири и Дальнего Востока. Учитывая то, что специалисты лесозаготовительной, деревообрабатывающей и лесохимической отраслей никогда не относились к «золотому» пулу высокооплачиваемых специальностей (нефтедобыча и нефтепереработка, ИТ-технологии и т.п.), неизбежно возникнут и уже имеют место признаки кадрового голода этих отраслей.

Среднедушевые месячные доходы населения Сибири и Дальнего Востока существенно ниже, чем средний показатель по стране. Только Красноярский край, начиная с 2007 г., по этому показателю достиг среднего уровня по РФ. На общем уровне жизни населения СФО и ДВО сказываются постоянно ухудшающаяся экологическая обстановка, суровые климатические условия. При этом общая стоимость постоянных затрат на жизнедеятельность, стоимость бензина, энергоносителей, продуктов питания, услуг ЖКХ превышает аналогичные показатели многих регионов России. Этот дисбаланс никак не компенсируется. Население Сибири и Дальнего Востока оторвано от рекреационных зон, теплых морей и культурных центров. Это формирует негативный образ региона, образуя своего рода вахтовой, временной характер работы, когда многие группы населения стремятся уехать и уезжают в другие регионы РФ, не формируя устойчивые агломерации в виде семейственности, профессиональных династий.

В экономически тяжелые 1990-е годы сформировались катастрофические тенденции ухудшения здоровья населения Сибири и Дальнего Востока, что крайне негативно сказалось на воспроизводстве населения. Каждое последующее поколение в России обладает худшим потенциалом здоровья по сравнению с предыдущим. Уровень смертности от осложнений беременности, родов и послеродового периода в пересчете на 100 тыс. родившихся живыми составляет по РФ 10,9 чел. По СФО и ДВО 15,2 чел и 16,0 чел, соответственно [8]. Т.е. показатель смертности от осложнений при беременности, как показатель общего здоровья женщин и качества медицинской помощи, в Сибири и на Дальнем Востоке на 39-47% выше, чем средний уровень по РФ.

В ухудшении демографических показателей Сибири

и Дальнего Востока значительную роль играет алкоголизация, наркотизация и криминализация населения [4,5,6]. Средний показатель смертности от отравлений алкоголем составляет по РФ 13,7 чел. на 100 тыс. трудоспособного населения, для Сибирского федерального округа этот показатель равен 19,6 (превышение на 43%), показатель числа самоубийств для РФ и СФО составляет соответственно 23,5 и 38,5 чел (превышение 64%) [8]. По СФО на 100 тыс. жителей приходится 389 человек, больных наркоманией и состоящих на учёте, что в 1,6 раза больше, чем в целом по РФ. На фоне высоких общероссийских показателей Сибирь и Дальний Восток являются регионами с высокой криминогенностью. Средние значения уровня преступности по СФО на 20% выше средним показателем по субъектам РФ. Практически все юноши призывного возраста страдают хроническими заболеваниями. Около 40% молодых людей принимают алкоголь и наркотики.

Анализ вышеприведенных данных позволяет сделать вывод о наличии устойчивой тенденции сокращения численности населения СФО и ДВО. Это порождает определенную геополитическую опасность. Значительные территории, при снижении заселенности, могут стать объектом экспансии других стран и этнических групп. Этому в значительной степени способствуют объективные факторы снижения уровня рождаемости и повышенная смертность, факторы алкоголизации и наркотизации населения. Вместе с тем, административная практика управления субъектами и муниципалитетами также вносит свое негативное влияние. В последнее время отмечается тенденция сокращения числа социально значимых объектов – школ, медицинских пунктов, почтовых отделений, налоговых инспекций, отделений полиции. При оптимизации числа этих объектов используются нормативы европейской, более населенной части РФ. Принят вектор на укрупнение, административное объединение районов, рабочих поселков, деревень и прочих поселений. Из-за значительного расстояния между населенными пунктами в СФО и ДВО, население практически лишается возможности своевременно получить скорую и плановую медицинскую помощь, образовательные, социальные и прочие обязательные услуги. Это еще сильнее стимулирует отток населения. Логика административного регулирования совершенно не учитывает перспективность района в расчете на длительный период (10...20 и более лет) его освоения. Не создаются стимулы для сохранения имеющегося населения. Населенные пункты признаются бесперспективными, медленно угасают или вовсе прекращают свое существование.

Таким образом, рассчитывать на реализацию грандиозных планов по развитию Сибири и Дальнего Востока, озвученных президентом и правительством РФ, без коренного пересмотра политики в области демографии обозначенного района, не представляется возможным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 21.09.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боева А.В., Лисовцов А.А. Характеристика медико-демографической ситуации в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №6. –

C.116-119.

2. Доклад о повышении эффективности лесного комплекса. Государственный совет РФ. – М., 2013. – 139 с.

3. Доклад об основных направлениях повышения эффективности бюджетных расходов в субъектах Российской Федерации. – М.: Министерство финансов, 2016. – 185 с.
4. *Зобнин Ю.В.* Массовое отравление метиловым спиртом в Иркутске в декабре 2016 года // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2017. – №3. – С.29-36.
5. *Лабыгина А.В., Загарская Е.Ю., Сутурина Л.В. и др.* Репродуктивное здоровье детей основных этносов Восточной Сибири, проживающих в сельской местности // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2013. – №4. – С.36-40.
6. *Лещенко Я.А., Лисовцов А.А.* Смертность населения Сибири в постсоветский период // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2010. – №4. – С.194-198.

7. *Медведева О.В.* Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных семей // *Общественное здоровье и здравоохранение*. – 2010. – №1. – С.87-89.
8. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 году: Статистический справочник. – М.: Минздрав России, 2015. – 186 с.
9. *Рыбаковский Л.Л.* Людские потери СССР и России в Великой Отечественной войне. – М.: Экон-Информ, 2010. – 140 с.
10. Стратегия развития лесного комплекса Российской Федерации на период до 2020 года, утверждена приказом Минпромторга России от 30.10.2008 № 248/482. – М., 2008. – 185 с.

REFERENCES

1. *Boeva A.V., Lisovtsov A.A.* Characteristics of the medical and demographic situation in the Irkutsk region // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2013. – №6. – P.116-119. (in Russian)
2. Report on improving the efficiency of the forest complex. The State Council of the Russian Federation. – Moscow, 2013. – 139 p.(in Russian)
3. Report on the main directions of increasing the effectiveness of budget expenditures in the constituent entities of the Russian Federation. – Moscow: Ministry of Finance, 2016. – 185 p. (in Russian)
4. *Zobnin Y.V.* Mass poisoning with methyl alcohol in Irkutsk in December 2016 // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2017. – №3 – P.29-36. (in Russian)
5. *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 // *Bulleten Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. – 2013. – №4 (92). – P.36-40. (in Russian)

6. *Leshchenko Y.A., Lisovtsov A.A.* Mortality of the population of Siberia in the post-Soviet period // *Bulleten Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. – 2010. – №4. – P.194-198. (in Russian)
7. *Medvedeva O.V.* Medico-social aspects of reproductive health of modern families // *Obshhestvennoezdorov'e i zdravooхранenie*. – 2010. – №1. – P.87-89. (in Russian)
8. Medico-demographic indicators of the Russian Federation in 2014: Statistical directory. – Moscow: Ministry of Health of Russia, 2015. – 186 p. (in Russian)
9. *Rybakovskij L.L.* Human losses of the USSR and Russia in the Great Patriotic War. – Moscow: Econ-Inform, 2010. – 140 p. (in Russian)
10. Strategy for the forest sector of the Russian Federation for the period till 2020, approved by the Russian Ministry of Industry from 30.10.2008 № 248/482. – Moscow, 2008. – 185 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Долматов Сергей Николаевич – доцент кафедры технологии и оборудования лесозаготовок, института лесных технологий СибГУ им М.Ф. Решетнева, к.т.н., доцент, 660049 г. Красноярск, пр. Мира 82, тел. 8 (3912) 275311, e-mail: pipinaskus@mail.ru; Долматова Татьяна Викторовна – врач акушер-гинеколог клиника «Добрый Доктор», 660049 г. Красноярск, ул. Урицкого, 31, тел. 8 (3912) 918683, e-mail: dolmatova@rambler.ru.

Information About the Authors:

Dolmatov Sergey Nikolaevich – Associate Professor of the Department of Technology and Logging Equipment, Forest Technologies Institute of SibSU named after M.F. Reshetneva, Ph.D., Associate Professor, 660049 Krasnoyarsk, Mira Avenue 82, tel. 8 (3912) 275311, e-mail: pipinaskus@mail.ru; Dolmatova Tatyana Viktorovna – doctor obstetrician-gynecologist clinic “Good Doctor”, 660049 Krasnoyarsk, ul. Uritsky, 31, tel. 8 (3912) 918683, e-mail: dolmatova@rambler.ru

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ВАЛИЕВ А.Х. – 2017.

УДК: 581.557. 63 (575.)3

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ АЛКАЛОИДОВ ЛИСТЬЕВ *PEDICULARIS OLGAE REGEL*

Абдуджаббор Халкуллоевич Валиев

(Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан, ректор – д.м.н., проф. М.К. Гулзода, кафедра фармацевтической технологии, заведующий – к.фарм.н. А.Х. Валиев)

Резюме. Среди природных соединений алкалоиды приобрели особенное значение вследствие их огромного структурного многообразия и высокой физиологической активности. Им принадлежит важное место в развитии органической химии, особенно химии гетероциклических соединений. Целью исследований является изучение геометрической конфигурации и электронной структуры алкалоидов надземной части растения *Pedicularis Olgae Regel* (сем. *Scrophulariaceae Juss.*): педикулин ($C_{10}H_{11}NO$), педикулидин ($C_{10}H_9NO$), педикулинин ($C_{10}H_{13}NO$), педикулярин ($C_{10}H_{11}NO_2$), педикуляридин ($C_{10}H_{11}NO$) и плантагонин ($C_{10}N_1H_{11}O_2$), а также рассчитать и установить значение молекулярных дескрипторов, необходимых для прогнозирования фармакологической активности. Вместе с тем, изучены параметры количественного соотношения структуры-активности (QSAR) для каждого алкалоида. Молекулы этих алкалоидов изучены методом молекулярных орбиталей в полупирическом приближении с учетом 61, 57, 61, 63, 59 и 63 молекулярных орбиталей, соответственно. На основе показателей энергии молекулы при квантово-химическом расчете изучены конфигурационные особенности и электронные структуры молекул алкалоидов со стабильной минимальной энергетической конфигурацией. Метод PM3 позволил определить показатель энергии молекулы каждого алкалоида в приемлемой конфигурации. Вместе с тем, установлены значения HOMO (самая высокая занятая молекулярная орбиталь) и LUMO (самая низкая незанятая молекулярная орбиталь), на основе разности которых определены значения ширины HOMO-LUMO. Энергетическая щель (ширины HOMO-LUMO) молекулы педикулина составляет -7,865 эВ, молекулы педикулидина -9,159 эВ, молекулы педикулинина -9,717 эВ, молекулы педикулярина -9,750 эВ, молекулы педикуляридина -9,768 эВ, а энергетические щели молекулы плантагонина составляет -9,318 эВ.

Ключевые слова: алкалоиды педикулин, педикулидин, педикулинин, педикулярин, педикуляридин, плантагонин, энергия молекулы, молекулярные дескрипторы, параметры QSAR.

THE STUDY OF MOLECULAR DESCRIPTORS OF THE ALKALOIDS OF LEAVES OF *PEDICULARIS OLGAE REGEL*

Abdujabbor Khalkulloevich Valiev

(Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan)

Summary. Alkaloids have acquired a special value, among the natural compounds, due to their enormous structural diversity and high physiological activity. They have an important position for the development of organic chemistry, especially chemistry of heterocyclic compounds. The aim of the present study is to investigate the geometric configurations and electronic structures of the aerial part of *Pedicularis Olgae Regel* (*Scrophulariaceae Juss.*): pediculine ($C_{10}H_{11}NO$), pediculidine ($C_{10}H_9NO$), pediculinine ($C_{10}H_{13}NO$), pedicularine ($C_{10}H_{11}NO_2$), pedicularidine ($C_{10}H_{11}NO$) and plantagonine ($C_{10}N_1H_{11}O_2$) alkaloids as well as calculation and establishment of the data of molecular descriptors for prediction of pharmacological activity. In addition, the parameters of the quantitative structure-activity relationship (QSAR) for each alkaloid were investigated. The alkaloid molecules were studied by the molecular orbital method in semiempirical manner with account for 61, 57, 61, 63, 59 and 63 molecular orbitals, respectively. The stable minimum energy configuration of alkaloids were estimated on the base of indicators of energy molecules by quantum-chemical calculation of the electronic structure of the molecules and their configuration features. PM3 method allowed to determine the energy of each alkaloid molecule in an acceptable configuration. Moreover, based on the difference between the values of HOMO (the highest occupied molecular orbital) and LUMO (the lowest unoccupied molecular orbital) were determined the width value of the HOMO-LUMO gap. The HOMO-LUMO energy gap of molecules were -7,865 eV for pediculine, -9,159 eV for pediculidine, -9,717 eV for pediculinine, -9,75 eV for pedicularine, -9,769 eV for pedicularidine, and -9,318 eV for plantagonine, respectively.

Key words: alkaloids, pediculine, pediculidine, pediculinine, pedicularine, pedicularidine, plantagonine, the energy of molecules, molecular descriptors, QSAR parameters.

Познавая законы природы, мы постигаем закономерности существования растительных веществ, механизм их образования и роль в растительном организме, динамику накопления в разных органах растений по периодам вегетации из различных мест произрастания. Изучая химическое строение и физиологические свойства выделенных веществ, мы устанавливаем зависимость их физиологической активности от химического строения [7].

Изучение фармакологических свойств фитосубстанций является важнейшей стадией разработки лекарственных форм. С целью определения фармакологической активности проводят скрининг-исследования, которые охватывают многостадийные процедуры, трудоемкие операции и довольно большие экономические

затраты. Молекулярное моделирование лекарственной субстанции и компьютерное прогнозирование дают основание для того, чтобы сокращать многие ненужные стадии скрининга. Исходя из таких предпосылок, в современной фармации исследования в области молекулярного моделирования лекарств и компьютерного прогнозирования фармакологической активности субстанции являются весьма актуальными, как и другие области инновационных технологий.

Целью исследований является изучение геометрической конфигурации и электронной структуры алкалоидов надземной части растения *Pedicularis Olgae Regel* (сем. *Scrophulariaceae Juss.*): педикулин, педикулидин, педикулинин, педикулярин, педикуляридин и планта-

гонин, а также рассчитать и установить значения молекулярных дескрипторов, необходимых для прогнозирования фармакологической активности.

В растительном организме могут существовать разные алкалоиды, которые по химическим строениям относятся к одним и тем же классам химических соединений. Бывают редкие случаи, когда в одном растении присутствуют алкалоиды, относящиеся к разным классам соединений. Примером могут служить алкалоиды *Pedicularis Olgae Regel*. Все алкалоиды этого растения являются производными пиридина, структуры которых ранее изучены [1].

Материалы и методы

Объектом нашего исследования являются молекулы шести алкалоидов, полученные из листьев *Pedicularis Olgae Regel*. Молекулы этих алкалоидов педикулин ($C_{10}H_{11}NO$), педикулидин ($C_{10}H_9NO$), педикулинин ($C_{10}H_{11}NO$), педикулярин ($C_{10}H_{11}NO_2$), педикуляридин ($C_{10}H_{11}NO$) и плантагонин ($C_{10}N_1H_{11}O_2$) были изучены методом молекулярных орбиталей в полупиририческом приближении с учетом 61, 57, 61, 63, 59 и 63 молекуляр-

педикуляридин – оптически активное соединение $[\alpha]_D +67,7^\circ$ (1,2% в метаноле). Температура плавления 211-212°C [7].

Плантагонин – оптически активное соединение $[\alpha]_D +38,64^\circ$ (1,34% в метаноле). Температура плавления 218-220°C (с разложением) [7].

Все эти алкалоиды имеют максимум поглощения в УФ-области спектра при длине волны 262 и 269 нм, так как содержит пиридиновое кольцо [1].

Для изучения молекулярных дескрипторов алкалоидов использовался метод РМЗ в составе академической лицензии программы Hyperchem 8.0 [ID: 24369 от 10.05.2011].

Результаты и обсуждение

На основе показателей энергии молекул при квантово-химическом расчете (табл. 1), нами были изучены конфигурационные особенности и электронные структуры молекул алкалоидов со стабильной минимальной энергетической конфигурацией.

Для определения энергетических щелей в молекулах этих алкалоидов достаточно учитывать разность между

Таблица 1

Показатели энергии молекул шести алкалоиды листьев *Pedicularis Olgae Regel*

Показатели энергии	Алкалоиды					
	Педикулин	Педикулидин	Педикулинин	Педикулярин	Педикуляридин	Плантагонин
Total energy	-42362.67 (kcal/mol)	-41016.62 (kcal/mol)	-42464.4 (kcal/mol)	-48534.18 (kcal/mol)	-41746.26 (kcal/mol)	-48536.77 (kcal/mol)
Total energy	-67.509 (a.u.)	-65.36 (a.u.)	-67.67 (a.u.)	-77.34 (a.u.)	-66.527 (a.u.)	-77.348 (a.u.)
Binding energy	-2485.46 (kcal/mol)	-2345.32 (kcal/mol)	-2587.21 (kcal/mol)	-2587.42 (kcal/mol)	-2472.02 (kcal/mol)	-2590.01 (kcal/mol)
Isolated atomic energy	-39877.19 (kcal/mol)	-38671.29 (kcal/mol)	-39877.19 (kcal/mol)	-45946.76 (kcal/mol)	-39274.24 (kcal/mol)	-45946.75 (kcal/mol)
Electronic energy	-253131.49 (kcal/mol)	-222684.45 (kcal/mol)	-247777.47 (kcal/mol)	-274802.47 (kcal/mol)	-233386.17 (kcal/mol)	-272379.3 (kcal/mol)
Core-core interaction	210768.83 (kcal/mol)	181667.84 (kcal/mol)	205313.06 (kcal/mol)	226268.29 (kcal/mol)	191639.91 (kcal/mol)	223842.53 (kcal/mol)
Heat of formation	73.3185 (kcal/mol)	5.0495 (kcal/mol)	-28.4258 (kcal/mol)	-73.2849 (kcal/mol)	-17.4399 (kcal/mol)	-75.8745 (kcal/mol)
Gradient	0.0483483 (kcal/mol/ Ang)	0.0453714 (kcal/mol/ Ang)	0.0453912 (kcal/mol/ Ang)	0.0236016 (kcal/mol/ Ang)	0.0401188 (kcal/mol/ Ang)	0.0419696 (kcal/mol/ Ang)
Дипольный момент, Debyes	3,091	1.572	1.354	2.224	2.191	1,669

ных орбиталей, соответственно. Как уже отмечали, эти алкалоиды являются производными пиридина, тем не менее, по некоторым физико-химическим свойствам имеют отличия, которые нужно учитывать при компьютерном прогнозировании фармакологической активности.

Педикулин – оптически активное соединение $[\alpha]_D +61,5^\circ$ (0,95% в этаноле). Температура плавления 188-189°C [6].

Педикулидин – оптически неактивное соединение, температура плавления 74-75°C [2].

Педикулинин – оптически неактивное соединение, хорошо растворяется в хлороформе, метаноле и этаноле, умеренно – в ацетоне. Температура плавления 133-134°C [3,8].

Педикулярин – оптически активное соединение $[\alpha]_D -15,3^\circ$ (0,78% в метаноле). Температура плавления 208-209°C (с разложением) [7].

значениями НОМО (самая высокая занятая молекулярная орбиталь) и LUMO (самая низкая незанятая молекулярная орбиталь) в их молекулы. В молекуле педикулина значение НОМО и LUMO составляет -8,719190 эВ и -0,854102 эВ соответственно. Молекулы педикулидина имеет другие значения -9,731227эВ и -0,572115 эВ соответственно. Значение НОМО и LUMO в молекуле педикулинина составляет -9,775895эВ и -0,058499эВ. Данное значение в молекуле педикулярина составляет -9,977120 эВ и -0,227048эВ, а в молекуле педикуляридина -9,985569 эВ и -0,216656эВ в приемлемой конфигурации. Значения НОМО и LUMO для молекул плантагонина составляют -10,0554 и -0,7374эВ соответственно.

С помощью метода РМЗ определены показатели энергии молекулы каждого алкалоида в приемлемой конфигурации. Вместе с тем, установлены значения ширины НОМО и LUMO, которые имели следующие значение:

Таблица 2

Дополнительные дескрипторы молекул алкалоидов для расчета QSAR

Дополнительные дескрипторы	Алкалоиды					
	Педикулин	Педикулидин	Педикулинин	Педикулярин	Педикуляридин	Плантагонин
Surface area (approx), A ²	254,11	247,99	257,69	280,22	280,7	285,7A ²
Surface area (grid), A ²	338,6	330,53	342,85	353,75	342,13	348,36A ²
V (объем), A ³	531,5	507,4	535,85	553,87	532,46	552,55A ³
Hydration energy, kcal/mol	-4,16	-3,26	-6,4	-7,82	-6,23	-6,38
Log P	-0,07	0,01	0,18	-0,02	-0,43	0,16
Refractivity, A ³	51,05	49,71	49,69	49,54	48,61	49,37A ³
Polarizability, A ³	18,76	18,02	18,76	18,85	18,21	18,85A ³
Молекулярная масса, a. m. u.	163,22	159,19	163,22	177,2	161,2	177,2

энергетические щели (ширины HOMO и LUMO) молекулы педикулина составляют -7,865088 эВ, молекулы педикулидина -9,159112 эВ, молекулы педикулинина -9,717396 эВ, молекулы педикулярина -9,750072 эВ, молекулы педикуляридина -9,768913 эВ, а энергетические щели молекулы плантагонина [4] составляют -9,318 эВ.

Помимо вышеупомянутых дескрипторов, методом PM3 проведен расчет параметров QSAR для определения дополнительных молекулярных дескрипторов, значения которых приведены в таблице 2.

Исходя из значений энергетических щелей, можно судить о стабильности молекул алкалоидов, чем больше данное значение – тем более устойчивы молекулы [5]. По нашему убеждению, значение энергии орбиталей молекул алкалоидов, значение HOMO и LUMO, значения энергетических щелей, а также все параметры для

расчетов QSAR относятся к молекулярным дескрипторам, которые могут быть использованы для компьютерного прогнозирования дополнительных видов биологической активности молекул алкалоидов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 23.03.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдусаматов А., Убаев Х., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Pedicularis Olgae* // Химия природных соединений. – 1968. – №2. – С.136.
2. Абдусаматов А., Юнусов С.Ю. Строение педикулидина // Химия природных соединений. – 1971. – №3. – С.304-306.
3. Абдусаматов А., Юнусов С.Ю. Педикулинин – новый алкалоид из *Pedicularis Olgae* // Химия природных соединений. – 1971. – №3. – С.306-309.
4. Валиев А.Х., Погребняк А.В. Изучение геометрической и электронной структуры плантогонина // XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник ма-

териалов конгресса, г. Москва, 10-13 апреля 2017 г. – М., 2017. – С.92.

5. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990.

6. Раевский А.О. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ // Успехи химии. – 1999. – Т. 68. Вып. 6. – С.555-576.

7. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. – Ташкент, 1981. – С. 5, 340, 341.

8. Юнусов С.Ю., Ашуров А.А., Давлатов С.Х. Паразитные и полупаразитные цветковые растения Таджикистана // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2009. – №2. – С.7-11.

REFERENCES

1. Abdusamatov A., Ubaev Kh., Yunusov S.Yu. Alkaloids *Pedicularis Olgae* // Khimiya prirodnykh soyedineniy. – 1968. – №2. – P.136. (in Russian)
2. Abdusamatov A., Yunusov S.Yu. The structure of pediculidene // Khimiya prirodnykh soyedineniy. – 1971. – №3. – P.304-306. (in Russian)
3. Abdusamatov A., Yunusov S.Yu. Pediculinin is a new alkaloid from *Pedicularis Olgae* // Khimiya prirodnykh soyedineniy. – 1971. – №3. – P.306-309. (in Russian)
4. Valiev A.Kh., Pogrebnyak A.V. Study of the geometric and electronic structure of the platogonin // XXIV Russian National Congress "Man and medicine": a collection of materials of the

Congress, Moscow, April 10-13, 2017. – Moscow, 2017. – P.92. (in Russian)

5. Clark T. Computer Chemistry. – Moscow: Mir, 1990. (in Russian)

6. Raevsky A.O. Descriptors of the molecular structure in the computer design of biologically active substances // Uspekhi khimii. – 1999. – Vol. 68. Is. 6. – P.555-576. (in Russian)

7. Yunusov S.Yu. Alkaloids. – Tashkent, 1981. – P. 5, 340, 341. (in Russian)

8. Yunusov S.Yu., Ashurov A.A., Davlatov S.Kh. Parasite and semi-parasite flowering plants of Tajikistan // Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadjhikistan. Otdeleniye biologicheskikh i meditsinskikh nauk. – 2009. – №2. – P.7-11. (in Russian)

Информация об авторе:

Валиев Абдуджаббор Халкуллоевич – кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета, 734003, Таджикистан, Душанбе, проспект РудакИ 139, email: valizoda83@gmail.com

Information About the Author:

Valiev Abdujabbor Kh. – PhD (Pharmacy), the head of department of Pharmaceutical Technology Avicenna Tajik State Medical University, 734003, Tajikistan, Dushanbe, avenue Rudaki 139, email: valizoda83@gmail.com.

ЛЕКЦИИ

© ВОРОБЬЕВ В.А., БЕЛОБОРОДОВ В.А., ПОПОВ С.Л., ШУМАРА М.А., АНТИПИНА И.В., СЕДЫХ Е.А., МАМЕДОВ Э.Г., БАРДОНОВ Т.В. – 2017
УДК 616.62-007.271-07

ДИАГНОСТИКА СТРИКТУРНОЙ БОЛЕЗНИ УРЕТРЫ

Владимир Анатольевич Воробьев^{1,2}, Владимир Анатольевич Белобородов^{1,2}, Сергей Леонидович Попов²,
Маргарита Абрамовна Шумара², Ирина Владимировна Антипина², Екатерина Анатольевна Седых²,
Эмиль Гамлетович Мамедов², Тимур Викторович Бардонов²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов; ²Иркутская городская клиническая больница № 1, гл. врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. В статье представлены основные методики диагностики больных со стриктурой уретры. Определен алгоритм их применения. Представлены характеристики основных жалоб; анамнестические триггеры, позволяющие заподозрить поражение уретры. Даны рекомендации по схеме объективного обследования пациентов. При определении особенностей заболевания определяются показания к характеру оперативного лечения. Пациенты с уродинамически значимыми стриктурами уретры нуждаются в хирургическом лечении. При незначительных нарушениях уродинамики возможно проведение динамического наблюдения или консервативной терапии.

Ключевые слова: стриктура уретры; уретральная травма; уретрография; уретроскопия; урофлоуметрия; соноуретрография.

DIAGNOSTICS OF URETHRAL STRICTURE DISEASE

V.A. Vorobjev^{1,2}, V.A. Beloborodov^{1,2}, S.L. Popov², M.A. Shumara², I.V. Antipina²,
E.A. Sedykh², E.G. Mamedov², T.B. Bardonov²

(¹Irkutsk State Medical University, Russian Federation; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Russian Federation)

Summary. The main methods of diagnosing patients with urethral stricture are presented in the article. An algorithm for their application has been determined. The characteristics of the main complaints are presented; anamnestic triggers, which allow to suspect the defeat of the urethra. Recommendations on the scheme of objective examination of patients are given. In determining the characteristics of the disease, indications for the type of surgical treatment are determined. Patients with urodynamically significant urethral strictures need surgical treatment. In insignificant disturbances of urodynamics, it is possible to perform dynamic observation or conservative therapy.

Key words: urethral stricture; urethral injury; urethrography; urethroscopy; uroflowmetry; sonourethrography.

Диагностика стриктурной болезни уретры основывается на субъективных жалобах, анамнезе, объективном осмотре, дополнительных и инструментальных методах обследования. Основными специфическими диагностическими процедурами являются урофлоуметрия, уретроскопия и уретрография.

Мужчины с сужением просвета уретры вследствие образования стриктур чаще всего *предъявляют жалобы* на слабый напор потока мочи и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Также стриктура может проявляться дизурическими явлениями, нарушением эрекции или эякуляции. Реже пациенты *предъявляют жалобы* на разбрызгивание мочи [5].

Анамнестически стриктура уретры может быть *заподозрена* при выявлении следующих факторов риска: травматичное трансуретральное вмешательство с последующей уретроррагией или воспалением (катетеризация, уретроцистоскопия, трансуретральная хирургия); введение в уретру химических соединений (растворы йода, серебра, антисептики и другие агрессивные к уротелию соединения); электрическое и термическое поражение уретры (длительное выполнение трансуретральных резекций предстательной железы и мочевого пузыря, интрауретральные физиотерапевтические и лечебные вмешательства с использованием токов, гипертермических, микроволновых методов); перенесенный уретрит при несвоевременном лечении, хронизации воспаления (например, гоноррейный уретрит); лучевая терапия на органы таза

и половые органы; сексуальная травма (использование пенильных колец, зажимов, интубаторов, интрауретральных стимуляторов и др.); тупая и открытая травма половых органов, уретры, промежности (падение на промежность, укусы, огнестрельные и колото-резаные раны, удары в пах); переломы костей таза (развитие дистракционного дефекта уретры); врожденные аномалии развития других органов мочеполовой системы, гипоспадии (аномалии развития уретры); длительная курсовая химиотерапия.

Объективно методом пальпации возможно определить участки спонгиоза, стеноза уретры. Для адекватной оценки уретры на всем ее протяжении пациент осматривается на гинекологическом кресле. Калибровка уретры мягкими бужами позволяет определить сужение просвета с относительной точностью. Выполнение данной процедуры сопряжено с риском повреждения уретры с последующим развитием уретроррагии.

Если симптомы, анамнестические признаки и данные осмотра указывают на наличие стриктуры уретры, неинвазивные методы, такие как *урофлоуметрия* [2,3],

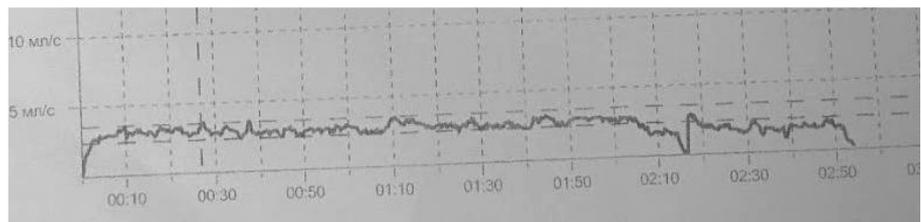


Рис. 1. Рестриктивная урофлоуметрическая кривая при стриктуре бульбо-мембранозного отдела уретры. Qmax = 3,6 мл/с.

могут определить низкую скорость потока мочи, менее чем 12-15 мл в секунду, и характерную рестриктивную кривую мочеиспускания (рис. 1).

Ультразвуковое исследование объема предстательной железы и остаточной мочи позволяет определить неполное опорожнение мочевого пузыря после мочеиспускания – хроническую задержку мочи, а также предположить влияние простатического компонента на обструктивную симптоматику [7]. Наличие симптомов нарушения мочеиспускания в сочетании с данными урофлоуметрии и УЗИ, повышает вероятность выявления пациентов со стриктурной болезнью, которым для окончательного подтверждения диагноза необходимо выполнить *уретроцистоскопию* или *уретрографию* (ультразвуковую, рентген, магнитно-резонансную или методом компьютерной томографии).

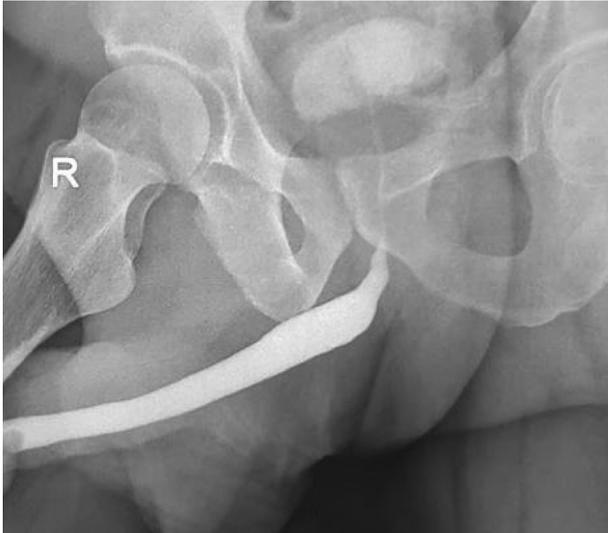


Рис. 2. Ретроградная уретрография. Нормальная уретра.

Уретрография является базовым диагностическим исследованием для установления диагноза [7]. Для диагностики поражений передней и частично задней уретры используется ретроградная уретрография (рис. 2, 3). Для оценки состояния шейки мочевого пузыря, простатической и мембранозной уретры выполняют микционную уретрографию. Оба метода возможно выполнять как в статичных паузах, так и в динамике. Введение



Рис. 3. Ретроградная уретрография. Стриктура (стеноз) бульбо-мембранозного отдела уретры.

контрастного вещества при ретроградной уретрографии осуществляется с помощью уретрального катетера, или шприца с насадкой-обтуратором.

Мультиспиральная компьютерная томография позволяет выполнить аналогичные варианты уретрографии с более точной визуализацией, возможностью 3D-моделирования и виртуализации просвета уретры [4]. Недостатком традиционной рентген или МСКТ-уретрографии является риск инфицирования мочевых путей и общая инвазивность процедуры. *Трехтесловый магнитно-резонансный томограф* в режиме T2 позволяет выполнить микционную уретрографию без данных осложнений. Также данный метод целесообразен у пациентов с постлучевыми стриктурами уретры, пациентов с выполненной или планируемой лучевой терапией для уменьшения экспозиционной дозы облучения [6]. Достоверность МРТ и МСКТ уретрографии сопоставима, однако высокая стоимость данных методов обследования не позволяет применять их рутинно [8].

Соноуретрография является редким диагностическим методом. При правильном выполнении ее информативность уступает традиционной уретрографии незначительно, позволяя при этом определить степень спонгиоза и избрать оптимальную тактику лечения. Ретроградное выполнение является неприятной и болезненной процедурой. Более предпочтительно проводить микционную соноуретрографию в режиме реального времени [1,9].

Уретроскопия является методом достоверного подтверждения диагноза стриктурной болезни уретры (рис. 4). При этом точность определения линейных характеристик стриктур ниже, чем при проведении уретрографии в связи с невозможностью преодоления суженного участка уретроскопом.

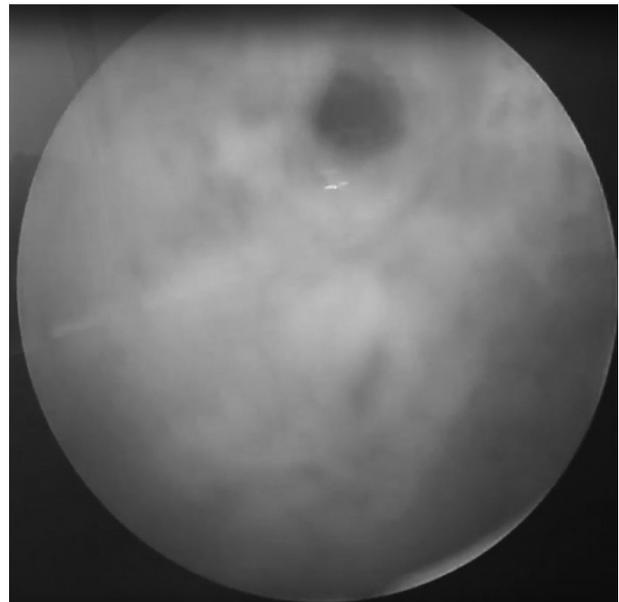


Рис. 4. Стриктура бульбо-мембранозного отдела – уретроскопическая картина.

Для окончательного подтверждения диагноза необходимо выполнение анамнестического исследования, объективного осмотра, урофлоуметрии и уретрографии. Остальные методы являются вспомогательными и уточняющими.

Наличие стриктуры уретры не всегда приводит к значимому нарушению уродинамики и может длительно протекать бессимптомно. Уменьшение площади поперечного сечения с формированием дефектов просвета вызывает нарушение нормального пассажа мочи по уретре. Детрузор мочевого пузыря при относительно слабо выраженном уретральном стенозе длительное время может компенсировать обструкцию увеличением

внутрипузырного давления во время акта мочеиспускания. Подобная компенсация приводит к негативным последствиям для мочевыделительной системы – происходит постепенная дегенерация детрузора и может развиться пузырно-мочеточниковый рефлюкс. При более выраженном сужении или в более поздние сроки снижается скорость потока и нарастает объем остаточной постмикционной мочи. При достижении критического значения (индивидуально для каждого человека, в среднем от 20 до 30% функционального объема мочевого пузыря), развивается вторичный уретерогидронефроз, поражение почек с исходом в хроническую почечную недостаточность. Хроническая задержка мочи также способствует развитию конкрементов мочевого пузыря и инфекции мочевого пузыря.

Если процесс формирования стриктур уретры протекает стремительно или изначально имеется субтотальный-тотальный стеноз (при дистракционном дефекте уретры), это приводит к острой задержке мочеиспускания с исходом в острую почечную недостаточность.

Важным фактором нарушения уродинамики при сужениях в мембранозном отделе уретры является не только уменьшение площади поперечного сечения уретры, но и диссонанс в размыкании дистального мочевого сфинктера даже при небольших рубцовых изменениях. Патомеханизм заключается в том, что при возникновении дефекта уротелия происходит проникновение мочи в окружающие ткани и формирование микроабсцессов. Локальное распространение фиброзных тканей нарушает расслабление всех циркулярных мышечных волокон (сфинктер-стеноз).

Таким образом, на основании установленного диагноза определяются показания к лечению. Четко сформулированных относительных показаний к хирургическому вмешательству по поводу различных стриктур

разных отделов уретры в настоящее время, к сожалению, не существует. Тем не менее, учитывая длительный период субкомпенсации, пациентам показано выполнение динамического наблюдения и, возможно, лечения при любой выявленной стриктуре уретры, даже при нормальных уродинамических показателях (показатель максимальной скорости потока мочи более 15 мл/с; остаточная моча отсутствует). Возможно проведение консервативной терапии на ранних этапах развития болезни (показатель максимальной скорости потока мочи 12-15 мл/с; объем остаточной мочи менее 100 мл).

Выявление уродинамически значимой (показатель максимальной скорости потока мочи менее 12 мл/с или объем остаточной мочи более 100-150 мл) стриктуры уретры является прямым показанием к хирургическому лечению. Стриктуры мембранозного отдела уретры, в связи с незначительной нормальной площади поперечного сечения данного отдела, в большей части случаев изначально проявляются значимым нарушением мочеиспускания со снижением скорости потока мочи менее 5 мл/с и объемом остаточной мочи более 100 мл. Потому их хирургическое лечение показано во всех выявленных случаях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 05.10.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Berná-Mestre J.D., Balmaceda T., Martínez D., et al. Optimisation of sonourethrography: the clamp method // Eur Radiol. – 2017. – DOI:10.1007/s00330-017-5211-3.
2. Erickson B.A., Breyer B.N., McAninch J.W. Changes in uroflowmetry maximum flow rates after urethral reconstructive surgery as a means to predict for stricture recurrence // J Urol. – 2011. – Vol. 186. №5. – P.1934-1937.
3. Erickson B.A., Breyer B.N., McAninch J.W. The use of uroflowmetry to diagnose recurrent stricture after urethral reconstructive surgery // J Urol. – 2010. – Vol. 184. №4. – P.1386-1390.
4. Feng C., Shen Y.L., Xu Y.M., et al. CT virtual cystourethroscopy for complex urethral strictures: an investigative, descriptive study // Int Urol Nephrol. – 2014. – Vol. 46. №5. – P.857-863. – DOI:10.1007/s11255-013-0604-y.
5. Nuss G.R., Granieri M.A., Zhao L.C., et al. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: A disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes // J Urol. – 2012. – Vol. 187. №2. – P.559-562.
6. Rai R., Sidhom M., Lim K., et al. MRI micturating urethrography for improved urethral delineation in prostate radiotherapy planning: a case study // Phys Med Biol. – 2017. – Vol. 62. №8. – P.3003-3010. – DOI:10.1088/1361-6560/62/8/3003.
7. Shahsavari R., Bagheri S.M., Iraj H. Comparison of Diagnostic Value of Sonourethrography with Retrograde Urethrography in Diagnosis of Anterior Urethral Stricture // Open Access Maced J Med Sci. – 2017. – Vol. 5. №3. – P.335-339. – DOI:10.3889/oamjms.2017.073.
8. Song L., Xie M., Zhang Y., et al. Imaging techniques for the diagnosis of male traumatic urethral strictures // J Xray Sci Technol. – 2013. – Vol. 21. №1. – P.111-123. – DOI:10.3233/XST-130358.
9. Talreja S.M., Yadav S.S., Tomar V., et al. 'Real-time sonoelastography' in anterior urethral strictures: A novel technique for assessment of spongiofibrosis // Cent European J Urol. – 2016. – Vol. 69. №4. – P.417-424. – DOI:10.5173/cej.2016.808.

Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – заведующий кафедрой Общей хирургии, профессор, д.м.н., e-mail: bva555@yandex.ru; Воробьев Владимир Анатольевич – врач-уролог; email: terdenecer@gmail.com & uro.igkb1@gmail.com; Попов Сергей Леонидович – заведующий урологическим отделением, к.м.н.; email: uro.igkb1@gmail.com; Шумара Маргарита Абрамовна – врач-уролог; email: uro.igkb1@gmail.com; Антипина Ирина Владимировна – врач-уролог; email: uro.igkb1@gmail.com; Седых Екатерина Анатольевна – врач-уролог; email: uro.igkb1@gmail.com; Мамедов Эмиль Гамлетович – врач-уролог; email: uro.igkb1@gmail.com; Бардонов Тимур Викторович – врач-уролог; email: uro.igkb1@gmail.com

Information About the Authors:

Vladimir A. Beloborodov – Head of the Department of General Surgery, Professor, MD, PhD, e-mail: bva555@yandex.ru; Vladimir A. Vorobev – a urologist, e-mail: terdenecer@gmail.com & uro.igkb1@gmail.com; Sergey L. Popov – head of the urological department, PhD, e-mail: uro.igkb1@gmail.com; Margarita A. Shumara – a urologist, e-mail: uro.igkb1@gmail.com; Irina V. Antipina – a urologist, e-mail: uro.igkb1@gmail.com; Ekaterina A. Sedykh – a urologist, e-mail: uro.igkb1@gmail.com; Emil G. Mamedov – a urologist, e-mail: uro.igkb1@gmail.com; Timur V. Bardonov – a urologist, e-mail: uro.igkb1@gmail.com

ТОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Юрий Васильевич Зобнин

(Иркутский 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. Ю.В. Зобнин)**Резюме.** В лекции излагаются сведения об особенностях метаболизма ксенобиотиков, а также об их влиянии на развитие повреждения печени облигатными и идиосинкратическими токсическими агентами у детей.**Ключевые слова:** печень; ксенобиотики; отравление у детей.

TOXIC INJURY OF THE LIVER IN CHILDREN

Yury Vasilyevich Zobnin

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The data on the features of metabolism of xenobiotics and also on their influence on development of injury of liver by obligate and idiosyncratic toxic agents in children is stated in the lecture.**Key words:** liver; xenobiotics; poisoning in children.

Возникновение жизни на Земле потребовало защиты первых примитивных организмов от агрессивной окружающей среды, составными элементами которой были разнообразные чужеродные химические вещества, не входящие в биотический круговорот – ксенобиотики (от греч. ξένος – чуждый и βίος – жизнь). Ксенобиотики, попадая в живые организмы, могут вызывать различные прямые нежелательные эффекты. В условиях разнообразных химических воздействий на живой организм в процессе эволюции выработались системы биотрансформации ксенобиотиков, обеспечивающие сохранение и поддержание гомеостаза.

Биохимические механизмы трансформации ксенобиотиков принадлежат к наиболее древним. Биотрансформация ксенобиотиков может приводить к образованию токсичных метаболитов. Эволюционное развитие привело к постепенному усложнению биохимического пути детоксикации ксенобиотиков, их метаболизма, направленного на такое преобразование, которое способствовало бы быстрейшему их выведению из организма или полному разрушению до нетоксичных продуктов.

В течение уже нескольких десятилетий известно, что токсикокинетика и фармакокинетика ксенобиотиков значительно изменяется с возрастом. Сравнивая педиатрическую популяцию со взрослым населением, наблюдают многие физиологические изменения, которые оказывают большое влияние на токсикокинетический и фармакокинетический профили ксенобиотиков в зависимости от возраста.

Напомним, что токсикокинетика изучает судьбу ядов, а фармакокинетика – судьбу лекарств и их метаболитов в различных тканях и жидкостях организма (кровь, моча, фекалии, спинномозговая жидкость, органы...). Оба процесса связывают дозу экзогенного вещества с его концентрацией, а затем с токсическими или фармакологическими эффектами путем изучения токсикокинетико-токсикодинамических и фармакокинетико-фармакодинамических отношений. Токсикокинетика и фармакокинетика делятся на три основные фазы, называемые абсорбцией (А), распределением (D) и элиминацией (E), от которых зависит изменение концентрации ксенобиотика в организме человека и млекопитающих. На стыке этих фаз находятся: перенос ксенобиотиков и их метаболизм. Основными токсикокинетическими и фармакокинетическими параметрами являются: биодоступность, объем распределения и клиренс (очищение).

У детей возможны различные пути поступления ксенобиотиков. Основным является оральный путь. При этом желудочно-кишечный тракт подвергается

наибольшим физиологическим изменениям по мере взросления человека.

Так, скорость эвакуации содержимого желудка и перистальтика кишечника существенно различаются у недоношенных и родившихся в срок новорожденных. Так, время опорожнения желудка у недоношенных детей на 10% больше, чем у родившихся в срок. У недоношенных детей наблюдалась и незрелость кишечной перистальтики, что может привести к ускорению абсорбции ксенобиотиков. Частота и амплитуда дуоденальных сокращений возрастают с гестационным возрастом.

Концентрация водородных ионов (рН), следовательно, кислотность желудочного содержимого, значительно изменяется от периода новорожденности до детства. Они минимальны при рождении (рН близко к 6), что связано, основном с низкой секрецией соляной кислоты париетальными клетками, а также с уменьшением объема желудочной жидкости в первые месяцы жизни ребенка. Значение рН достигает показателей, подобных взрослым (близким к 1 в тощей кишке), через 2-3 года жизни, а может затягиваться до достижения возраста 4 лет.

Описываемое изменение во времени рН и, следовательно, кислотности желудка имеет два основных последствия: изменение рН-зависимой стабильности ксенобиотиков (лекарств) и изменение степени ионизации кислотно-основных лекарственных средств. Поэтому биодоступность нестабильных лекарственных и других веществ в кислой среде будет выше в первые месяцы жизни за счет снижения их деградации в желудке. С другой стороны, низкая кислотность в желудке может снизить биологическую доступность слабых кислот, таких как фенотербитал (Gardenal®) или фенитоин (Dilantin®) вследствие уменьшения пассивной трансклеточной диффузии ксенобиотика в ионизированной форме.

Билиарная и другие функции печени прогрессивно созревают от момента рождения до возраста 1 года и более. Желчь играет ключевую роль в растворении жира. Низкое экзокринное образование желчи и незрелость гепатобилиарных носителей вызывают мальабсорбцию жира, а также всех липофильных ксенобиотиков. Поглощение жира у младенца, родившегося в срок, оценивается при рождении в 80-90%, а в течение первого года жизни достигает свыше 90%.

Имеющееся изменение состава желчных солей тоже может играть свою роль в функциональной незрелости желчи. Так, концентрации холевой и хенодезоксихолевой кислот составляют 40% и 37% от соответствующих показателей в зрелом возрасте. Однако в течение первого месяца жизни новорожденного соотношение между этими двумя кислотами составляет от 2,5:1 до 1,2:1. Тип

конъюгации желчных кислот (первоначально, в основном, в отношении таурина) значительно изменяется с течением времени. Скорость конъюгации желчных кислот с глицином с возрастом постепенно возрастает.

В желудочно-кишечном тракте присутствуют гликопротеиды-транспортёры и некоторые метаболические ферменты. Они встречаются особенно часто в энтероцитах – клетках тонкого кишечника. Кишечник является основным органом метаболизма ксенобиотиков, влияющим на их пероральную биодоступность. Распределение цитохрома P450 (CYPs) неодинаково между кишечником и печенью. Так, в кишечнике CYP 3A4 и 3A5 составляют более 80% CYP энтероцитов. CYP2C9 составляет 14%, другие CYP – значительно меньше.

Участие кишечных ферментов в метаболизме может уменьшать часть дозы активного ингредиента, поглощаемой желудочно-кишечным трактом. Поэтому изменение их активности, зависящее от возраста, может иметь прямые последствия для биодоступности вводимых перорально ксенобиотиков (медикаментов).

Распределение ксенобиотика в тканях является производным от таких его физико-химических параметров, как липофильность, молекулярный вес, степень ионизации, а также от физиологических параметров организма, которые могут изменяться с возрастом, таких как концентрация определенных белков плазмы (альбумин, α -1 кислый гликопротеин), состав тела и перфузия различных тканей и органов.

Попадая в плазму, ксенобиотик распределяется по его сродству с белками плазмы в двух фракциях: свободной фракции, не связанной с белками плазмы, – активной форме, остающейся доступной для распределения в тканях, а также в связанной с плазменными белками фракции. Плазменные белки из-за их высокой молекулярной массы циркулируют преимущественно в пределах плазмы. Таким образом, любое увеличение свободной фракции ксенобиотика может привести к увеличению его распределения, что может увеличить терапевтический эффект, а также потенциальные токсические эффекты.

В педиатрии вариации количества и типа белков плазмы напрямую влияют на процент связывания лекарственного средства с белками плазмы. От пренатальной до первой недели жизни новорожденного концентрации альфа-1-гликопротеина и альбумина, соответственно, более чем на 50% и на 20% ниже физиологических значений, по сравнению со взрослыми.

Кроме того, на распределение ксенобиотиков влияет низкая аффинность эмбрионального альбумина к кислым препаратам (таким как варфарин [Coumadin®], салицилаты, противовоспалительные стероиды), а также высокая концентрация неэстерифицированных жирных кислот и билирубина, что приводит к увеличению свободной фракции лекарств, таких как ампициллин, фенитоин или фенобарбитал у новорожденных, увеличивая их терапевтический и / или токсический эффекты.

У новорожденных общий объем жидкости в организме превышает таковой у взрослых и составляет 70% от массы тела, а у недоношенных новорожденных достигает 75-85% от общей массы тела (у взрослых – 55-60%). Объем внеклеточной жидкости у новорожденных равен 40% массы тела (0,4 л/кг). С возрастом количество жидкости в организме ребенка снижается и сравнивается с её количеством у взрослого примерно к 16 годам. Вследствие большего объема внеклеточной жидкости у новорожденных, по сравнению со взрослыми, происходит разведение попавших в организм водорастворимых лекарственных соединений, что уменьшает их концентрацию. В процессе роста и развития ребенка распределение ксенобиотиков, в том числе медикаментов, в организме существенно изменяется. Прямым следствием этих изменений является увеличение объема распределения гидрофильных ксенобиотиков, таких как фено-

барбитал, вальпроат (Depakine®) и пропофол (Diprivan®). Поэтому у новорожденных чаще всего требуется более высокая нагрузочная доза в мг/кг, чем у взрослых, для достижения терапевтических концентраций.

У новорожденных и детей состав тела и, особенно, соотношение между общей водой тела и жировой тканью быстро изменяется с течением времени. Кроме того, жировая ткань, достигающая более 18% после полового созревания, составляет лишь 1-15% от массы тела новорожденного. В составе печени новорожденного содержится больше воды (75-80%), в то же время меньше, чем у взрослых, белка, жира, гликогена. С возрастом происходит увеличение плотных веществ.

Попавшее в кровеносное русло вещество может находиться в свободном виде или связывается с белками плазмы. У детей до 1 года связанная фракция веществ обычно значительно меньше, чем у детей старшего возраста и взрослых, а свободная, соответственно, больше. Однако связь с белками плазмы крови обычно непрочная, и некоторые эндогенные вещества, такие как свободные жирные кислоты, уровень которых возрастает при состояниях стресса, страха, боли, гипоксии, ацидоза, могут вытеснить экзогенные вещества из этой связи. Кроме этого, у детей с патологией печени, почек, рахитом, гипотрофией, белков в плазме крови меньше, чем у здоровых детей. Однако целый ряд лекарственных средств (верапамил, анаприлин, хинидин и проч.) значительно больше и сильнее связывается с тканевыми структурами, что приводит к созданию их высоких концентраций в тканях.

Из плазмы крови вещества поступают в ткани. В связи с этим объектом первого значения являются органы с интенсивным кровоснабжением: легкие, почки, сердце, мозг, печень. Однако у детей первого года жизни мышечной ткани и жира существенно меньше, чем у взрослых. Поэтому перераспределение веществ в этом возрасте происходит хуже, и они могут дольше задерживаться в вышеперечисленных органах. Сравнительно низкая масса жира и скелетных мышц способствует задержке жирорастворимых веществ в плазме крови у новорожденных и повышает их концентрацию.

В распределении токсикантов в организме большую роль играют гистогематические барьеры. У детей эти барьеры более проницаемы даже для плохо растворимых в липидах веществах. Проницаемость гематоэнцефалического барьера возрастает при гипоксии, ацидозе и других патологических состояниях.

Влияние плацентарного барьера на распределение токсикантов изучено меньше, однако считается, что если вещество может свободно проходить гематоэнцефалический барьер, то оно также проходит и плацентарный.

Распределение в тканях изменяется с возрастом. Кожа и мозг пропорционально больше у новорожденных, чем во взрослой жизни. Они составляют соответственно 13% от общего объема во время эмбрионального периода, 4 и 12% у новорожденных и 6 и 2% у взрослых. Напротив, пространство распространения, представленное скелетными костями, которое составляет всего 25% у новорожденных, увеличивается на 40% у взрослых.

Фармакокинетика продукта, наконец, тесно зависит от типа его диффузии. В общем случае ксенобиотики подвержены пассивной диффузии, то есть зависят от градиента концентрации между кровью и тканями. Однако некоторые соединения являются субстратами для переноса из ткани, такими как Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости 1). Этот транспортёр способен вытеснять токсины и активные ингредиенты из клеток. Его экспрессия локализуется в различных специфических тканях, таких как печень, почки и на уровне различных барьеров организма (гематоэнцефалического и гематического). Похоже, что экспрессия Р-гликопротеина ниже в течение периода беременности и первых недель жизни новорожденно-

го. Поэтому прямым следствием этого возможна более высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера в этот период для ксенобиотических субстратов Р-гликопротеина.

Метаболизм ксенобиотиков происходит в нескольких органах, экспрессирующих специфические ферменты их детоксикации. Печень является основным действующим лицом этого метаболизма, даже если речь идет о пищеварительном тракте, легких или почках. Кожа также является органом, который участвует в феномене метаболизма для форм с чрескожным путем поступления.

У человека и других млекопитающих основным органом метаболизма ксенобиотиков является печень. Печень содержит около 100 млрд. гепатоцитов, сгруппированных в структуры размером около 0,5 мм – печеночные дольки. К моменту рождения ребенка, печень является одним из его самых крупных паренхиматозных органов. Она занимает 1/3-1/2 объема брюшной полости новорожденного. В постнатальном периоде печень продолжает расти. Сравнительно большая масса печени у детей обусловлена высокой активностью биоэнергетических процессов и интенсивностью обмена веществ. Масса печени у новорожденного составляет 120-150 г, она удваивается к 10-11 мес., к 2-3 годам утраивается, к 7-8 годам увеличивается в 5 раз, к 16-17 – в 10 раз, к 18-20 годам она возрастает в 10-12 раз и у взрослого человека достигает 1500-1700 г. Дифференцирование долек печени завершается к концу 1 месяца жизни. Помимо этого, имеются возрастные изменения микроструктуры клеток печени. Гистоморфологическое созревание паренхимы печени у детей происходит на протяжении первых 8 лет жизни.

Гепатоциты имеют вид полигональной клетки диаметром 13-30 микрометров. Средний объем гепатоцита составляет $3,4 \times 10^{-9} \text{ см}^3$. Гепатоцит ограничен двухконтурной белково-липидной плазматической мембраной. Он имеет 6 или более поверхностей, и два полюса (синусоидальный и билиарный). Синусоидальный (васкулярный) полюс ориентирован в направлении печеночных синусоидных капилляров и покрыт ворсинками. От стенки синусоидного капилляра васкулярная сторона гепатоцита отделяется перисинусоидальным пространством Диссе. В этом щелевидном пространстве находятся микроворсинки гепатоцитов, отростки печеночных макрофагов (клеток Купфера), клетки Ито (Toshio Ito) – звездчатые клетки печени, жирозапасующие клетки, липоциты, а также, иногда, – Pit-клетки, обнаруженные в печени крыс в 1970 г. F. Wisse и W. Daems. В пространстве встречаются также единичные ангиофильные волокна, количество которых увеличивается на периферии дольки. В печени отсутствует типичный паренхиматозный барьер, а имеется так называемый «прозрачный» барьер, что позволяет веществам, синтезируемым в печени, попадать прямо в кровь. Через него происходит всасывание различных веществ из крови.

Желчный (билиарный) полюс расположен в направлении желчного канальца, стенки которого формируют мембраны гепатоцитов. Цитолемма контактирующих гепатоцитов здесь образует инвагинации и микроворсинки. Через этот полюс в просвет желчных канальцев выделяется желчь и другие вещества, образующиеся в гепатоцитах.

В центральной части гепатоцита размещено ядро диаметром от 7 до 16 микрометров, с одним или двумя ядрышками. Около 75% гепатоцитов имеют одно ядро (из них 70% – тетраплоидное, а около 2% – октаплоидное). Почти 25% от общего количества гепатоцитов являются двухъядерными. Многоядерность и полиплоидность гепатоцитов отражают приспособительные

изменения в печени, поскольку подобные клетки способны выполнять свои функции гораздо более интенсивно, чем обычные гепатоциты. В гепатоцитах имеется хорошо развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум с большим количеством рибосом, а также агранулярный эндоплазматический ретикулум, в котором рибосомы отсутствуют, комплекс Гольджи (до 50 комплексов). По разным подсчетам, в цитоплазме гепатоцита содержится от 800 до 2000 митохондрий, а также лизосомы, пероксисомы, филаментозные структуры, включения гликогена и капель липидов.

В организме человека и млекопитающих печень является важнейшим органом поддержания гомеостаза и обезвреживания токсичных соединений. В ней происходит образование, хранение и распад гликогена; метаболизм липидов, в том числе холестерина; образование альбуминов, факторов свертывания и ряда других важных белков; образование желчных кислот, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов; выведение из организма металлов, особенно железа, меди, цинка, марганца, ртути и алюминия; обезвреживание продуктов обмена веществ, в том числе билирубина и аммиака. Расстройства всех этих функций печени приводят к проявлениям печеночной недостаточности: гипербилирубинемии, нарушениям гемостаза, гипоальбуминемии, гипераммониемии и гипогликемии. Нарушения отдельных функций выражаются в накоплении липидов или токсичных металлов, гиперхолестеринемии или дефиците жирорастворимых витаминов.

Гепатоциты играют основную роль в трансформации ксенобиотиков. Функциональной единицей печени является ацинус. В ацинусе различают три метаболические зоны: первую – перипортальную, вторую – промежуточную и третью – центрлобулярную (рис. 1).

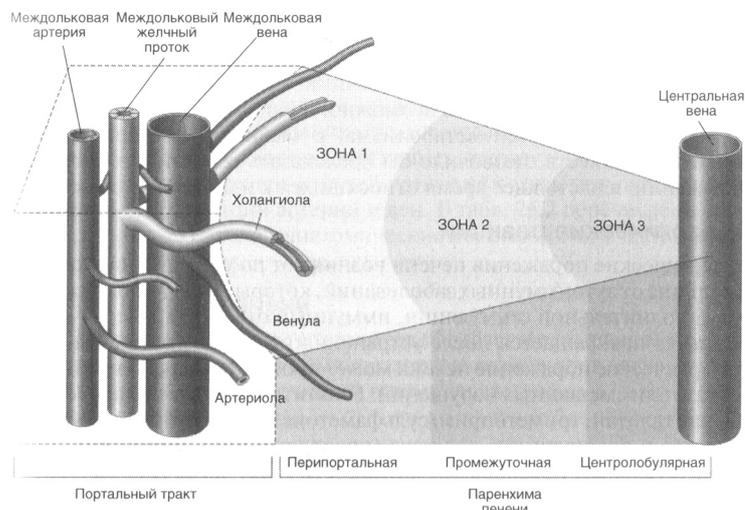


Рис. 1. Метаболические зоны ацинуса [16].

Каждая из этих зон обладает своими биохимическими особенностями. Функции клеток, расположенных в периферической зоне кровообращения ацинуса, примыкающей к терминальным печеночным венам (зона 3), отличаются от функции клеток, примыкающих к терминальным печеночным артериям и портальным венам (зона 1), эти зоны различаются по снабжению кислородом (минимально в зоне 3). В первой зоне имеются высокие концентрации кислорода и глутатиона. В ней вероятно повреждение, обусловленное свободнорадикальным окислением. Во второй зоне возможны смешанные повреждения (характерные для 1 и 3 зон). В третьей зоне отмечается низкая концентрация кислорода, возможна конъюгация с глюкуроновой кислотой и сульфатом, характерна высокая активность изофермента цитохрома P450IIE1 и алкогольдегидрогеназы. Здесь проявляется

действие токсических метаболитов, приводящих к центробулярному некрозу. Вследствие восстанавливающих свойств, эта зона наиболее чувствительна к действию четыреххлористого углерода и этанола.

Проникновение ксенобиотиков в печень осуществляется несколькими путями. Ксенобиотики, попадающие в организм через желудочно-кишечный тракт, приносятся в орган с портальной кровью, а проникающие через кожу и легкие – по системе артериальных сосудов. Из общего объема сердечного выброса крови четверть поступает в печень по системе печеночной артерии, а три четверти – по системе портальной вены. Через стенки синусоидов ксенобиотики проникают из крови в гепатоциты. Эндотелиальные клетки синусоидов имеют ядро и хорошо развитую цитоплазму. Между контактирующими клетками, как правило, имеются большие промежутки (размером 0,1-1,0 мкм). Это позволяет даже макромолекулам проникать из кровеносного русла в ткань печени. Базальная поверхность гепатоцитов имеет множественные выросты, направленные в сторону пространства Диссе и увеличивающие площадь контакта между клетками и плазмой. Этим обеспечивается возможность усиленной абсорбции веществ из крови. Трансмембранное прохождение молекул ксенобиотика в гепатоцит может осуществляться путем пассивной диффузии по градиенту концентрации (в соответствии с законом А.Е. Фика), на сосудистом полюсе гепатоцита. Это проникновение в равной степени возможно и при посредстве трансмембранных транспортеров, облегчающих прохождение молекул в клетку. Перемещение ряда чужеродных веществ из крови в гепатоцит и из гепатоцита в желчь, порой против градиента концентрации, осуществляется относительно специфичными транспортными системами, характеризующимися способностью к насыщению и угнетению.

Мембрана печеночных клеток отличается высокой проницаемостью (в сравнении с другими клетками), что позволяет многим водорастворимым молекулам с небольшой молекулярной массой легко диффундировать через клеточную мембрану гепатоцита. Захват макромолекул и корпускулярных образований путем пино- и фагоцитоза осуществляют купферовские звездчатые клетки. К фагоцитозу способны также эндотелиальные и паренхиматозные клетки печени. Захват частиц и макромолекул – энергозависимый процесс, угнетаемый ингибиторами окислительного фосфорилирования. Агломераты полианионов могут адсорбироваться на поверхности гепатоцитов, как на ионообменной колонке.

В печени метаболизм ксенобиотиков происходит в гепатоцитах. Нулевая фаза (фаза 0), соответствует проникновению активного вещества в гепатоцит.

Как только ксенобиотик входит в гепатоцит, он может метаболизироваться ферментами метаболизма ксенобиотиков в соответствии с фазами I и II универсальной системы детоксикации ксенобиотиков.

Ферменты фазы I химически трансформируют ксенобиотик в гидрофильный метаболит. Основным ферментом этой фазы является система цитохрома P450 (CYP). В печени CYP являются преимущественно CYP3A4 / CYP3A5, которые составляют собой треть CYP, присутствующих в гепатоците. CYP2E1, 1A2 и семейства 2C составляют 14%, 12% и 27% соответственно.

CYP3A7 является основным CYP, обнаруженным у эмбрионов и новорожденных. Он появляется после двух месяцев жизни плода и в последнем триместре беременности его активность достигает максимума. Затем она быстро снижается и больше не обнаруживается у маленьких детей.

CYP3A4 является основным CYP у взрослых. Во время внутриутробной жизни плода его активность не поддается определению. В возрасте новорожденного от 6 до 12 месяцев его активность достигает 50% активности фермента взрослого человека (100%). У детей старшего возраста и подростков наблюдается заметное увеличение активности этого CYP. В этот период активность

CYP3A4 может достигать 160% активности взрослых. В результате, у лекарственных препаратов, метаболизируемых этим CYP, может наблюдаться снижение эффективности у этой категории молодых пациентов, при применении в дозе (в мг/кг), предписываемой взрослым пациентам, вследствие более высокого печеночного клиренса.

CYP3A5 имеет примерно такую же схему экспрессии, как и CYP3A4. Кроме того, CYP3A5 имеет выраженный полиморфизм, обусловленный очень сильной межличностной и межэтнической изменчивостью.

CYP2E1 является основным CYP, метаболизирующим этанол. Его деятельность начинается во втором триместре беременности. Его активность быстро растет после рождения, а со второго триместра жизни активность этого CYP аналогична таковой взрослого человека.

CYP2D6 подвержен многим генетическим полиморфизмам у людей, а его активность очень слабо выражена во время внутриутробной жизни плода и обнаруживается только с седьмого дня жизни новорожденного, затем она неуклонно возрастает и к концу первого месяца жизни составляет 20% от уровня взрослого человека. В возрасте 10 лет активность CYP2D6 считается равной его активности у взрослых.

CYP2C9 – его активность является нулевой в течение внутриутробной жизни плода, она достигает уровня взрослого человека в течение первых шести месяцев жизни, а в возрасте от трех до десяти лет превышает уровень активности у взрослых. В конце полового созревания активность CYP2C9 близка к активности взрослого человека.

CYP2C19 – активность этого CYP, по-видимому, достигает примерно в два года уровня взрослого человека.

CYP1A2 – его активность незначительна у плода и новорожденного. В возрасте четырех месяцев она эквивалентна активности взрослого, затем она увеличивается, обуславливая необходимость увеличения дозы (в мг/кг) лекарств, метаболизируемых этим CYP у детей.

В ходе первой фазы – окислительно-восстановительного или гидролитического превращения – молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает ее реакционно-способной и более растворимой в воде. Это достигается путем окисления или (значительно реже) восстановления молекул с помощью оксидо-редуктаз (цитохром P450, флавинодержущие монооксигеназы, гидропероксидазы, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, флавопротеинредуктазы), либо путем их гидролиза эстеразами и амидазами. Центральное звено системы – цитохром P450, представляющий собой гемсодержащий белок. При взаимодействии с оксидом углерода восстановленный цитохром (pigment – P) образует карбонильный комплекс, характеризующийся полосой поглощения 450 нм, что и определило название фермента. В процессе функционирования цитохром P450-зависимые монооксигеназы обеспечивают активацию молекулярного кислорода. Вещество, подвергающееся биотрансформации (R), на 1-й стадии взаимодействует с окисленной формой цитохрома P450 (Fe^{3+}) с образованием фермент-субстратного комплекса ($R-Fe^{3+}$). На 2-й стадии фермент-субстратный комплекс восстанавливается ($R-Fe^{2+}$) электроном, поступающим из НАДФН-зависимой цепи переноса, при участии НАДФН-цитохром P450-редуктазы и, возможно, цитохрома b_5 . Третья стадия характеризуется взаимодействием восстановленного фермент-субстратного комплекса с кислородом, в результате чего образуется оксикомплекс $R-(FeO)_2^{2+}$. Присоединение кислорода осуществляется с большой скоростью. На 4-й стадии тройной комплекс фермент-субстрат-кислород $R-(FeO_2)_2^{2+}$ восстанавливается вторым электроном, который, по-видимому, поступает из НАДФН-зависимой цепи переноса, включающей НАД Н-цитохром b_5 -редуктазу, НАД Н и, возможно, цитохром b_5 . Пятая стадия характеризуется внутримолекулярными превращениями восстановленного трой-

ного комплекса фермент-субстрат-кислород R-(FeO₂)¹⁺ (пероксикомплекс) и его распадом с освобождением воды и гидрокселированного субстрата. При этом цитохром P450 переходит в исходную форму, готовую к взаимодействию со следующей молекулой субстрата.

Функционирование микросомных монооксигеназ сопровождается не только образованием реактивных метаболитов, вступающих в реакции конъюгации, но и генерацией продуктов неполного восстановления кислорода. Активные формы кислорода способны инициировать реакции перекисного окисления липидов, вследствие чего образуются различные перекиси жирных кислот (РООН) и нарушается проницаемость биологических мембран. Компенсация подобных эффектов осуществляется системой антирадикальной и антиперекисной защиты. К ферментным антиоксидантным защитным системам относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и связанные с ней ферменты, регулирующие уровень глутатиона.

Ферменты фазы II (глутатион-S-трансфераза, UDP-глюкуронозилтрансфераза, сульфотрансферазы, N-ацетилтрансфераза, метилтрансферазы и др.) могут метаболизировать сам ксенобиотик или его метаболиты, продуцируемые во время фазы I. Роль этих ферментов заключается в переносе гидрофильной группы, что делает метаболиты фазы I водорастворимыми, способными удаляться почками с мочой.

Глутатион-S-трансфераза (GST) – существует в нескольких изоформах. Изоформы GSTA1 и GSTA2, активность которых может быть обнаружена только после 10 недель жизни плода, к возрасту одного года достигают активности, эквивалентной таковой у взрослых.

Активность изоформы GSTM очень низкая во время всего внутриутробного периода, после рождения она быстро достигает уровня взрослого.

Максимальная активность изоформы GSTP1 обнаруживается в течение 10 недель жизни плода, она уменьшается во время второго и третьего триместров беременности, а в зрелом возрасте не обнаруживается.

Глюкуронозилтрансфераза (UGT) – подобно цитохромам, UGT являются суперсемейством, ответственным за метаболизм многих эндогенных молекул или ксенобиотиков. Сами эти белки (ферменты) обнаруживаются в процессе развития плода относительно рано, но их активность не определяется. После рождения выражение их активность значительно возрастает. Это говорит о том, что физиологические изменения имеют важное значение для метаболического фенотипа ксенобиотиков, метаболизируемых UGT. Поэтому критический период – это первая неделя жизни, период, когда развитие UGT происходит очень быстро. Однако даже через два года жизни, активность UGT по-прежнему не соотносится таковой у взрослых. Кроме того, в подростковом возрасте клиренс некоторых препаратов может увеличиться из-за чрезмерной активности UGT.

В фазе II биотрансформации ксенобиотиков проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами (глутатион, цистеин, глюкуроновая кислота, сульфат, метильные группы S-аденозилметионина, ацетил-коэнзим А и др.), в результате чего образуются полярные соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов экскреции. В ходе превращений липофильный ксенобиотик становится гидрофильным продуктом, что обуславливает возможность его быстрой экскреции. Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать: ослабление токсичности; усиление токсичности; изменение характера токсического действия; инициация токсического процесса.

Продукты I фазы метаболизма поступают в общий кровоток и могут оказывать действие на органы и системы. Печень выделяет в кровь и продукты II фазы метаболизма. Из крови продукты превращения могут захватываться почками, легкими и другими органами,

а также повторно печени для экскреции с желчью. Выводимые с желчью метаболиты поступают в кишечник, где частично реабсорбируются и повторно поступают в печень (цикл интестинально-печеночной рециркуляции).

Кроме печени, в метаболизме ксенобиотиков принимают участие и другие органы. Почки и легкие содержат ферменты фаз I и II метаболизма. Особенно велика роль почек, поскольку в этом органе имеется специфическая система захвата и катаболизма продуктов конъюгации, образующихся в печени. Активность других органов (кишечник, селезенка, мышечная ткань, плацента, мозг, кровь) значительно ниже, однако наличие ферментов, катализирующих процессы биотрансформации при отравлении токсифицирующимися ксенобиотиками, имеет ключевое значение в развитии патологических процессов в этих органах. В процессе внепеченочного метаболизма могут образовываться продукты как аналогичные продуктам печеночного происхождения, так и отличные от них. Иногда в ходе внепеченочного метаболизма может осуществляться активация (токсификация) метаболитов, образующихся в печени.

Большая часть элиминации ксенобиотиков и их метаболитов осуществляется либо с фекалиями, либо почками с мочой. Гепатоцит может выделять продукты метаболизма в желчь через транспортные каналы. Они также могут возвращаться в кровь через васкулярный полюс гепатоцитов. Из плазмы крови эти молекулы могут удаляться почками. Почечная элиминация осуществляется в клубочке нефронов путем ультрафильтрации плазмы и образования первичной мочи. Молекулы с молекулярной массой менее 65 килодальтон (кДа) свободно фильтруются почечным клубочком. Гломерулярная фильтрация – не единственный путь элиминации ксенобиотиков из плазмы крови и мочи. Активная канальцевая секреция ксенобиотиков с участием транспортеров (органического анион-транспортера – OAT, органического катионного транспортера – OCT, белка множественной лекарственной устойчивости – MRP, P-gp и др.). Молекулы, секретируемые почечными канальцами активным образом, будут иметь почечный клиренс, превышающий почечный клиренс креатинина, который не подвергается активной секреции. Во всех канальцах молекулы, присутствующие в первичной моче, могут вернуться в плазму с помощью канальцевой пассивной или активной (с участием транспортеров) реабсорбции. Значения скорости клубочковой фильтрации, а также канальцевой реабсорбции и секреции неодинаковы в разных возрастных группах.

При рождении скорость клубочковой фильтрации составляет лишь 35% от показателей наблюдаемых у взрослых с нормальной функцией почек. В возрасте одного года, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на площадь поверхности тела, эквивалентна 90%, а в двухлетнем возрасте соответствует 98% скорости клубочковой фильтрации у взрослых. У недоношенных детей скорость клубочковой фильтрации нарастает в течение первых недель жизни медленнее, по сравнению с детьми, рожденными в срок. При этом не выявлено различий в зависимости от пола.

Проведенное *in vivo* на грызунах исследование созревания почечных транспортеров (OAT1, OAT3, MRP2 и MRP4) показало, что при рождении все носители имели очень низкие показатели деятельности. Через две недели жизни OAT имели показатели, почти похожие на таковые у взрослых крыс. Показатели MRP оставались незрелыми. Позднее, проведенное *in vivo* на крысах изучение двенадцати основных транспортеров, показало, что экспрессия транспортеров, включая P-gp и OAT1 и OAT3, увеличивается на разных стадиях развития почки, а максимальное значение достигается на стадии взрослой особи (после четвертой недели жизни).

Исследование почечного клиренса параминопириновой кислоты, используемой для измерения почечного плазменного потока, показало, что это сое-

динение активно секретуруется почечными анионными транспортерами, хотя этот процесс достигает 90% от показателей взрослого возраста, только в возрасте около 3 лет после рождения.

Гепатотоксичностью – свойством химических соединений вызывать структурно-функциональные нарушения печени обладает широкий круг ксенобиотиков.

К гепатотоксичным относятся: вещества природного происхождения, продуцируемые растениями (альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, таниновая кислота), грибами (афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригмацистины, аманитин, фаллоидин и др.), микроорганизмами (экзотоксины группы клостридий, гемолитического стрептококка, этиоины); производственные токсиканты (алифатические углеводороды – гептан; алкоholes и гликоли – алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоридрин, гептиловый спирт, этиленгликоль; эфиры и эпокси соединения – диоксан, эпихлоргидрин, этиленоксид, тиоловый эфир, ацетаты – метил-ацетат, этил-ацетат, пропил-ацетат, изопропил-ацетат, бутил-ацетат, амил-ацетат; алифатические галогенированные углеводороды – четыреххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрачлорэтан, тетрачлорэтилен, тричлорэтан, винилхлорид; карбоновые кислоты и их ангидриды – фталевый ангидрид; алифатические амины – этаноламин, этилендиамин, цианиды и нитрилы – ацетонитрил, акрилонитрил; ароматические углеводороды – бензол, дифенил, нафтаден, стирол, толуол, ксилол; фенол и его производные – фенол, крезол; ароматические галогенированные углеводороды – бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы; ароматические амины – 2-ацетаминофлюоран, 3,3-дихлор-бензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метилен-бис(2-хлоранилин), нитросоединения – динитробензол, динитротолуол, динитрофенол, нитробензол, нитропарафины; нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан; другие нитросоединения – диметилнитрозамин, диметилформамид, этилдиамин, гидразин и его производные, пиридин, диметилацетамид; различные органические соединения – бета-пропиолактон, сероуглерод, диметилсульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид; галогены – бром; металлы – мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, галлий, олово; пестициды – паракват, дикват, ДДТ и др. Значительное число медикаментозных средств обладает потенциальной гепатотоксичностью: антибиотики – хлорамфеникол, тетрациклин, эритромицин, нитрофураны, сульфаниламиды и др.; фунгициды – гризеофульвин, амфотерицин-5, флюороцитозин и др.; протозооциды – эметин, метронидазол и др.; противотуберкулезные средства – циклосерин, рифампицин, изониазид, р-аминосалициловая кислота; противовирусные средства – цитарабин, видарабин; эндокринные препараты – антигиперандрогенные средства, стероидные препараты; анестетики – галотан, метоксифлюран, эфиры, хлороформ, циклопропан; психотропные препараты – фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты; противосудорожные – метадон, фенитион, фенобарбитал; анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства – ацетаминофен, салицилаты, ибупрофен, индометацин, фенилбутазон; сердечно-сосудистые средства: антикоагулянты, хининидин, прокаинамид, верапамил, нифедипин, метилдофа, каптоприл, диуретики, антиангинальные препараты и др.; противоопухолевые препараты; разные – колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, БАЛ, пеницилламин и др.

Ксенобиотики, вызывающие поражение печени, подразделяются на истинные (облигатные) и идиосин-

кратические (повреждающие печень лишь у чувствительных индивидов).

При воздействии облигатных гепатотоксикантов поражение печени наступает у значительного числа лиц (для лекарственных средств – более чем у 1%), степень которого зависит от величины принятой дозы. Между поступлением токсического агента и повреждением печени проходит относительно короткий период. Существует возможность воспроизведения токсического эффекта в эксперименте на животных.

Для гепатотоксинов идиосинкразии характерно поражение печени лишь у небольшой части лиц, невозможность воспроизведения поражения печени у экспериментальных животных, степень поражения не зависит от дозы гепатотоксина, между воздействием и развитием поражения печени в большинстве случаев проходит продолжительное время, в случае повторного воздействия наблюдается повышенная реакция, нередки проявления аллергии (крапивница, лихорадка, эозинофилия и др.).

Среди облигатных гепатотоксикантов выделяют вещества или их метаболиты прямого повреждающего (цитотоксического) действия на гепатоциты и их оргanelлы и опосредованного действия.

Идиосинкратические гепатотоксиканты подразделяют на вещества, оказывающие повреждающее действие в результате сенсибилизации (аллергии) и на основе индивидуально измененного метаболизма. В гепатотоксическом действии, связанном с повреждающими эффектами макромолекул и других метаболитов, являющихся мощными алкилирующими, арилирующими или ацетилирующими агентами, ассоциируется несколько механизмов: образование ковалентных связей активных метаболитов с белками мембран гепатоцитов, сопровождающееся денатурацией этих белков; деградация мембранных липидов вследствие генерации активных форм кислорода, активации свободнорадикального окисления липидов, приводящая к повреждению мембран гепатоцитов; нарушение кальциевого гомеостаза, активирующее цитолитические ферменты; образование нековалентных связей с субстратом; нарушение нуклеинового обмена в ядрах клеток; дезагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума; повреждение механизмов биоэнергетики (разобщение окислительного фосфорилирования); блок или задержка выделения из гепатоцитов естественных метаболитов.

Опосредованное гепатотоксическое действие проявляется при первичном поражении других органов и систем (почки и др.) и накоплении эндотоксинов, оказывающих повреждающее действие на гепатоцит.

Наименее изученным механизмом гепатотоксичности является стимуляция аутоиммунных процессов. Метаболит может являться гаптенем для белков печени и вызвать иммунное повреждение. Индукция мембранных ферментов, в частности, цитохрома P450, может привести к образованию аутоантител и повреждению гепатоцита. Возможно появление антител к поврежденным токсическим агентом органеллам клетки (микросомам). Известно образование аутоантител к микросомам печени и почек (анти-LKM II). Антиген, к которому направлены эти антитела, относится к семейству цитохром P450IIС.

Наибольшее количество активных (свободнорадикальных) потенциально токсичных метаболитов образуется в I фазе метаболизма ксенобиотиков в системе гемопротеинов – цитохрома P450, расположенной в эндоплазматической сети гепатоцитов. Идентифицировано около 50 изоферментов цитохром-P450-зависимой монооксигеназной системы. Каждый из этих ферментов кодируется отдельным геном (CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP2F1, CYP3A4). Постоянно экспрессируется в человеческой печени только один из них – CYP1A2. У человека метаболизм, в частности лекарств, обеспечивают ферментные системы, относящиеся к трем семействам: P450I, P450II (самое крупное известное к настоящему

времени семейство человеческих цитохромов) и P450III. На каждой молекуле цитохрома P450 имеется уникальный участок для субстрата. Каждый цитохром способен метаболизовать несколько лекарств. Так, субстратом для фермента P450IA2 являются ацетаминофен, кофеин и теофиллин, для P450IC – диазепам, фенилбутазон и др., для P450ID6 – метопролол, анаприлин, кодеин и др., для P450IE1 – ацетаминофен, для P450IIA4 – эритромицин, дилтиазем, лидокаин и др. У мужчин печеночная активность семейства P450III выше, чем у женщин. В печени плода основная доля P450, ферментов соответствует P450IIA7. Генетические различия каталитической активности фермента могут служить причиной развития идиосинкразии. Увеличение содержания в клетке ферментов системы цитохрома P450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов. Индукторами синтеза ферментов системы цитохромов являются табакокурение и пища, приготовленная на углях, омепразол, этанол, барбитураты, рифампицин, изониазид, глюкокортикоиды, карбамазепин и др. Ряд веществ способен ингибировать метаболизм ксенобиотиков с участием цитохромов P-450: аллопуринол, циметидин, дилтиазем и др. Образующиеся в подобных реакциях активные (полярные) метаболиты в обычных условиях инактивируются во II фазе метаболизма конъюгацией с глутатионом (большая часть синтезируется в зоне 1) и цистеином и выводятся из организма с мочой в связанной с N-ацетилцистеином форме (меркаптуровые кислоты). В подавляющем большинстве случаев взаимодействие ксенобиотиков с глутатионом приводит к их детоксикации, хотя, возможна и биоактивация, приводящая к образованию новых активных метаболитов. Хорошо известно образование активных токсичных метаболитов ацетаминофена (N-ацетил-p-бензо-хинонимин), дихлорэтана (моноклоруксусная кислота и др.), четыреххлористого углерода (CCl₃•). Нековалентно связываются с субстратом фаллотоксины и аматоксины. Аматоксины ингибируют ядерную РНК-полимеразу.

Патологические изменения в печени, развивающиеся под действием химических агентов, относят к одному из двух типов: цитотоксические (проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом) и холестатические (нарушения секреции желчи и желчевыведения, усиление проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункция микроворсинок эпителия желчных ходов). К числу холестатических гепатотоксинов относят: эритромицин, органические соединения мышьяка, этанол, рифампин, альфа-нафтилизонаат и др.

Холестатические гепатотоксины стали причинами массовых отравлений: в 1965 г. – в Англии (попадание в муку метилendiанилина), в 1981 г. – в Испании (продажа технического рапсового масла, денатурированного 2% анилином под видом оливкового), в 2006 г. – в России (реализация денатурированного спирта под видом не подлежащих лицензированию медицинских антисептических жидкостей, содержащих полигексаметиленгуанидин гидрохлорид). Механизмы действия холестатических гепатотоксинов не изучены.

Выделяют острые, подострые и хронические токсические поражения печени, отличающиеся по преобладающему характеру морфологических изменений в органе.

Воздействие многих ксенобиотиков, не сопровождающееся нарушением функции и заболеванием печени, может вызывать адаптационные изменения органа, среди которых наиболее известна гиперплазия гладкой цитоплазматической сети, «волнение ядер» (выраженные различия в размере ядер, гепатоциты с двумя или более ядрами, иногда гигантские ядра). Возможно увеличение в гепатоцитах числа липофусциновых зерен, соответствующих вторичным лизосомам, а также появление пигментных гранул гемосидерина, скопления меди. Эти изменения обнаруживаются преимущественно в центриольной зоне (зоне 3).

Главными типами острого цитотоксического поражения печени являются дистрофические изменения, некроз и стеатоз, которые могут встречаться в самых различных комбинациях и вызывать сопутствующие воспалительные реакции.

Дистрофические изменения могут проявляться в диффузной форме и распространяться на всю дольку или же только на отдельные ее зоны. Может быть обнаружен любой вид дистрофических изменений гепатоцитов. Часто встречается жировая дистрофия печени (стеатоз – микро, и макровезикулярный). Аккумуляция жира при остром токсическом поражении печени развивается через 5-6 ч. Нередко развитие белковой дистрофии (зернистой, гиалиново-капельной, гидропической), в основе которой лежит нарушение обмена цитоплазматических белков.

Некроз гепатоцитов, вызванный воздействием ксенобиотиков, обычно коагуляционный, по локализации он может быть уницеллюлярным и фокальным, зональным, диффузным и массивным. Истинные гепатотоксины вызывают обычно зональный некроз, гепатотоксины идиосинкразии – диффузный, а в тяжелых случаях – массивный некроз печени. Наиболее часто развивается центриольбулярный (зона 3) некроз, где отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, а парциальное давление кислорода в крови синусоида минимальное. Выраженность некроза зоны 3 может оказаться непропорциональной дозе токсического вещества. В подобных случаях предполагают идиосинкразию к его метаболитам.

При воздействии парааминосалициловой кислоты обнаруживали периферолюбулярный (перипортальный – зона 1) некроз. У человека почти не наблюдается среднезональный некроз (зона 2).

Холестаз по этиологическому принципу подразделяют на внутриверечный и вневеречный. Внутриверечный холестаз, в зависимости от уровня повреждения, может быть классифицирован на внутридольковый (гепатоцеллюлярный, гепатоканаликулярный) и междольковый (протоковый). Внутриверечный холестаз вызывается недостаточной секрецией желчи клетками печени и желчными канальцами из-за повреждений клеточных органелл. Междольковый холестаз связан с деструкцией и сокращением числа малых междольковых протоков – дуктул, дукт.

Холестатические гепатотоксиканты, повреждая желчные ходы, избирательно нарушают механизмы экскреции желчи и угнетают захват гепатоцитами из плазмы крови веществ, подлежащих выведению. В патогенезе внутриверечного холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран. Снижается текучесть синусоидальных плазматических мембран. Ингибируется активность Na⁺-, K⁺- АТФаз. Обнаруживаются глубокие нарушения цитоскелета гепатоцитов, в том числе с разрушением микротрубочек, увеличением количества промежуточных филаментов, разрушением микрофиламентов в периканаликулярной области гепатоцитов, приводящие к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также к увеличению проницаемости межклеточных плотных контактов и к обратному току желчи в синусоиды. Кроме того, выявляется нарушение внутриклеточного транспорта везикул, зависящее от состояния микротрубочек, которое приводит к подавлению движения везикул и снижению количества функционирующих транспортеров на канальцевой мембране. Избыточная концентрация желчи в гепатоцитах приводит к печеночным и системным нарушениям, при этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию как токсичных, так и повышенному уровню нормальных желчных кислот, которые вызывают повреждение мембран гепатоцитов, митохондрий, блокаду синтеза АТФ, накопление цитозольного кальция, а также свободных радикалов.

Свободные радикалы запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Некоторые гепатотоксиканты вызывают смешанную форму цитотоксического и холестатического поражения печени, при этом один из компонентов может преобладать. Различные формы некроза гепатоцитов и холестаза сопровождаются умеренной воспалительной реакцией, с присутствием в инфильтрате моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Нередкой формой острой воспалительной реакции на воздействие токсического агента является образование гранулем (аллопуринол, карбамазепин, изониазид и др.).

Подострые токсические поражения печени известны в форме подострого некроза печени (сливающийся некроз паренхимы от центральных вен к портальным трактам или мостовидный некроз) и вено-окклюзивной болезни (синдром Бадда-Киари), к которой близко примыкает пелиоз печени (появление наполненных кровью кист размеров от 1 мм до 4 см).

Хронические токсические поражения печени могут развиваться как следствие острого поражения печени гепатотоксическими агентами, однако наиболее часто – при продолжительном или повторном воздействии повреждающих факторов. Главными формами хронических поражений являются хронический активный гепатит, хронический холестаз, фиброз и цирроз.

Канцерогенез наблюдается при действии целого ряда природных и промышленных гепатотоксикантов, которые выступают в роли инициаторов опухолевого роста, вызывая структурные повреждения молекул ДНК. Среди опухолевых заболеваний печени, вызванных воздействием ксенобиотиков, находили фокальную нодулярную гиперплазию и аденомы печени, гепатоцеллюлярный рак и ангиосаркому.

Все перечисленные этиологические факторы, патогенетические механизмы и морфологические формы могут обуславливать токсическое повреждение печени у взрослых и детей.

В организме ребенка происходит целый ряд процессов и реакций, направленных на связывание, разрушение и выведение токсических веществ, в том числе метаболического происхождения. Система связывания и транспорта токсических веществ находится в циркулирующей крови. Она включает форменные элементы крови, белки, иммунные антитела, буферные системы. Так, образование комплекса альбумин–токсин в крови и межклеточных пространствах препятствует генерализации процесса интоксикации, способствует транспорту токсинов к органам естественной детоксикации, преимущественно к печени. При дефиците альбумина ухудшаются транспортная и детоксикационная функции плазмы крови, печени, что способствует развитию интоксикации.

Распределение медикаментов в организме детей, находящихся на грудном вскармливании, характеризуется рядом особенностей. Так, средства общей анестезии, салицилаты, сульфаниламидные препараты, обладающие высокой степенью сродства к альбуминам плазмы крови, соединяясь с ними, вытесняют неконъюгированный билирубин, уровень которого значительно возрастает в крови и обуславливает развитие желтухи. При приеме кормящей матерью сульфаниламидных препаратов пролонгированного действия (сульфадиметоксина, сульфацидазина) у ребенка могут возникнуть явления билирубиновой энцефалопатии.

Ксенобиотики, среди которых основную часть составляют токсичные лекарственные вещества, в организме подвергаются многообразным превращениям, в результате чего некоторые из них теряют свои токсические свойства, становятся безвредными. Эти превращения могут происходить на клеточном уровне в любых органах и тканях в процессе естественного обмена с участием микросомальных ферментов, активизирующих реакции окисления, гидролитического расщепле-

ния, конъюгации, восстановления и др. Специфических ферментов для метаболизма лекарственных веществ не существует.

Инактивация токсического действия ксенобиотиков – это, прежде всего, ферментативный процесс. Химические изменения в организме происходят вследствие взаимодействия токсического вещества с различными ферментами, участвующими в процессе биотрансформации. Биотрансформация липофильных соединений происходит под влиянием монооксигеназных систем гладкого эндоплазматического ретикулума. Метаболизм водорастворимых веществ осуществляется под воздействием ферментов, локализованных в цитозоле, митохондриях, перокси- и лизосомах.

В состав микросомальных ферментов, наряду с монооксигеназными системами, входят эстеразы (глюкозо-6-фосфатаза и др.), ферменты синтеза белков, липидов, фосфолипидов, гликопротеидов, желчных кислот, ферментов, катализирующих реакции конъюгации. Существенную роль в процессе детоксикации играют оксидаза, имеющая смешанные функции, и ферменты, осуществляющие конъюгацию. Оксидаза, участвуя в метаболизме липотропных веществ, способствует образованию метаболитов, легко вступающих в реакции конъюгации с образованием малотоксичных соединений, которые выводятся из организма с мочой, желчью и калом. Оксидаза со смешанными функциями – это полиферментный комплекс, локализованный на гладком эндоплазматическом ретикулуме и связанный с цитохромом P-450. Белок цитохрома P-450 синтезируется на рибосомах шероховатых мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. В меньших количествах цитохром P-450 содержится в эндоплазматической сети эпителиальных клеток трахеобронхиального дерева, микросомальной фракции слизистой оболочки тонкой кишки и др. Являясь важным компонентом микросомальной монооксигеназной системы, цитохром P-450 участвует в метаболизме липотропных токсических веществ.

Печень является одним из самых крупных органов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков и токсических лекарственных веществ. Примерно 2/3 из них при поступлении в организм метаболизируется печенью. Значительную роль в процессе детоксикации играют реакции конъюгации (глюкуронидная, сульфатная, глутатионовая, с глутамином, аминокислотами), которые протекают преимущественно в печени, хотя могут осуществляться и в других органах – почках, кишечнике, мозге, поджелудочной железе, плаценте и др.

В печени под влиянием ферментов гладкого эндоплазматического ретикулума активизируются процессы окисления (этилового спирта, амидопирин, барбитуратов), восстановления и синтеза.

В процессе синтеза образуются парные эфиры с серной и глюкуроновой кислотами, глицином. Путем синтеза обезвреживаются морфина гидрохлорид, левометилен, салицилаты, мепротан и др. Парные эфиры хорошо растворяются в воде, малотоксичны, высокоионизированы, в меньшей степени связываются с белками плазмы крови и быстро выводятся из организма почками.

Образовавшиеся серные, глутатионовые и глюкуронидные конъюгаты токсических веществ могут выделяться с желчью в кишечник, подвергаться там дальнейшей биотрансформации, реабсорбироваться в кровь и вновь поступать в печень (гепатоинтестинальный цикл). В дальнейшем эти соединения выделяются с мочой или повторно поступают с желчью в кишечник и выделяются с калом.

Главной окисляющей системой печени являются изоферменты цитохрома P-450. У детей младшего возраста она менее активна, чем у взрослых, что замедляет биотрансформацию некоторых токсикантов.

Второй этап биотрансформации – конъюгация – представлен следующим образом: сульфатирование

осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка, метилирование – к концу первого месяца жизни, глюкуронизация – к концу второго, соединение с глутатионом – в 3 мес., с глицином – в 6 мес. Недостаточное функционирование одного пути образования полярных соединений у детей может компенсироваться другим.

Состояние обезвреживания функции печени зависит от уровня содержания в ней АТФ, гликогена, кислорода, уровня артериального давления, ацидоза и др. На процесс накопления в печени АТФ и гликогена влияют некоторые гормоны (глюкокортикоиды, инсулин и др.). Нарушения функции печени, связанные с перенесенными ранее заболеваниями, снижают скорость биотрансформации ксенобиотиков в печени.

У детей с гипотрофией, низким содержанием гликогена в печени обезвреживание ксенобиотиков и токсических лекарственных веществ происходит медленно, отравление протекает тяжелее.

Гипоксия любого генеза также задерживает инактивацию токсического вещества.

Функциональные возможности печени у детей несовершенны вследствие недостаточной активности ферментов. У детей снижена мочевино- и глутаминообразующая функция печени, в результате легко развивается аммиачная интоксикация. У новорожденных, особенно недоношенных, снижена инактивирующая способность печени из-за недоразвития глюкуронилтрансферазной системы.

У детей первого года жизни ферментные системы гладкого эндоплазматического ретикулаума печени функционируют недостаточно, отмечается низкая активность монооксигеназной системы печени, в том числе цитохрома Р-450, в связи с чем, метаболизм ксенобиотиков, а также лекарственных веществ, недостаточен (скорость окисления у них в 2 раза ниже, чем у детей старшего возраста). Низкая активность эстераз у детей раннего возраста обуславливает значительное снижение процесса ферментативного гидроксилирования, играющего значительную роль в детоксикации ксенобиотиков. Поэтому средства, применяемые для местной анестезии (морфина гидрохлорид, промедол, омнопон), могут вызвать у грудных детей резкое угнетение сердечной и дыхательной деятельности. Уменьшена скорость гидроксилирования лидокаина; дифенина, фенobarбитала, барбитала и др. Значительно снижены процессы глюкуронизации. В силу относительной недостаточности ферментных систем микросом гепатоцитов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, детоксикационные процессы в организме грудного ребенка замедлены. В результате химических превращений токсическое вещество в большинстве случаев обезвреживается. Иногда малотоксичное вещество вследствие метаболических процессов становится высокотоксичным и может вызвать отравление. Так, часть малотоксичного алкалоида кодеина, подвергаясь деметилированию, превращается в токсическое вещество морфин, который может вызвать отравление. Случай отравления, связанного с различной активностью печеночных ферментов, был описан Р. Madadi и соавт. (2007) [22]. Женщине с послеродовой болью назначался парацетамол, ассоциированный с кодеином. Генотипирование у пациентки активности некоторых ферментов показало, что ее печеночный обмен может быть охарактеризован как «высокоскоростной метаболитизатор» для CYP2D6 и UGT2B7. Это привело к сильному продуцированию морфина из кодеина. У кормящей грудью пациентки, морфин передавался через молоко в кровь новорожденного. Низкая активность UGT в течение первого месяца жизни, обусловила отсутствие метаболизма морфина у новорожденного, что способствовало у него отравлению морфином с угнетением дыхания и гибели ребенка.

Некоторые ксенобиотики и лекарственные вещества замедляют процесс метаболизма в организме посредством ковалентного связывания или даже разрушения инактивирующих ферментов (микросомальных

монооксигеназ). К ним относятся левомецетин, гидрокортизон, циклофосфан, которые не только угнетают иммунологическую реактивность, но и снижают ферментативную функцию гепатоцитов (цитохром Р-450). Ингибиторами ферментов являются транквилизаторы бензодиазепинового ряда (феназепам, сибазон, клозепид, нозепам, тетурам), некоторые противотуберкулезные средства (изониазид, натрия пара-аминосалицилат, циклосерин), эстрогенные препараты, анаболические стероиды. Лекарства – ферментингибиторы микросомальных монооксигеназ, катализирующих процессы биотрансформации, задерживают метаболизм препаратов, принятых с ними одновременно. В результате этого концентрация последних в сыворотке крови возрастает, действие усиливается, что может привести к развитию вредного эффекта. Так, одновременный прием левомецетина и противодиабетических препаратов (бутамида, букарбана, хлорпропамида) создает угрозу развития гипогликемического шока.

Большинство лекарственных препаратов повышают интенсивность метаболических процессов в организме посредством активации (индукции) ферментов микросомальных монооксигеназ (ферментиндукторов). К ним относятся снотворные средства барбитурового ряда (фенobarбитал, хлоралгидрат и др.), психотропные (аминазин, мепротан), противосудорожные (дифенин, гексамидин, триметин), антигистаминные (димедрол, дименгидринат); анальгетики (бутадион), некоторые эфирные масла (ментол). Лекарства – ферментиндукторы, принятые одновременно с другими препаратами, заметно ускоряют инактивацию последних, уменьшая их концентрацию в крови, сокращая и ослабляя эффект их действия.

Важную роль в процессе детоксикации играют буферные системы организма, предназначенные для сохранения КОС крови и межтканевой жидкости. Они могут изменяться при нарушении дыхания, гемодинамики, повышении концентрации в крови недоокисленных и кислых продуктов обмена веществ. Буферные системы взаимодействуют с выделительными органами, в основном с легкими и почками. Они представляют собой ассоциации слабых кислот и их солей с сильными основаниями, взаимодействуя со свободными кислотами или основаниями, буферные системы нейтрализуют их и этим поддерживают постоянство рН среды.

Вспомогательное значение в детоксикации организма имеют внепеченочная ретикулоэндотелиальная система, фагоциты, лимфатические железы.

В периоде новорожденности у некоторых больных могут проявиться нарушения активности ферментных систем, биотрансформирующих лекарственные средства. Это может быть обусловлено врожденными изменениями (активности) отдельных энзимов.

Ксенобиотики, в том числе некоторые лекарственные препараты, представляют значительную опасность для детей с генетическими энзимопатиями, в основе которых лежит наследственная недостаточность ферментов, участвующих в метаболизме одного или нескольких ксенобиотиков. Из-за недостаточной активности или отсутствия биотрансформирующих ферментов (глюкуронилтрансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ацетилтрансферазы, метгемоглобинредуктазы и др.) поступающие в организм ребенка лекарства могут вызвать тяжелое отравление. Так, отсутствие глюкуронилтрансферазы приводит к нарушению метаболизма таких медикаментов, как левомецетин, сульфаниламидные препараты, натрия пара-аминосалицилат, барбитураты, опиаты, фенацетин, антипирин, амидопирин, ментол, камфора, резорцин, фенолфталеин, викасол, никотиновая кислота, андрогены, кортикостероиды, триодтиронина гидрохлорид, серотонина адипинат.

Генетически обусловленная недостаточность ацетилтрансферазы, участвующей в биотрансформации посредством ацетилирования ряда лекарств (парацетамола, сульфадимезина, апрессина, диафенилсульфона),

может привести к тяжелой интоксикации. При отравлении в этом случае сульфаниламидными препаратами возникает тошнота, рвота, слабость, метгемоглобинемия, цианоз, возбуждение, спорозное состояние, желтуха, агранулоцитоз, острая почечная недостаточность.

Врожденная недостаточность каталазы, участвующей в метаболизме перекиси водорода, вызывает развитие токсических реакций у новорожденных и грудных детей по типу алкогольной интоксикации.

Существенную роль в метаболизме лекарственных средств играет глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, участвующая в расщеплении глюкозы в эритроцитах. При ее недостаточности усиливается гемолитическое действие ряда поступивших в организм ребенка препаратов (примахина, стрептоцида, салазосульфамиридина, сульфамиридазина, фенацетина, викасола). Может развиться тяжелый гемолитический криз.

Недостаточность глутатионредуктазы характеризуется повышенной чувствительностью организма ребенка к перечисленным выше лекарствам, которые могут вызвать гемолиз эритроцитов, анемию, тромбоцитопению, гипербилирубинемия, гепатоспленомегалию.

Врожденная недостаточность метгемоглобинредуктазы способствует накоплению в крови ребенка метгемоглобина в случае приема им некоторых медикаментов (фенацетина, сульфаниламидных препаратов, левомицетина, натрия пара-аминосалицилата, фурадонина, примахина и др.). При этом может возникнуть отравление (синюшность, одышка, тахикардия).

Значительное влияние лекарственные вещества оказывают не только на организм детей с генетически детерминированными энзимопатиями, но и на здоровых детей, вскармливаемых грудью матери. Так, крайне опасны для ребенка находящиеся в молоке матери даже в небольших концентрациях противоопухолевые антиметаболиты, антигиперлипидные препараты.

Тетрациклины, обладающие гепатотоксическим свойством, очень медленно метаболизируются и выводятся из организма. Низкая антиоксидантная функция печени и недостаточное выведение этих антибиотиков с мочой могут вызвать токсическую реакцию у грудного ребенка (тошноту, рвоту, понос). В тяжелых случаях наблюдается токсическое действие тетрациклинов на печень и почки. Большую опасность для жизни новорожденного ребенка, особенно недоношенного, представляют левомицетин и его производные, поступающие в организм в больших дозах с молоком матери. Левомицетин легко всасывается в кишечнике и накапливается в организме вследствие недостатка глюкуронилтрансферазы и связывания части глюкуроновой кислоты с билирубином вместо левомицетина. Способствует накоплению левомицетина в организме ребенка не только несовершенство детоксикационной способности печени, но и морфофункциональная незрелость почек (снижение выделительной функции), что может привести к тяжелому отравлению (рвота, желтуха, анемия, гипотермия, гипотензия, судороги, кома).

Сульфаниламидные препараты, в том числе комбинированные (бисептол), могут привести к развитию токсических реакций, особенно у детей с гипербилирубинемией, недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (острая гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура).

Производные нафтиридина (невиграмон), оксихинолина (энтеросептол, нитроксолин), нитрофуранов (фуразолидон), противопротозойных средств (метронидазол) могут вызвать различной степени выраженности интоксикацию (диспептические расстройства – анорексия, рвота, диарея). Нитрофураны в ряде случаев приводят к развитию гемолиза эритроцитов вследствие блокады глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, появлению мышечной слабости, потери чувствительности, исчезновению кожных рефлексов. Энтеросептол вызывает поражение печени, в редких случаях – неврологические

явления (парестезия, судороги, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия).

Отравление могут вызвать салицилаты, производные пиразолона (антипирин, бутадон, амидопирин, фенацетин, парацетамол) и другие ненаркотические анальгетики (индометацин), препараты золота, применение которых противопоказано матери в период кормления ребенка грудью. Так, у детей с нарушенной фармакокинетикой салицилатов, обусловленной генетическими факторами (энзимопатия), могут развиваться дыхательная недостаточность, коллапс, ацидоз, тромбоцитопения, кровоточивость. Бутадон и амидопирин способствуют появлению у детей анорексии, в редких случаях – сопора. Фенацетин, парацетамол плохо выводятся из организма ребенка, вследствие чего может развиться метгемоглобинемия. Индометацин иногда вызывает у ребенка состояние гипотермии. Препараты, содержащие золото, обуславливают возникновение поноса, влияют на кровь.

Чрезвычайно опасны для ребенка растворы ряда веществ, применяемых матерью для обмывания сосков молочной железы и в качестве примочек. Их использование может вызвать у новорожденных поражение печени и почек, снижение артериального давления, метаболический ацидоз, иногда смертельный исход (борная кислота), энцефалопатию (свинца ацетат).

В случаях наиболее распространенных у детей острых отравлений лекарственными препаратами (особенно психотропного действия) возникает изменения в функциональном состоянии печени, которые характеризуются обменными, выделительными и гемодинамическими нарушениями. Эти изменения, судя по лабораторным данным, начинаются с первого дня заболевания и зависят от тяжести отравления и возраста ребенка.

Клинические проявления токсического повреждения печени и почек обнаруживаются более чем в 30% случаев острых отравлений. При остром поражении некоторыми облигатными гепатотоксикантами цитотоксического действия выделяют три периода (стадии) развития интоксикации: начальных проявлений, латентный (скрытый), цитолитического гепатита и печеночной недостаточности, в том числе в виде гепаторенального синдрома).

На основании клинических и лабораторных данных выделяют три степени тяжести токсической гепатопатии: легкая – отсутствуют клинические признаки поражения печени, нарушения функции печени выявляются только путем лабораторных и инструментальных исследований; средняя – имеются клинические признаки поражения печени в сочетании с более интенсивными изменениями лабораторных и инструментальных данных; тяжелая – острая печеночная недостаточность, сопровождающаяся печеночной энцефалопатией, вплоть до комы, выраженными проявлениями клинико-лабораторных синдромов печеночно-клеточной недостаточности.

Холестатические поражения печени проявляются желтухой, кожным зудом, гипербилирубинурией с преимущественным увеличением конъюгированной фракции, значительным повышением уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, умеренным повышением уровня трансаминаз, билирубинурией, обесцвечиванием кала.

Идиосинкратические повреждения печени могут сопровождаться лихорадкой, крапивницей, лимфаденопатией, эозинофилией, лимфоцитозом.

На сегодняшний день одним из самых сложных направлений в медицине является лечение онкологических больных. Пациенты с онкозаболеваниями, помимо тяжелого основного заболевания, имеют нарушение нутритивного статуса, получают в различной комбинации противоопухолевые препараты, а также потенциально токсичные препараты (противорвотные, жаропонижающие, противогрибковые и противовирусные средства,

антибиотики, анальгетики, антигистаминные препараты) в течение длительного времени. Такое сложное взаимодействие лекарственных средств может нарушать метаболизм противоопухолевых препаратов со снижением их эффективности и/или повышением токсичности. Эта проблема подробно рассмотрена в обзоре М.Г. Ипатовой и соавт. (2014) [3].

Гепатотоксическое действие психотропных лекарств. Токсическое действие психотропных лекарств на печень проявляется в увеличении ее размеров на 2-5 суток после отравления у 68% детей. Край печени выступает из подреберья на 3-4 см, становится мягким, болезненным при пальпации, выявляется легкая иктеричность кожных покровов. С первого по пятый день после отравления происходит снижение концентрации общего белка, в среднем на 8,6%. В белковых фракциях в первый день преобладают α_1 -глобулины, со вторых суток – α_2 -глобулины, а к четвертому и пятому дню – γ -глобулины.

Общий билирубин крови имеет тенденцию к нарастанию на 2-3 сутки у отравившихся беллоидом, алкалоидами группы атропина, трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами, нейролептиками. В последующие дни уровень билирубина снижается, кроме группы детей с отравлением транквилизаторами и нейролептиками. Полученный результат отражает, по-видимому, более сильное влияние нейролептиков и транквилизаторов на процесс глюкуронирования и конъюгационную функцию печени. На это указывает повышение фракции непрямого (неконъюгированного, свободного) билирубина.

Уровень холестерина крови при отравлении большинством психотропных препаратов превышает норму в начале 2-3 суток, а к началу 4-5 суток снижается. Особенно высокие цифры получены у детей раннего возраста с отравлением нейролептиками и транквилизаторами. Для отравления снотворными и противосудорожными средствами характерно низкое содержание холестерина.

При отравлении психотропными препаратами, кроме отравлений антигистаминными препаратами, алкалоидами атропина, антидепрессантами, отмечено увеличение показателей дифениламиновой реакции (качественного и количественного определения дезоксирибонуклеиновой кислоты) во всех возрастных группах.

Повышение активности аланинаминотрансферазы выявляется при всех видах медикаментозных отравлений к 4 суткам (оно выше всего у детей до 7 лет), что указывает на развитие токсической гепатопатии.

Независимо от вида токсиканта, на протяжении пяти суток держится суммарная гиперэкскреция с мочой свободных вазоактивных моноаминов – адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА. Во всех случаях преобладает выведение адреналина над норадреналином. У детей дошкольного возраста с отравлением беллоидом, транквилизаторами, нейролептиками, снотворными и противосудорожными препаратами на фоне суммарной гиперэкскреции обнаруживается гипоекскреция норадреналина на 2-3 сутки, что можно рассматривать как признак

устойчивости симпатического отдела нервной системы к токсическому воздействию этих медикаментов.

Исследование гемодинамики печени показывает, что для всех возрастных групп в первые сутки общим является недостаточное кровенаполнение сосудов печени. В последующие дни, при улучшении кровенаполнения, остается повышенным сосудистый тонус, затруднен венозный отток.

У детей школьного возраста указанные биохимические и реографические нарушения функции печени держатся на протяжении трех месяцев, а у дошкольников – шесть месяцев.

Наиболее наглядной иллюстрацией возрастных особенностей функционирования детоксикационной системы печени является острое отравление парацетамолом (ацетоминофеном).

Отравление парацетамолом имеет сравнительно высокое распространение, в связи с широким использованием препарата. Токсический риск более высок у детей среднего и старшего возраста, по сравнению с детьми грудничкового возраста.

Парацетамол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая пика концентрации в крови через 30-120 мин. 94% принятой дозы трансформируется



Рис. 2. Схема метаболизма парацетамола у взрослых и детей [2].

ся в гепатоците в неактивные соединения путем глюкуроновой и сульфатной конъюгации. 4% дозы трансформируются в гепатоцитах микросомальными оксидазами цитохрома P450 в промежуточный высокоактивный потенциально гепатотоксичный метаболит N-ацетилр-бензохинонemin, вторично конъюгируемый с восстановленным глутатионом, с образованием неактивных дериватов меркаптурина, выделяемых с мочой. При относительном или абсолютном дефиците глутатиона возникает некроз гепатоцитов (рис. 2).

У грудных и детей младше шести лет сульфоконъюгация является наиболее интенсивной, а метаболизм на цитохроме P450 снижен наполовину.

В неизменном виде экскретируется с мочой 2% принятой дозы.

Система глюкуроно- и сульфоконъюгирования быстро насыщается. Система детоксикации митохондриальных оксидаз цитохрома P450 оказывается очень загруженной. Это очень быстро истощает запасы глутатиона. Промежуточный метаболит накапливается, связывается с цитоплазматическими белками, вызывая некроз гепатоцита.

Медикаменты – индукторы ферментов (антигистаминные, барбитураты, гризеофульвин, галоперидол, мепробамат, фенилбутазон, толбутамид и др.), а также этанол увеличивают гепатотоксичность парацетамола, повышая активность микросомальных оксидаз.

Объем распределения парацетамола – 0,8-1 л/кг. Гепатотоксические эффекты возможны при приеме препарата в дозе от 4-5 г. При употреблении дозы 125 мг/кг возникает риск повреждения печени, при приеме 250 мг/кг – гепатотоксичность проявляется определенно. Трудно определить токсическую дозу у детей до 10 лет, у которых отмечается более высокая резистентность, чем у взрослых. Указывается, что у детей токсическая доза от 100 мг/кг. Гепатотоксические эффекты у подростков обнаруживаются при дозе от 125-150 мг/кг. У взрослых гепатотоксичность обычно проявляется при дозе от 150 до 250 мг/кг. Токсическая концентрация препарата в крови 150-300-400 мкг/мл, смертельная – > 150-160-400 (средняя – 250) мкг/мл. Летальная доза для детей 4 г, для

взрослых около 150 мг/кг – 8-10-15 г.

В клинической картине различают четыре стадии острого отравления парацетамолом:

I стадия развивается через 0-24 ч после отравления. Первые симптомы появляются до 14 часов с момента приема препарата. У подростков появляется отказ от еды, тошнота, рвота, боли в животе, гепаталгия, общее недомогание. У детей младше 6 лет возникает очень рано рвота, даже если уровень парацетамола находится не в зоне гепатотоксичности (по номограмме Rumack-Matthew, рис. 3).

II стадия – через 24-48 ч, после короткого периода облегчения (тошнота, рвота, гепаталгия уменьшаются или исчезают вовсе) отмечаются увеличение печени, повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови и билирубина;

III стадия – 48-72 ч, соответствует развитию печеночной недостаточности, максимально выраженные нарушения функции печени, активность трансаминаз в сыворотке крови может увеличиваться до 30000 UI/L, нарастает желтуха, появляются нарушения свертываемости крови и явления гепатаргии, к которым присоединяются признаки почечной недостаточности (олигурия, азотемия). У менее, чем 1% пациентов развивается фульминантный токсический гепатит. При гистологическом исследовании обнаруживается массивный центробулярный некроз гепатоцитов.

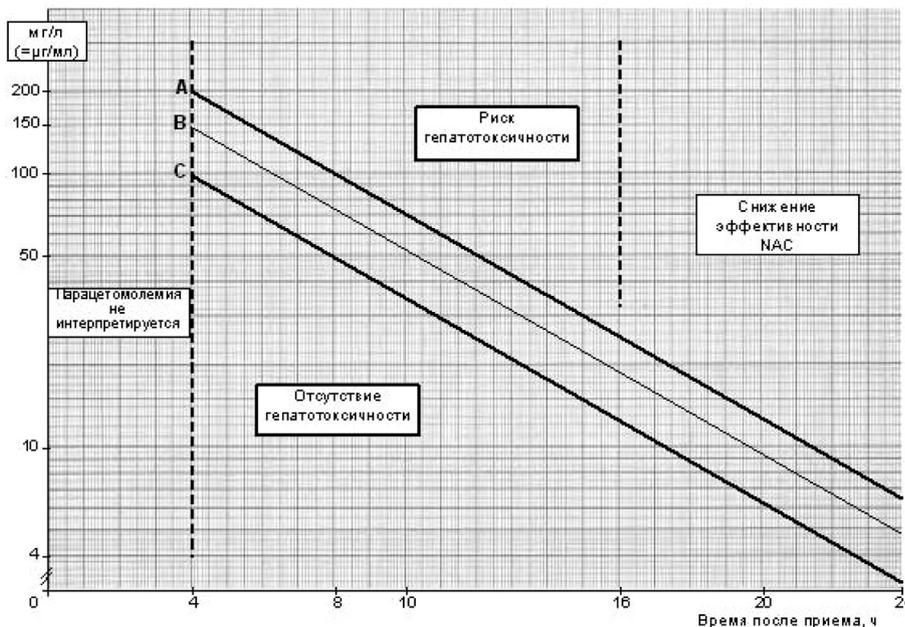
IV стадия (после 4 суток) – у большинства пациентов отмечается регресс признаков печеночной недостаточности, показатели функции печени и гемостаза значительно улучшаются. Выздоровление через две недели с момента отравления. В этом случае, даже если уровень активности трансаминаз был значительным, не выявляется никаких клинических или гистологических изменений.

У некоторых пациентов прогрессирует печеночная недостаточность, нарастает энцефалопатия и почечная недостаточность. Высокий риск летального исхода с 4 до 14 суток.

Специфическая (антидотная) терапия отравления парацетамолом основывается на восполнении печеночного запаса глутатиона введением его прекурсора N-ацетилцистеина.

Устраняя дефицит глутатиона, он способствует инактивации промежуточного гепатотоксического продукта метаболизма парацетамола, путем мгновенной конъюгации его с глутатионом и выведения с мочой.

Существует несколько протоколов применения N-ацетилцистеина, начинающегося через 24 часа после отравления. Схемы, предлагающие пероральный прием N-ацетилцистеина в течение 72 часов или внутривенное введение ацетилцистеина в течение 48 часов, дают лучшие результаты. При отсутствии рвоты и нарушений сознания рекомендуется пероральное или через назогастральный зонд применение N-ацетилцистеина с фруктовым соком в начальной дозе 140 мг/кг, а затем по 70 мг/кг через 4 часа (17 доз) в течение 72 часов. При внутривенном введении раствор N-ацетилцистеина в 5% растворе глюкозы: начальная доза 150 мг/кг в течение часа (для предотвращения анафилактической реакции), затем 50



Примечание: Линия А, проходящая через 200 мг/л к 4 часу, определяет тактику лечения пациента, не имеющего дополнительных факторов риска (гепатотоксичность вероятна, риск более 60% без применения N-ацетилцистеина). Линия В, проходящая через 150 мг/л к 4 часу (снижение концентрации на 25% к 4 часу), была введена FDA (Food and Drug Administration), для принятия в расчет вероятных неопределенностей (время приема...; возможная гепатотоксичность). Линия С, проходящая через 100 мг/л к 4 часу, определяет тактику лечения больного, имеющего один или несколько дополнительных факторов риска. – 100 мг/л = 0,66 ммоль/л; 0,1 ммоль/л = 15,15 мг/л.

Рис. 3. Номограмма Rumack & Matthew (1975), адаптированная (шкала полулогарифмическая).

мг/кг через 4 часа 4 раза в сутки в течение 40 часов.

Рекомендуемый F. Baud et al. (2017) новый протокол внутривенного применения N-ацетилцистеина у взрослых и детей предусматривает введение дозы 100 мг/кг в 5% р-ре глюкозы в течение двух часов, а затем – 200 мг/кг в течение 10 часов. Общая доза N-ацетилцистеина составляет 300 мг/кг в течение 12 часов [24].

Даже при относительно удовлетворительном состоянии в первые часы с момента отравления, подход к ведению больного должен быть таким, как к обследованию и лечению потенциально тяжелого пациента.

Оценка выраженности энцефалопатии, а также исследование показателей функции печени (уровень трансаминаз, состояние гемостаза, креатининемия и др.) должно производиться несколько раз в сутки.

Возможные побочные эффекты специфической терапии: реакции, связанные с гистаминолиберацией (рвота, крапивница, кожный отек и прурит), возникающие в первые часы лечения. Чаще всего, эти проявления исчезают спонтанно или после применения антигистаминных и кортикостероидных препаратов. Более выраженные реакции в виде отека Квинке, бронхоспазма, респираторного дистресс синдрома, артериальной гипотонии могут потребовать прекращения введения N-ацетилцистеина и перехода на применение метионина (4 дозы по 36 мг/кг, перорально через 4 часа). Метионин оказывает действие, подобное N-ацетилцистеину, но менее эффективное.

Оценка риска гепатотоксичности. Токсичность парацетамола вероятна при приеме дозы свыше 120 мг/кг. Лучшим показателем является исследование полувыведения для оценки риска повреждения печени у каждого индивидуума, но это требует много времени и не может быть применено на практике. Для этой цели удобно использование номограммы Rumack-Matthew, которая позволяет оценить риск гепатотоксичности (активность трансаминаз >1000 UI/L) определением уровня парацетамолии между 4 и 15 часом после отравления. Применение N-ацетилцистеина показано при уровне парацетамолии ≥ 150 мкг/мл через 4 часа и ≥ 30 мкг/мл через 12 часов. Использование номограммы ограничено при определении парацетамолии позднее 15 часов после отравления. Она не используется в случае полимедикаментозного отравления, при котором возрастает риск повреждения печени, вследствие суммации токсических эффектов. Номограмма не применима в случае регулярного многократного употребления парацетамола в большой терапевтической дозе, а также при психогенной анорексии, способствующих истощению клеточных запасов глутатиона. Номограмма переоценивает значения парацетамолии при применении терапевтических доз у детей младше 6 лет. В тех случаях, когда номограмма оказывается не применима, при планировании лечения следует ориентироваться на наличие парацетамолии.

С точки зрения фармакокинетики, номограмма не позволяет оценить риск гепатотоксичности ранее 4 часов с момента отравления. В то же время, у грудных детей и детей младше 6 лет при отравлении суспензией парацетамола можно предвидеть токсический риск уже на втором часу после отравления (токсическая парацетамолия >225 мкг/мл).

При оценке токсического риска следует учитывать возраст, состояние питания, принятую дозу, галеновую форму препарата, сочетание с приемом других медикаментов, время с момента приема и клинические проявления интоксикации. В случаях хронических заболеваний печени токсический риск не отличается от такового в популяции, если только нет предшествующих признаков нарушения функции печени.

Риск токсичности минимален или отсутствует, если принятая доза <100 мг/кг, каким бы ни был возраст или состояние. Если принятая доза <250 мг/кг у грудного ребенка или ребенка младше 6 лет с хорошим питанием и приемом только одного препарата. Если принятая доза

<150 мг/кг у ребенка старшего возраста и подростка с хорошим питанием и приемом только одного препарата.

Во всех других случаях пациент должен быть госпитализирован.

Промывание желудка или рвотные средства мало эффективны, кроме случаев полимедикаментозного отравления. Энтеросорбция бесполезна у новорожденных и детей младше 6 лет, так как у них отравление возникает, чаще всего, вследствие приема суспензии препарата, всасывание которой очень быстрое (<30 мин.). Энтеросорбция (активированный уголь в дозе 1 г/кг) используется у детей старшего возраста и подростков в течение часа с момента отравления. Ее проведение снижает эффективность пероральной антидотной терапии.

Антидотная терапия должна быть начата, как можно раньше, сразу после прибытия пациента. У грудных детей и детей младше 6 лет, если уровень парацетамолии, определенный через 2 часа с момента отравления ≥ 225 мкг/мл. Во всех остальных случаях специфическая терапия проводится, если уровень парацетамолии, определенной через 4 часа с момента отравления, по номограмме соответствует возможной или определенной гепатотоксичности. В случаях тяжелого поражения печени внутривенное введение ацетилцистеина должно быть продолжено после окончания протокола в дозе 100 мг/кг/16 ч до коррекции печеночной недостаточности.

При отсутствии каких либо показаний к лечению, ребенок может быть опущен домой.

В течении гепатита, обусловленного парацетамолом, появление печеночной недостаточности возможно в результате нарушения равновесия между деструкцией гепатоцитов (массивный некроз) и процессами регенерации, которые хотя заметно снижаются, но все же продолжаются.

Острая печеночная недостаточность схематически включает две стадии, взаимно отягощающие друг друга: снижение фактора свертываемости V (проакцелерин) ниже 50% без энцефалопатии и снижение уровня факторов свертываемости крови, ассоциированное с энцефалопатией.

У детей, проявления печеночной энцефалопатии очень стерты, нечетко выраженные и не специфичные. Они должны выявляться клинически, но регистрация ЭЭГ (специфические признаки, характерные для четырех стадий) необходима. Переход от одной стадии к другой может быть очень быстрым, приводящим к серьезным повреждениям. Появление энцефалопатии является неблагоприятным признаком (высокая летальность).

Появление гепато-ренального синдрома, как и выраженного ацидоза, является неблагоприятным признаком, даже при отсутствии тяжелой энцефалопатии.

Даже если выздоровление при тяжелой парацетамоловой гепатопатии наблюдается в 50% случаев, то развитие печеночной недостаточности, безусловно, неблагоприятно. Оно требует многократного контроля основных показателей функции печени, особенно, показателей гемостаза.

При снижении фактора V ниже 50% или появлении энцефалопатии, ребенок должен быть помещен в отделение реанимации, ближайшее к центру трансплантации печени.

Симптоматическое лечение. Даже если применение ацетилцистеина улучшает жизненный прогноз, то не существует методов лечения, позволяющих уменьшить явления некроза и ускорить регенерацию гепатоцитов.

Целью лечения является предотвращение развития почечной недостаточности и бактериальной инфекции. Трансфузии свежей плазмы восполняют факторы свертывания крови. Их необходимо проводить даже при отсутствии массивных кровотечений. Лечение интракраниальной гипертензии проводится маннитолом. В случае почечной недостаточности может быть применена гемодиализация. Седативные средства затрудняют

оценку энцефалопатии. Ранитидин (5 мг/кг/сут.) снижает риск желудочных кровотечений.

Экстренная трансплантация печени необходима при развитии тяжелой печеночной недостаточности. Большими критериями необходимости трансплантации являются: снижение фактора V ниже 20%, появление энцефалопатии, развитие почечной недостаточности. Специфические критерии для трансплантации: креатининемия >300 мкмоль/л, с протромбиновым временем >100 с и энцефалопатия III степени или выше у пациентов с нормальным рН или с сохраняющимся рН <7,3 после коррекции гемодинамики.

Развитие тяжелой энцефалопатии всегда крайне неблагоприятно, поэтому не следует дожидаться ее наступления для принятия решения о трансплантации, в надежде на выздоровление ребенка после спонтанной регенерации гепатоцитов.

Растения, вызывающие преимущественное поражение печени

Гелиотроп (лат. *Heliotropium*) – род растений семейства Бурачниковые (Boraginaceae), в который входит около трёхсот видов. Гелиотропы распространены как в тропических и субтропических областях, так и в умеренной зоне. В южных районах России как сорняк произрастает Гелиотроп опушенный (*Heliotropium lasiocarpum*), большинство травы, немного полкустарников. Листья очередные, всегда простые и густоворсистые, со вдавленными сверху жилками. Цветы мелкие, белые или разных оттенков фиолетового тона, собраны кистями, завязками, у немногих видов одиночно сидящие в углах листьев.

Некоторые растения содержат ядовитые алкалоиды – в стеблях и листьях в начале цветения циноглоссин, в семенах гепатотропные гелиотропин, гелиотрин и лазеокарпин. Подобными свойствами обладают гелиотроп европейский и гелиотроп опушенный. При попадании в организм эти вещества могут вызывать поражения центральной нервной системы и печени.

Под влиянием алкалоидов развивается токсический гепатит, печень уменьшается в размерах, приобретает плотную консистенцию, желто-коричневый цвет. Гелиотрин (200 мг/кг) нарушает функционирование ферментативных систем эндоплазматического ретикулума мембраны гепатоцитов. Количество тромбоцитов снижается и увеличивается время свертывания крови. Причина отравления – засорение хлебных злаков семенами гелиотропа, особенно в годы с поздней весной, когда совпадают (из-за затягивания) сроки созревания хлебов и гелиотропа. В клинической картине отравления выделяют: преасцитный (острый) период, асцитный и постасцитный. В остром периоде тошнота, рвота, боль и вздутие живота, понос, увеличение размеров печени. Через 8-15 дней при отсутствии лечения может развиться асцитный период; увеличение живота вследствие асцита, сокращение размеров печени, олигурия, слабость, исхудание, упорные поносы. В постасцитном периоде прогрессирующая печеночная недостаточность может привести к развитию печеночной комы (атрофии печени). При длительно протекающем процессе возможно развитие цирроза печени. В тяжелых случаях отравления возможен летальный исход. На аутопсии в печени определяют центрлобулярные некрозы, дегенеративные изменения в кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках.

Горчак ползучий, розовый (*Acroptilon repens* DC) – стебель прямой, слегка паутинистый, ветвистый, густо облиственный, 30-60 см высотой. Листья сидячие, ланцетные, зубчатые или надрезанные, острые, верхние цельнокрайные. Соцветие-корзинка (головка), яйцевидная, одиночная, на концах стебля и ветвей; листочки покрывала корзинки яйцевидно-округлые, широкоперепончатые, внизу темноокрашенные. Все цветки в корзинке одинаковые, трубчатые, розовые. Плод – семянка с хохолком. Семянка обратно-яйцевидная, немного удлинённая, сжатая с боков, 3-3,5 мм длиной,

около 2 мм шириной и 1-1,8 мм толщиной, голая, слегка продольно-бороздчатая, беловатая, на верхушке с слабым валиком и тупым бугорком, у основания в центре с маленьким рубчиком. Распространен по крайнему югу степной полосы и в полупустынной и пустынной зонах СНГ. Засоряет все культуры: посевы хлебов и технических растений (хлопчатник и др.), пропашные, сады, виноградники, огороды, посевы трав, а кроме того, произрастает на залежах и перелогах.

Яд растения вызывает токсическое поражение печени. Отравление развивается при употреблении зерна, засоренного семенами горчака. Симптомы, как и при отравлении гелиотропом, развиваются постепенно и напоминают хронический гепатит. Изменения, происходящие в печени, как правило, необратимы. Развивается цирроз печени.

Крестовник (лат. *Senecio*) – огромный по числу видов род семейства Астровые, самый крупный род среди всех цветковых растений. По разным данным, в него входят от 1000 до 3000 видов, встречающихся по всему миру и имеющих самые разнообразные жизненные формы – от однолетних трав до деревьев. Растения из рода Крестовник распространены повсеместно – от тропиков до арктических областей. Наибольшее видовое разнообразие наблюдается в Южной Америке, в Средиземноморье, а также в умеренных областях Азии и Северной Америки. Все его части содержат алкалоиды. Из крестовника Фукса выделен алкалоид фуксисенионин; из крестовника лесного – алкалоид сильвасенецин; из крестовника лугового – алкалоид яконин; из крестовника Отонна – алкалоид отосенин; из крестовника саррацинского – алкалоид саррацин и др.; из крестовника Ренара – алкалоиды сенецифиллин, отосенин, ренардин; из крестовника полевого – алкалоид кампестрин; из крестовника плосколистного – алкалоиды платифиллин, сенецифиллин; из крестовника крупнолистного – алкалоид макрофиллин; из крестовника сурепколистного выделено пять алкалоидов. Содержание алкалоидов в крестовниках сильно колеблется, например, в крестовнике плосколистном от 1 до 5%, в зависимости от стадии развития растений. Высокое содержание алкалоидов является причиной использования некоторых видов крестовника в качестве лекарственных растений, а также как сырья для производства медицинских препаратов. Отравление у людей возможно при употреблении настоек или отваров.

Алкалоиды крестовников при длительном действии ведут к тяжёлым нарушениям деятельности печени, желудка, кишок, общего обмена, в результате – к развитию кахексии и смерти. Особую роль в патогенезе отравления играет развивающийся цирроз печени.

Ядовитые грибы, вызывающие преимущественное поражение печени

Бледная поганка (лат. *Amanita phalloides*) – гриб из рода *Amanita* (мухоморов), один из самых опасных смертельно ядовитых грибов. бывает желтого, зеленого и белого цвета. Две последние разновидности особенно ядовиты.

Отравления бледной поганкой имеют выраженную сезонность – от середины июля до середины октября. Пик отравлений приходится на август.

Шляпка гриба содержит больше токсичных веществ, чем ножка. Ядовитые вещества бледной поганки не разрушаются при термической обработке и могут сохраняться в течение многих лет. Токсичные вещества, выделенные из бледной поганки, являются циклопептидами – производными индола и представлены в основном двумя группами ядов – *фаллотоксинами* (фаллоидин, фаллоин, фаллоцидин, фаллизин, фаллин) и *аманитотоксинами* (α-, β-, γ-аманитины, аманин, амануллин).

В 100 г свежих грибов (5 г сухих) содержится около 10 мг фаллоидина, 8 мг α-аманитина, 5 мг β-аманитина, 5 мг γ-аманитина, следы фаллоина. Смертельная доза α-аманитина – 0,1 мг на 1 кг массы тела. Практически одного гриба достаточно, чтобы вызвать смертельное от-

равление взрослого человека. Летальность – свыше 50%.

Токсины быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, депонируются в печени (57%), почках (2,7%). Фаллотоксины действуют быстро (6-8 ч), но менее токсичны, так как плохо всасываются в кишечнике и термолabileны. Аманитотоксины действуют медленнее (28-46 ч), но токсичность их в 20 раз выше, чем фаллотоксинов.

Существует несколько причин отравлений ядовитыми грибами. Большое значение имеет незнание отличительных признаков, в результате чего в пищу употребляются ядовитые грибы. Помимо этого, отмечаются суицидальные попытки. Токсины бледной поганки оказывают преимущественно гепатотоксическое, а также нефротоксическое и энтеротоксическое действие. Фаллотоксины вызывают повреждение мембран митохондрий, эндоплазматического ретикула, лизосом; угнетают окислительное фосфорилирование, синтез гликогена; вызывают падение уровня АТФазы. Аманитотоксины оказывают действие на ядерные субстанции, тормозят образование РНК, ДНК. В результате развивается аутолиз клетки. Установлено избирательное действие α -аманитина на проксимальный отдел почечных канальцев. Следует отметить, что в очень малом количестве аманитотоксины содержатся во всех съедобных грибах, поэтому возможно отравление ими при приеме внутрь в большой дозе (<500 г).

Клиническая картина. Латентный период – от 6 до 30 ч. Не обнаружено очевидной зависимости между длительностью латентного периода и тяжестью отравления. Период острого гастроэнтерита длится от 1 до 8 суток. Клинические проявления начинаются внезапно: неукротимая рвота, боли в животе, диарея, тенезмы. Стул часто с примесью крови. Нарастают слабость, нарушения водно-электролитного баланса. На 2-3 сутки развиваются признаки токсической гепатопатии (увеличение печени, желтуха, явления геморрагического диатеза), нефропатия, печеночно-почечная недостаточность (гепатаргия, анурия, кома). Крайне тяжело отравления протекают у детей.

По степени тяжести интоксикации делятся на *легкие* (20% случаев) – умеренно выраженные: проявления гастроэнтерита, легкая гепатопатия; *средней тяжести* (30% случаев) – выраженный гастроэнтерит, гепатопатия средней тяжести, нефропатия легкой или средней степени тяжести и *тяжелые* (50% случаев) – резко выраженный гастроэнтерит, тяжелая гепатопатия, нефропатия с развитием острой печеночной недостаточности.

Возможны молниеносные формы течения, особенно у детей, с развитием острой атрофии печени и быстрым летальным исходом. Основная причина смерти – острая печеночная недостаточность, реже острая печеночно-почечная недостаточность. Патоморфологические изменения в печени проявляются развитием тотальных некрозов гепатоцитов.

Диагностика острых отравлений грибами основана на выявлении симптомов избирательной токсичности и на анамнестических данных, поскольку лабораторная токсикологическая диагностика, направленная на определение концентрации яда в организме, разработана плохо.

Лечение токсического поражения печени зависит от характера токсического воздействия, его давности и степени нарушения функции печени, почек и других органов. В токсикогенной стадии острого отравления основное значение имеет экстренная детоксикация организма (промывание желудка, энтеросорбция, форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ и др.), специфическая антидотная терапия (N-ацетилцистеин), патогенетическая (гепатотропная) и синдромальная терапия. В соматогенной стадии при развернутой печеночно-почечной недостаточности проводится комплексная терапия, включающая применение аппаратов искусственной печени – «Прометеус» и «Марс» и даже трансплантацию печени.

Токсические повреждения печени требуют максимально раннего комплексного и квалифицированного применения интенсивной терапии в условиях специализированных центров по лечению острых отравлений.

Лечение токсического поражения печени при острых отравлениях у детей – комплексное и мало отличается от такового у взрослых. В первую очередь используются методы усиления естественной детоксикации, позволяющие более быстро вывести токсикант из организма, – это лучший способ профилактики возникновения токсической гепатопатии, которая редко достигает тяжелой степени. Не менее важна коррекция вышеизложенных отклонений в функциональном состоянии печени в соматогенной стадии отравлений: восстановление регионарной гемодинамики, меры, направленные на борьбу с циркуляторной и внутриклеточной гипоксией, поддержание энергетического потенциала клетки, восстановление реабсорбционной функции гепатоцитов.

Наиболее опасным является возникновение печеночной недостаточности, при которой нарушаются основные функции печени. Молниеносный некроз печени обусловлен широким спектром вредных воздействий и оказывается фатальным в 75-90% случаев. Наиболее частые причины молниеносной печеночной недостаточности – вирусный гепатит, отравления и передозировка лекарственных средств (особенно ацетаминофена). Считается, что гепатодистрофия на фоне вирусного гепатита – основная причина печеночной недостаточности у детей. Значение других этиологических факторов – цирроза печени, токсического гепатита при отравлениях (грибы, гелиотроп и др.) или лекарственной болезни – отступает на второй план.

Прогноз заболевания зависит от того, насколько паренхима, незатронутая патологическим процессом, способна обеспечить функции целого органа.

Развитие коматозного состояния у детей может быть молниеносным, острым и подострым. При молниеносной форме комы уже в начале заболевания есть признаки поражения ЦНС, желтушный, геморрагический и гипертермический синдромы. Острая форма характеризуется развитием коматозного состояния на 4-6-й день желтушного периода. При подострой форме печеночная кома, как правило, развивается на 3-4 неделе заболевания. При этом сознание полностью отсутствует. У детей наблюдаются ригидность мышц затылка и конечностей, клонус стоп, патологические рефлексы (Бабинского, Гордона и др.).

Могут наблюдаться генерализованные клонические судороги. Появляется патологическое дыхание типа Кулсмауля (при выраженном ацидозе) или Чейна-Стокса, печеночный запах изо рта, обусловленный повышенным накоплением в организме метилмеркаптана. Тоны сердца глухие, артериальное давление снижено. Печень быстро уменьшается в размерах. Наступают полная адинамия, арефлексия, зрачки расширяются, исчезает реакция зрачков на свет с последующим угнетением корнеальных рефлексов и остановкой дыхания.

При исследовании крови отмечаются: гипохромная анемия; лейкоцитоз или лейкопения; нейтрофилез со сдвигом влево; повышение прямого и непрямого билирубина; снижение протромбина и других факторов свертывающей системы крови; снижение уровня альбумина, холестерина, глюкозы, калия; увеличение концентрации ароматических и серосодержащих аминокислот, аммиака.

Активность трансаминаз в период комы падает (билирубин-ферментная диссоциация). Наблюдается как декомпенсированный метаболический ацидоз, так и метаболический алкалоз, связанный с выраженной гипокалиемией.

Интенсивная терапия при печеночной коме заключается в дезинтоксикации, этиотропном лечении и борьбе с инфекцией и в основном содержит многие компоненты лечения, используемые при лечении печеночной энцефалопатии.

Для восстановления энергетических процессов проводят инфузию глюкозы в суточной дозе 8-10 г/кг в виде 10-20% раствора, с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 5 г глюкозы). Для выведения токсичных веществ внутривенно вводят большое количество (100-150 мл/кг жидкости): раствор Рингера, 5% раствор глюкозы в сочетании с 1% раствором глутаминовой кислоты (1 мл/год жизни в сут.). Инфузионную терапию проводят под контролем диуреза.

Для снижения интоксикации в связи с гипераммониемией используют гепастерил А внутривенно капельно со скоростью 1,7 мл/кг в час (гепастерил А противопоказан при почечной недостаточности).

Нормализация аминокислотного обмена добиваются введением препаратов, не содержащих азотных компонентов. Для коррекции гипопроteinемии и связанной с ней гипоальбуминемии вводят растворы альбумина.

Уменьшения образования аммиака и фенолов в кишечнике можно добиться удалением белковых продуктов из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, очистительные клизмы, применение слабительных), а также подавлением кишечной микрофлоры, образующей названные токсические продукты, назначением антибиотиков внутрь. Одновременно с этим для предупреждения септического процесса назначают, как минимум, два антибиотика.

Коррекция электролитного обмена и кислотно-основного состояния должна проводиться под контролем соответствующих биохимических показателей, так как при печеночной коме могут определяться гипо-, нормо- и гиперкалиемия, ацидоз и алкалоз.

В комплекс лечебных мероприятий рекомендуется включать анаболические гормоны, унитиол, витамины и гепатопротекторы: эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Н, Эсливер, Фосфоглив и др.), флавоноиды расторопши (Легалон, Карсил, Силимарин), адеме-

тионин (Гептрал, Гептор, Ремаксол), а также урсодезоксиолевую кислоту (Урсосальк, Урсосан и др.).

Симптоматическая терапия включает седативные, противосудорожные, сердечные, сосудистые и другие средства. При признаках ДВС-синдрома применяется свежемороженая плазма с добавлением гепарина под контролем коагулограммы.

При отсутствии эффекта консервативной терапии используют методы искусственной детоксикации: гемосорбцию, лимфосорбцию, плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Таким образом, медикаментозные и токсические поражения печени у детей представляют серьезную проблему медицинской науки и практики, в связи с многообразием этиологических факторов повреждения печеночного метаболизма, различными механизмами нарушения функции печени, в том числе генетически обусловленными возрастными, зависящими от дозы гепатотропных токсинов и медикаментов, с разнообразными клиническими проявлениями, имитирующими различные острые и хронические заболевания печени, принимающие иногда фульминантные (острейшие) формы течения, требующие проведения экстренных лечебных мероприятий, включая трансплантацию печени.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена, автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.08.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова Л.К., Бора В.М. Лекарственные отравления у детей. – Киев: Здоров'я, 1995. – 384 с.
2. Зобнин Ю.В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение. – Иркутск: Оттиск, 2002. – 36 с.
3. Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Валиев Т.Т. и др. Лекарственные и токсические поражения печени у детей // Доктор.Ру. – 2014. – №2. – С.44-51.
4. Клиника, диагностика, лечение, судебно-медицинская экспертиза отравлений грибами / Под ред. Е.Ю. Бонитенко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. – 240 с.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – С.637-658.
6. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С.215-244.
7. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. – М.: Эксмо, 2009. – 560 с.
8. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Педиатрическая клиническая токсикология. – Ростов н/Д: Феникс, 2013. – 253 с.
9. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С.32-88.
10. Саввук Ф., Данель В., Зобнин Ю.В. Острое отравление парацетамолом: неотложная помощь // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №6. – С.108-111.
11. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1989. – С.140-160.
12. Суходолова Г.Н., Цытин Л.Е. Педиатрическая токсикология // Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.832-910.
13. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. – Пер с англ. – М.: Практика, 2010. – С.311-322.
14. Цыбулькин Э.К., Афанасьев В.В. Токсикосиндромы органной недостаточности и осложнения соматогенного периода // Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. Марковой И.В., Афанасьева В.В., Цыбулькиной Э.К., Неженцева М.В. – СПб.: Интермедика, 1998. – С.111-122.
15. Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобiotиков. – Новосибирск: Наука, 2007. – С.13-34.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
17. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т. 1: Пер с англ. – М.: Медицина, 2003. – 1048 с.
18. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т. 2: Пер с англ. – М.: Медицина, 2003. – 1044 с.
19. Bédry R., Llanas B., Danel V., Fayon M. Guide pratique de toxicologie pédiatrique 2^{ème} éd. – Rueil-Malmaison: Arnette, 2007. – 320 p.
20. Buatois S., Le Merdy M., Labat L. et al. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant // Toxicologie Analytique & Clinique. – 2014. – №3. (Septembre). – P.156-164.
21. Delaney K.A. Hepatic Principles // Goldfrank's Toxicologic Emergences / Ed. L.R. Goldfrank 7th ed. – NY.: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – P.216-230.
22. Kintz P. Traité de toxicologie médico-judiciaire. – Issay les Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. – 767 p.
23. Madadi P., Koren G., Chitayat D. et al. Safety of codeine during breastfeeding. Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine // Canadian Family Physician. – 2007. – Vol. 53. №2. – P.33-38.
24. Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity // Pediatrics. – 1975. – Vol.55. – №6. – P.871-876.
25. Toxicologie clinique 6^{ème} édition / Baud F., Garnier R. – Paris: Lavoisier, 2017. – 1654 p.
26. Zimmerman H., Maddrey W. Toxic and drug, induced hepatitis // Diseases of the liver / Eds. L. Chiff, E.R. Chiff. – 5th ed. – Philadelphia, Toronto, 1982. – P.621-692.

REFERENCES

1. *Efimova L.K., Bora V.M.* Drug poisoning in children. – Kiiv: Zdorov'ya, 1995. – 384 p. (in Russian)
2. *Zobnin Yu.V.* Paracetamol poisoning: clinic, diagnosis, treatment. – Irkutsk: Ottisk, 2002. – 36 p. (in Russian)
3. *Ipatova M.G., Muhina Yu.G., Valiev T.T., et al.* Drug- and Toxin-Induced Liver Injury in Children // *Doktor.Ru.* – 2014. – №2. – P.44-51. (in Russian)
4. Clinic, diagnosis, treatment, forensic examination of mushroom poisoning / Ed. E.Yu. Bonitenko. – St. Petersburg: ELBI-SPb, 2016. – 240 p. (in Russian)
5. *Kutsenko S.A.* Basics of Toxicology. – St. Petersburg: Foliant, 2004. – P.637-658. (in Russian)
6. *Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G.* Acute poisoning: A guide for doctors. – M.: Meditsina, 2000. – P.215-244. (in Russian)
7. *Luzhnikov E.A., Suhodolova G.N.* Acute poisoning in adults and children. – M.: Eksmo, 2009. – 560 p. (in Russian)
8. *Luzhnikov E.A., Suhodolova G.N.* Pediatric clinical toxicology. – Rostov-on-Don: Feniks, 2013. – 253 p. (in Russian)
9. *General Toxicology* / Eds. B.A. Kurlyandsky, V.A. Filov. – Moscow: Meditsina, 2002. – P.32-88. (in Russian)
10. *Sav'yuk F., Danel' V., Zobnin Yu.V.* Acute paracetamol poisoning: emergency treatment // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2008. – №6. – P.108-111. (in Russian)
11. *Serov V.V., Lapish K.* Morphological diagnostics of liver diseases. – Moscow: Medicina, 1989. – P.140-160. (in Russian)
12. *Suhodolova G.N., Tsybin L.E.* Pediatric Toxicology // *Medical Toxicology: National Leadership* / Ed. E.A. Luzhnikov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – P.832-910. (in Russian)
13. *Hoffman R., Nelson L., Hauland M.-E., et al.* Emergency medical treatment for poisoning. – Moscow: Praktika, 2010. – P.311-322. (in Russian)
14. *Tsybul'kin E.K., Afanas'ev V.V.* Toxicosyndromes of organ failure and complications of somatogenic period // *Clinical toxicology of children and adolescents* / Eds. I.V. Markova, V.V. Afanas'ev, E.K. Tsybul'kin, M.V. Nezhencev. – St. Petersburg: Intermedika, 1998. – P.111-122. (in Russian)
15. *Chernyak Yu.I., Grassman D.A., Kolesnikov S.I.* The influence of persistent organic pollutants on biotransformation of xenobiotics. – Novosibirsk: Nauka, 2007. – P.13-34. (in Russian)
16. *Sherlok Sh., Duli Dzh.* Diseases of the liver and biliary tract: A Practical Guide. – Moscow: GEOTAR Medicina, 1999. – 864 p. (in Russian)
17. *Ellenhorn M. Dzh.* Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. – 2 vol. V. 1. – Moscow: Meditsina, 2003. – 1048 p. (in Russian)
18. *Ellenhorn M. Dzh.* Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning: 2 vol. V. 2. – Moscow: Meditsina, 2003. – 1044 p. (in Russian)
19. *Bédry R., Llanas B., Danel V., Fayon M.* Guide pratique de toxicologie pédiatrique 2^{ème} éd. – Rueil-Malmaison: Arnette, 2007. – 320 p.
20. *Buatois S., Le Merdy M., Labat L. et al.* Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant // *Toxicologie Analytique & Clinique.* – 2014. – №3. (Septembre). – P.156-164.
21. *Delaney K.A.* Hepatic Principles // *Goldfrank's Toxicologic Emergences* / Ed. L.R. Goldfrank 7th ed. – NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – P.216-230.
22. *Kintz P.* Traité de toxicologie médico-judiciaire. – Issay les Moulineaux: Elsevier Masson, 2012. – 767 p.
23. *Madadi P., Koren G., Chitayat D., et al.* Safety of codeine during breastfeeding. Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine // *Canadian Family Physician.* – 2007. – Vol. 53. №2. – P.33-38.
24. *Rumack B.H., Matthew H.* Acetaminophen poisoning and toxicity // *Pediatrics.* – 1975. – Vol.55. – №6. – P.871-876.
25. *Toxicologie clinique 6^{ème} édition* / Baud F, Garnier R. – Paris: Lavoisier, 2017. – 1654 p.
26. *Zimmerman H., Maddrey W.* Toxic and drug, induced hepatitis // *Diseases of the liver* / Eds. L. Chiff, E.R. Chiff. – 5th ed. – Philadelphia, Toronto, 1982. – P.621-692.

Информация об авторе:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии ИГМУ, врач-токсиколог отделения острых отравлений, к.м.н., доцент, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru.

Information About the Author:

Zobnin Yuri V. – MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine with a course of professional pathology and military-feld therapy ISMU, toxicologist of department of acute poisonings, 664003, Russia, Irkutsk, 1, Krasnogo Vosstaniya St., ISMU, tel. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru.

© СИНЬКОВ А.В. – 2017
УДК: 616.12-008.1 – 072.7

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

Андрей Владимирович Синьков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра функциональной и лучевой диагностики, зав. – д.м.н., проф. А.В. Синьков)

Резюме. В 2017 году вышли в свет два основополагающих международных руководства для врачей, посвященные проблеме диагностики аортального стеноза (АС). Содержащиеся в этих руководствах алгоритмы диагностики АС призваны оптимизировать принятие диагностических решений в повседневной врачебной практике, начиная от районной поликлиники до кардиохирургического центра. Знакомство практикующих врачей с содержащимися в этих руководствах современными подходами к диагностике АС будет способствовать улучшению клинических исходов АС.

Ключевые слова: аортальный стеноз; эхокардиография; классификация; степень тяжести; этиология аортального стеноза.

MODERN APPROACHES TO AORTIC STENOSIS DIAGNOSTICS

A. V. Sinkov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Two the largest international guidelines dedicated to the aortic stenosis (AS) diagnostics were published in 2017. The algorithms of AS diagnostics contained in these manuals are intended to optimize the adoption of diagnostic solutions in everyday practice, starting from the district clinic to the cardiosurgical center. Acquaintance of practicing physicians with modern approaches to AS diagnostics contained in these guidelines will help to improve the clinical outcomes of AS.

Key words: aortic stenosis; echocardiography.

В 2017 году вышли в свет два основополагающих руководства для врачей, посвященные проблеме диагностики аортального стеноза (АС), подготовленные ведущими экспертами в этой области: совместное руководство Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейской ассоциации сердечно-грудной хирургии (EACTS) по диагностике и лечению болезней сердечных клапанов (2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [1]) и второе издание руководства по эхокардиографии Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (The EACVI Textbook of Echocardiography, 2 ed., [2]). Содержащиеся в этих руководствах алгоритмы диагностики АС отражают согласованное мнение ведущих мировых экспертных групп, включают сумму имеющихся на настоящий момент научных доказательств, основаны на результатах многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований и призваны оптимизировать принятие диагностических решений в повседневной врачебной практике.

Представляется обоснованным знакомство практикующих врачей с содержащимися в этих руководствах современными подходами к диагностике АС.

Эпидемиология аортального стеноза

АС является самым распространенным заболеванием сердечных клапанов в развитых странах. Распространенность АС составляет около 2% населения в возрасте 70-80 лет и увеличивается до 3-9% в возрасте старше 80 лет. Среди взрослого населения старших возрастных групп АС представлен в основном в виде «кальцинированного АС» (2-7% населения >65 лет). У молодых лиц ведущей причиной АС является врожденная патология. Случаи ревматического АС в развитых странах в настоящее время достаточно редки [2].

Диагностика аортального стеноза

В последние годы для диагностики АС был предложен ряд современных неинвазивных методов: трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Следует отметить, что по своим диагностическим возможностям неинвазивные методы сопоставимы, а в ряде случаев и превышают возможности классических инвазивных методов (ангиография, катетеризация сердца), позволяют не только диагностировать АС, но и определить его этиологию, тяжесть, оценить прогноз и показания к оперативному лечению [1].

Наиболее распространенной неинвазивной диагностической методикой в настоящее время является ЭхоКГ, позволяющая получить всестороннюю оценку АС. Именно данные ЭхоКГ служат основой для определения показаний к интервенционному лечению.

Этиология аортального стеноза

Выделяют три формы обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ): клапанную, надклапанную и подклапанную формы.

При подклапанной форме, уровень обструкции локализуется ниже кольца АК. Причиной фиксированной подклапанной обструкции является наличие тонкой фиброзной мембраны или фиброзномышечного сужения выносящего тракта ЛЖ. Динамическая подклапанная обструкция чаще всего обусловлена гипертрофической кардиомиопатией [2].

Надклапанный АС является редким врожденным заболеванием, причиной которого является гипоплазия восходящей аорты (Williams-Beuren синдром).

Наиболее частой формой АС является клапанная форма. Во взрослом возрасте основной причиной АС является дистрофическая кальцификация АК, характеризующаяся фиброзным утолщением, кальцификацией и ограничением подвижности створок клапана. Отложение кальция происходит, в основном, в теле створки со стороны аорты и в минимальной степени затрагивает комиссуры. Кальцификации подвержены как двухстворчатый, так и трехстворчатый АК. 60% боль-

ных с кальцифицированным АС имеют двухстворчатый АК [2].

Ревматическое ремоделирование АК характеризуется фиброзным утолщением и расширенной васкуляризацией створок. Наиболее характерной чертой данной патологии являются спайки комиссур клапана, ограничивающие раскрытие створок и уменьшающие эффективную площадь отверстия клапана [2].

Причинами врожденного клапанного АС являются сращение двух или более створок, гипоплазия клапанного кольца, утолщение, деформация и ригидность створок. Наиболее частой причиной врожденного АС является двухстворчатый АК, встречающийся у 0,5-2% населения, но необходимо помнить о возможности одностворчатого и четырехстворчатого АК как причины АС [2].

Эхокардиографическая оценка морфологии аортального клапана и сопутствующих изменений

Морфологическую оценку АК лучше всего проводить в парастернальной проекции по короткой оси. Полезную информацию можно получить и при исследовании в парастернальной проекции по длинной оси, апикальной трехкамерной проекции и апикальной пятикамерной проекции. Чреспищеводная ЭхоКГ является более предпочтительной для оценки АК по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ.

При ЭхоКГ зоны кальцификации выглядят как выраженные гиперэхогенные образования с акустической тенью. Тем не менее, дифференциация между кальцификацией и высокой степенью фиброза при ЭхоКГ может быть затруднительной, и для точной диагностики необходимо использовать другие диагностические методики (например, МСКТ).

Кальцификация АК ранее рассматривалась как дегенеративные изменения, поскольку предполагалось, что кальцификация связана с общими дегенеративными процессами в организме. Однако, последние данные свидетельствуют, что кальцификация представляет собой активный процесс, по патогенезу напоминающий атеросклероз. Поэтому термин «кальцифицированный» (кальцинированный) АК является более точным, по сравнению с термином дегенеративно измененный АК. Кальцификация двухстворчатого АК встречается чаще и развивается раньше, чем трехстворчатого АК.

Современная классификация выраженности кальцификации АК предполагает деление на три степени:

- незначительная (mild): изолированные, единичные, мелкие кальцинаты;
- умеренная (moderate): множественные кальцинаты, по размеру больше, чем при незначительной степени;
- выраженная (severe): распространенная кальцификация и утолщение всех створок.

Было показано, что данная классификация имеет прогностическое значение при долговременном наблюдении. При МСКТ кальцификация определяется как выявление четырех и более смежных пикселей с плотностью > 130 единиц Хаунсфилда.

Наиболее частыми ассоциированными с АС изменениями являются гипертрофия миокарда ЛЖ и дилатация восходящей аорты. Концентрическая гипертрофия ЛЖ является естественным компенсаторным механизмом миокарда в ответ на длительную нагрузку давлением. Степень гипертрофии зависит от фенотипа и может варьировать от выраженной до незначительной гипертрофии и даже находиться в пределах нормальных значений. Случаи выраженной гипертрофии необходимо дифференцировать с гипертрофической кардиомиопатией и инфильтративными болезнями миокарда. Для оценки степени гипертрофии рекомендуется определять массу миокарда ЛЖ. Дилатация восходящей аорты диагностируется при её увеличении больше 2,1 см/м² [2].

При ревматическом поражении АК стеноз часто сочетается с аортальной недостаточностью и сопутствующим вовлечением митрального клапана. Недостаточность АК приводит к увеличению чрезкла-

панного объемного кровотока и повышению показателя градиента давления, в то время как клинически значимая митральная недостаточность (умеренная и тяжелая степень) наоборот снижают трансортальный кровоток и связанные с ним гемодинамические показатели. В обоих случаях для оценки АС рекомендуется использовать площадь клапана, являющуюся независимым от объема кровотока показателем.

Двустворчатый АК обычно сочетается с коарктацией аорты и другими врожденными пороками сердца. Преобладающим вариантом двустворчатого АК является сращение левой и правой коронарных створок (~80%) (передне-задний тип), реже наблюдается сращение правой коронарной и не коронарной створки (~19%) (право-левый тип), крайне редким вариантом является сращение левой коронарной и не коронарной створок (~1%). Для постановки диагноза важна хорошая визуализация АК в парастеральной позиции по короткой оси, где АК имеет характерный вид «рыбьего рта». Симптомами, подтверждающими наличие двустворчатого АК, являются куполообразный вид створок в парастеральной позиции по длинной оси и эксцентрическая линия смыкания створок в диастолу в М-режиме. Гиперэхогенная линия шва в месте сращения створки может создавать впечатление трехстворчатого АК при трансоракальной ЭхоКГ. Для постановки точного диагноза нередко требуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ [2].

Количественная оценка выраженности аортального стеноза

В норме площадь АК составляет 3-4 см², поток через клапан имеет ламинарное течение и пиковая скорость потока обычно меньше 2 м/с. При сужении АК скорость чрезклапанного потока увеличивается пропорционально степени сужения.

Оценка скорости потока и градиента давления. При ЭхоКГ измерение скорости чрезклапанного потока осуществляется в режиме постоянно волнового доплера. При уменьшении площади клапана отмечается более позднее, чем в норме, появление пика доплеровского сигнала в систолу. Для оценки степени стеноза используют как пиковые (максимальные) чрезклапанные градиенты давления, вычисляемые на основе упрощенного уравнения Бернулли, так и средние чрезклапанные градиенты давления, получаемые путем усреднения всех одномоментных градиентов давления в течение систолы. Средние чрезклапанные градиенты по своей величине и физиологической составляющей в большей степени сопоставимы с градиентами, получаемыми при инвазивной катетеризации сердца, и являются более предпочтительными для оценки степени стеноза.

В то же время следует учитывать, что доплеровское измерение скорости потока и градиента давления может подвергаться влиянию ряда систематических и случайных ошибок, приводящих к гипер- или гиподиагностике степени АС. Основными ошибками являются: не совпадение ультразвукового луча с направлением потока, игнорирование высокой скорости в проксимальном отделе выносящего тракта ЛЖ при его обструкции, наложение на чрезклапанный аортальный поток сигналов митральной или трикуспидальной регургитации, отсутствие усреднения нескольких комплексов при сердечной аритмии, игнорирование зависимости чрезклапанной скорости и градиента от увеличенного сердечного выброса при выраженной аортальной регургитации, анемии, тиреотоксикозе и наличии внутрисердечных шунтов.

Определение эффективной площади отверстия АК методом постоянства потока. Вычисляется на основе равенства потоков в выносящем тракте ЛЖ и на уровне

АК. Измерив площадь, среднюю скорость потока в выносящем тракте ЛЖ и среднюю скорость потока через АК можно определить эффективную площадь отверстия АК. Скорость в выносящем тракте ЛЖ определяется в импульсно волновом доплеровском режиме, а скорость через АК – в постоянно волновом режиме. Скорость и площадь в выносящем тракте ЛЖ должны определяться на одном уровне, примерно на 0,5-1 см проксимальнее АК. Данный алгоритм встроен во все современные ультразвуковые аппараты. Ограничения точности измерений и необходимые допущения для упрощения расчетов при этом методе могут служить источником ошибок измерения эффективной площади отверстия АК, в основном, в сторону меньшей величины площади. Более точное определение площади АК может быть получено при использовании чреспищеводной, трехмерной ЭхоКГ и МРТ [2].

Планиметрия АК. Точное очерчивание отверстия АК в двухмерном режиме затруднено у большинства пациентов из-за сложной формы стеноза и сопутствующего кальциноза. Этот метод не рекомендуется как рутинное измерение площади АК, но может быть полезен у определенных групп пациентов в дополнение к другим методам. Следует также отметить, что расстояние между створками АК в М-режиме в настоящее время не является показателем для оценки степени АС [2].

Классификация тяжести аортального стеноза

Классификация тяжести АС включает последовательность степеней увеличения выраженности стеноза, определяемой на основе пиковой скорости аортальной струи, среднего чрезклапанного градиента давления и площади аортального клапана (табл. 1). Следует отметить, что градация степеней тяжести АС основана на прогностической информации, полученной в клинических исследованиях, а не на физических или гемодинамических критериях. Как показали клинические исследования, пиковая скорость, средний градиент и площадь клапана (вычисляемая методом постоянства потока) полностью коррелируют между собой.

Таблица 1

Классификация тяжести аортального стеноза [2]

	Аортальный склероз#	Легкий стеноз	Умеренный стеноз	Тяжелый стеноз
Пиковая скорость аортальной струи (м/с)	≤2,5	2,5–2,9	3,0–3,9	≥4,0
Средний градиент (мм рт.ст)		<20	20–39	≥40
Площадь аортального клапана (см ²)		>1,5	1,0–1,5	≤1,0
Индексированная площадь клапана (см ² /м ² BSA)				≤0,6

Примечание: # Аортальный склероз (склероз АК) диагностируется при наличии кальцификации аортального клапана без обструкции кровотока. BSA – площадь поверхности тела.

Прогностическое значение пиковой скорости аортальной струи отмечается во всем спектре градаций АС, даже за пределами пороговых значений тяжелого АС, в то время как определение площади клапана подвержено значительной вариабельности [2].

Аортальный склероз определяется как наличие кальцификации АК без гемодинамической обструкции кровотока, легкий стеноз – характеризует начальные явления стеноза с незначительной обструкцией кровотока, умеренный стеноз – характеризует существенную, клинически значимую обструкцию кровотока, тяжелый стеноз – характеризует крайнюю степень стеноза, требующую оперативного лечения.

Поскольку скорость и чрезклапанный градиент АК существенно зависят от объема кровотока, представленные в таблице 1 пороговые значения применимы только при нормальных значениях сердечного выброса (индекс сердечного выброса >35 мл/м²). У лиц с чрезмерно большой или наоборот маленькой площадью поверхности тела рекомендуется индексировать площадь клапана к площади поверхности тела (пороговое значение ≤0,6 см²/м² для тяжелого АС) [2].

При однонаправленных изменениях скорости, гра-

диента и площади клапана классификация тяжести АС не представляет проблем, но разнонаправленные изменения показателей могут вызывать затруднения. Площадь АК может быть >1 см², несмотря на скорость >4 м/с и средний градиент >40 мм рт.ст., при повышенном объемном чрезклапанном кровотоке в случае выраженной аортальной регургитации, при наличии внутрисердечных шунтов и при состояниях с высоким сердечным выбросом (гипертермия, анемия, тиреотоксикоз). Причиной расхождения значений площади и гемодинамических показателей могут быть также ошибки измерения диаметра выносящего тракта ЛЖ, занижающие величину площади (<1 см²) при скорости <4 м/с и среднем градиенте <40 мм рт.ст. [2].

Причиной расхождения показателей площади клапана (<1 см²), скорости (<4 м/с) и среднего градиента (<40 мм рт.ст.) может являться систолическая дисфункция ЛЖ (снижение фракции выброса (ФВ) <50% и индекса сердечного выброса <35 мл/м²), так называемый «АС с низким кровотоком – низким градиентом при уменьшенной ФВ». Таким больным рекомендуется проведение стресс-ЭхоКГ с добутамином. При наличии контрактильного резерва (увеличение ударного объема на 20% и более) об истинно тяжелом АС будет свидетельствовать сохраняющийся низкий показатель площади клапана (<1-1,2 см²) при значительном увеличении среднего чрезклапанного градиента (>40 мм рт.ст.), при псевдотяжелом АС (первичное поражение миокарда) средний чрезклапаный градиент остается низким (<30-40 мм рт.ст.), но площадь клапана увеличивается (>1-1,2 см²) [2].

Наибольшие диагностические сложности определения тяжести АС могут возникать в случае снижения площади клапана <1 см² при скорости <4 м/с, среднем градиенте <40 мм рт.ст. и нормальной фракции выброса, так называемый «тяжелый АС с парадоксально низким кровотоком – низким градиентом при сохранной ФВ». Данный синдром может встречаться у пациентов (чаще пожилых, с длительным анамнезом артериальной гипертензии), с выраженной гипертрофией и уменьшенным объемом ЛЖ, приводящими к снижению чрезклапанного кровотока (индекс сердечного выброса <35 мл/м²) несмотря на сохранность нормальной фракции выброса. Для дифференциального диагноза тяжелого и псевдотяжелого АС рекомендуется использовать шкалу кальцификации клапана при нектрастной МСКТ (табл. 2). При степени кальцификации АК >1600 для

Таблица 2
Диагностика тяжелого аортального стеноза на основе выраженности кальцификации клапана при компьютерной томографии [2]

Пороговое значение	Женщины	Мужчины
Специфичность 95%	1681	3381
Рекомендуемое значение	1274	2065
Чувствительность 95%	791	1661

Примечание: Значения показателей приведены в условных единицах по шкале Agatston.

женщин и >3000 для мужчин тяжелый АС высоко вероятен, при степени кальцификации >1200 для женщин

и >2000 для мужчин тяжелый АС вероятен, при степени кальцификации <800 для женщин и <1600 для мужчин тяжелый АС мало вероятен [1].

Встречающиеся в клинической практике случаи уменьшения площади клапана <1 см² при среднем градиенте <40 мм рт.ст. и нормальном ударном объеме чаще всего являются следствием ошибок измерения площади клапана и в действительности соответствуют умеренному АС [2].

Важнейшим этапом менеджмента АС является

Показания к интервенционному лечению аортального стеноза [1]

	Класс показаний	Уровень доказательности
Интервенционное лечение показано симптомным пациентам с тяжелым высоко градиентным АС (средний градиент ≥40 мм рт.ст, пиковая скорость ≥4,0 м/с)	I	B
Интервенционное лечение показано симптомным пациентам с тяжелым АС с низким кровотоком – низким градиентом (<40 мм рт.ст.) и уменьшенной ФВ при доказанном контрактильном резерве и исключении псевдотяжелого АС	I	C
Хирургическая замена АК показана бессимптомным пациентам с тяжелым АС и связанной с ним систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <50%)	I	C
Хирургическая замена АК показана бессимптомным пациентам с тяжелым АС, у которых при нагрузочном тестировании выявляются симптомы, определенно связанные с АС	I	C

Примечание: АК-аортальный клапан, АС-аортальный стеноз, ФВ-фракция выброса

оценка его прогрессирования и определение показаний к интервенционному лечению (табл. 3). Рекомендуемая кратность ЭхоКГ исследований составляет 6-12 мес. Наиболее чувствительным показателем прогрессирования АС является скорость чрезклапанного потока, в то время как площадь клапана менее чувствительна для выявления небольших изменений. Для оценки прогрессирования стеноза очень важно проводить исследование скорости потока в условиях одинаковых эхо-окна и функции ЛЖ. Следует отметить, что ведущим показателем к интервенционному лечению АС является наличие у больного клинических симптомов АС в покое или при нагрузке.

Таблица 4
Требования к стандартному эхокардиографическому отчету при оценке пациентов с аортальным стенозом [2]

Этиология аортального стеноза
Морфология и степень кальцификации аортального клапана
Количественная оценка тяжести стеноза
• Пиковая скорость струи через аортальный клапан
• Средний градиент через аортальный клапан
• Площадь аортального клапана методом постоянства потока
• Характеристика эхо-окна
Индекс ударного объема
Размер и функция левого желудочка
Толщина миокарда левого желудочка
Сопутствующие поражения
Давление в легочной артерии

В табл. 4 представлены требования к стандартному отчету ЭхоКГ при оценке больных АС.

Таким образом, унификация подходов к диагностике, оценке тяжести и определению показаний к интервенционному лечению являются важнейшими составляющими успешного ведения больных АС на всех этапах оказания медицинской помощи, начиная от районной поликлиники до кардиохирургического центра. Представленные в настоящем обзоре данные призваны оптимизировать принятие диагностических решений в повседневной врачебной практике с целью улучшения клинических исходов АС.

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

я. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия руко-

писи была им одобрена. Автор не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 26.10.2017 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // European Heart Journal – 2017 – Vol. 38 – P.2739–2786. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391

2. The EACVI Textbook of Echocardiography, 2 ed. // Oxford University Press – 2017 – 651 p.

Информация об авторе:

Синьков Андрей Владимирович – заведующий кафедрой функциональной и лучевой диагностики, профессор, д.м.н., e-mail: asinkov@gmail.com.

Information About the Author:

Andrei V. Sinkov – Head of the Department of Functional and Radiation Diagnostics, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), e-mail: asinkov@gmail.com

РЕЦЕНЗИИ

© ГОРЯЕВ Ю.А., КАЛЯГИН А.Н. – 2017
УДК: 614.2

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Н.А. БОРИСЕНКО, Л.А. МОТИНОЙ, Ю.И. ГРИНШТЕЙНА, М.М. ПЕТРОВОЙ «ТЕРАПИЯ ЕНИСЕЙСКОЙ ГУБЕРНИИ И КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ: ИСТОРИЧЕСКИЕ ОЧЕРКИ И ВОСПОМИНАНИЯ» (КРАСНОЯРСК, 2017)

Юрий Аркадьевич Горяев, Алексей Николаевич Калягин
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Представлена рецензия на монографию Н.А. Борисенко, Л.А. Мотиной, Ю.И. Гринштейна, М.М. Петровой «Терапия Енисейской губернии и Красноярского края: исторические очерки и воспоминания» (Красноярск, 2017). В монографии систематизирован большой материал о развитии терапевтической службы Красноярского края, начиная с 1808 года, когда впервые обсуждается заведение больничного дома, до настоящего времени.

Ключевые слова: рецензия; монография; история медицины; терапия; Енисейская губерния; Красноярский край; Красноярск.

THE REVIEW FOR THE MONOGRAPHY «THERAPY OF THE YENISEI PROVINCE AND THE KRASNOYARSK TERRITORY: HISTORICAL ESSAYS AND MEMORIES» (KRASNOYARSK, 2017) BY N.A. BORISENKO, L.A. MOTIN, YU.I. GRINSTEIN, M.M. PETROVA

Yu.A. Goryaev, A.N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. A review of the monograph “Therapy of the Yenisei province and the Krasnoyarsk Territory: historical essays and memories” (Krasnoyarsk, 2017) by N.A. Borisenko, L.A. Motina, Yu.I. Greenstein, M.M. Petrova is presented. In the monograph the extensive material about the development of the therapeutic service of the Krasnoyarsk Territory since 1808, when the institution of the hospital house was discussed for the first time, to the present day has been systematized.

Key words: review; monograph; therapy; history of medicine; Yenisei Province; Krasnoyarsk region; Krasnoyarsk.

История медицины представляет собою науку, чрезвычайно важную в нескольких аспектах. Во-первых, в аспекте представлений о развитии медицины и медицинской науки, что важно для того, чтобы не совершать одних и тех же ошибок или открытий. Во-вторых, в назидательном, духовно-нравственном аспекте, формируя связь поколений между врачами нынешней эпохи и врачами прежних лет. В-третьих, как признак сложившейся профессиональной сферы, которая должна привлекать внимание общества и, в особенности молодежи, чтобы восполняться новыми кадрами.

Особый интерес представляет не только развитие мировой медицины в целом, которое освещено великими именами, упоминаемыми в регулярной педагогической работе профессорами и преподавателями всех ме-

дицинских вузов планеты, но и локальные достижения отдельных регионов, территорий и населённых пунктов. История медицины в данном ключе – это не только история великих открытий и замечательных достижений, но и история спасённых жизней людей ценою героизма и самоотверженности медицинских работников – врачей, фельдшеров, медицинских сестёр, санитаров, т.е. специалистов самого разного ранга.

В этой связи появление монографии известных в Красноярском крае и за его пределами учёных и специалистов Н.А. Борисенко, Л.А. Мотиной, Ю.И. Гринштейна и М.М. Петровой под названием «Терапия Енисейской губернии и Красноярского края: исторические очерки и воспоминания» (Красноярск, 2017) – это знаковое событие. Оно свидетельствует о неравнодушии и вни-

мании авторов к истории своего Отечества и своей малой Родины – Красноярского края. Это дань традиции патриотизма, присущей российской терапевтической школе.

Авторы начинают своё повествование с далёкого 1808 года, когда впервые обсуждается заведение больницы на территории г. Красноярска, а также с 1823 года, когда по инициативе первого губернатора А.П. Степанова организуется приказ общественного призрения из 5 человек. Долгое время медицина Енисейской губернии была представлена всего небольшим числом медицинских работников, т.к. по соседству не было медицинских вузов. Так, в 1881-1885 годах работало всего 25 врачей (10 из них в Красноярске) и функционировало 245 больничных коек (125 из них – тоже в губернском центре) на 447 тыс. жителей огромной территории. Огромный вклад в развитие системы здравоохранения того времени внесло общество врачей Енисейской губернии, об основателях и деятелях которого В.М. Крутовском, П.И. Мажарове, П.И. Рачковском, А.И. Бургере, П.И. Коновалове, Р.К. Пикоке, Е.М. Скорковском, В.А. Тихомирове, подробно рассказывается в монографии.

Авторы уделяют особое внимание I съезду врачей Енисейской губернии, прошедшему в 1912 году, женщинам-медикам, которые внесли существенный вклад в развитие медицины и терапии в Красноярском крае в начале XX века, а также ссыльным врачам. Конечно, в последней категории особое внимание уделено легендарной фигуре доктора медицинских наук, профессора-хирурга, архиепископа Луки (Валентина Феликсовича Войно-Ясенецкого).

Интерес вызывают рассказы о деятельности красноярских врачей в годы I и II Мировых войн. Ярко описан их вклад в дело спасения здоровья раненых и больных, в организацию эвакуационных госпиталей, которые располагались на территории г. Красноярска и Красноярского края. Именно в годы Великой Отечественной войны был организован и введён в действие Красноярский медицинский институт, костяком которого стали преподаватели из Воронежского стоматологического института, 1-го и 2-го Ленинградских медицинских институтов, Ленинградского педиатрического института и Ленинградского стоматологического института. Уже осенью 1942 года началась подготовка кадров, так необходимых для фронта и тыла.

Авторы уделяют значительное место в книге становлению и развитию всех терапевтических кафедр Красноярского медицинского университета им. проф.

В.Ф. Войно-Ясенецкого. Это рассказ не только о событиях, но и о людях, которые смогли сформировать огромную армию врачей терапевтического профиля, окормляющую в профессиональном плане не только Красноярский край, но и многие другие территории России и зарубежья.

Не меньшее место уделено и развитию терапевтической службы на стационарном и амбулаторном этапах. Авторы сумели показать все значимые терапевтические структуры края – больницы, поликлиники, отделения и подразделения. Фактически читатель может проследить формирование кардиологической, гастроэнтерологической, ревматологической, профпатологической, нефрологической, гематологической, аллергологической, пульмонологической служб и др. видов помощи. Эта монография может быть названа энциклопедией терапевтической ветви системы здравоохранения Красноярского края. Где, прежде всего, содержатся факты, имена и достижения медицинских работников этой огромной территории.

Иркутскому читателю будет приятно встретить имена педагогов, внесших существенный вклад в историю Иркутского государственного медицинского университета, в частности – академика АМН СССР К.Р. Седова и профессора Т.П. Сизых.

Монография, безусловно, найдёт своего читателя – историка медицины, ветерана здравоохранения, практического врача, преподавателя или студента медицинского вуза. Каждый читатель сможет почерпнуть из неё существенную долю ценного и полезного материала, который отражает нашу «любовь к отеческим гробам», верно подмеченную А.С. Пушкиным. Книга легко читается, имеет большой формат и прекрасное оформление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 21.10.2017 г.

Информация об авторах:

Горяев Юрий Аркадьевич – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 229933; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 243661, e-mail: akalagin@mail.ru

Information About the Authors:

Goryaev Yury A. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, tel. (3952) 229933; Kalyagin Alexey N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, tel. (3952) 243661, e-mail: akalagin@mail.ru.

СОДЕРЖАНИЕ №№ 1-4, 2017

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Майборода А.А. Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 1). – № 2. – С.5-14.

Майборода А.А. Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 2). Активация и репрессия части генома: закономерные события в онтогенезе. – № 4. – С.5-11.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Атакишизаде С.А. Механизмы формирования резистентности к антибиотикам внутрибольничных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. – № 4. – С.21-23.

Балаева-Тихомирова О.М., Гусакова Е.А. Способы коррекции активности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы. – № 2. – С.20-23.

Бараховская Т.В., Суворова Е.А., Попова Е.С., Калягин А.Н. Сравнительный анализ течения, исходов, особенностей лечения дегенеративных и ревматических пороков сердца. – № 3. – С.19-22.

Бородина Г.Н. Макро- и микроструктура головки нижней челюсти в норме и при двухсторонних дистально неограниченных дефектах зубных рядов. – № 3. – С.17-19.

Гориков И.Н., Ишутина Н.А. Состояние белоксинтезирующей и пигментной функций печени у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией. – № 2. – С.15-18.

Дик И.С., Дробышева В.П., Потеряева Е.Л., Парникова Л.А. Влияние амиодарона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка при гипертонической болезни и пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. – № 3. – С.22-26.

Дик И.С., Дробышева В.П., Потеряева Е.Л., Парникова Л.А. Влияние амиодарона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка при гипертонической болезни и пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. – № 4. – С.17-20.

Довжикова И.В., Луценко М.Т. Нарушение преобразования андрогенов при беременности, осложненной реактивацией цитомегаловирусной инфекции в первом триместре. – № 1. – С.17-19.

Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П., Власюк Т.П., Реут Ю.А., Овчаренко Е.Я. Частота блокады левой и правой ножек пучка Гиса и влияние на госпитальную летальность у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. – № 3. – С.5-7.

Зедгенидзе И.В. Синовиально-сосудистая реакция при повреждении хряща в области голеностопного сустава. – № 3. – С.11-14.

Изатулин В.Г., Газаль А.С. Усовершенствованная пункционная игла для забора биопсийного материала больших слюнных желез. – № 2. – С.18-20.

Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю., Шеломенцев Е.В. Морфологическая реадaptация структур внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава после ортопедического лечения адентии. – № 2. – С.24-26.

Ишутина Н.А., Луценко М.Т., Дорофиев Н.Н. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции в период гестации. – № 1. – С.11-14.

Калинина О.Л., Зобнин Ю.В. Особенности ранней диагностики профессионального флюороза. – № 3. – С.15-17.

Мустафаева А.Г. Связь гормонов щитовидной железы и параметров углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом в разных возрастных группах. – № 1. – С.14-17.

Пискун В.Е., Выдров А.С. Анализ динамики электро-

чувствительности зрительного нерва на фоне лечения глаукомной оптикопатии комбинированным методом. – № 1. – С.24-26.

Сафаров А.М., Акперли Л.Б., Ниязов А.Н., Бекирова Л.Г. Пути повышения эффективности съёмного зубного протезирования. – № 1. – С.19-24.

Склянов Ю.И., Кучеренко А.К. Морфологические изменения в структурах пародонта при флюорозе. – № 3. – С.8-11.

Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Ситко Л.А., Сигарева Ю.А., Аникина Е.Ю. Криорегенеративное воздействие в эксперименте при идиопатическом некрозе головки бедренной кости. – № 4. – С.23-27.

Трифонова Е.П., Зонина Е.В., Сазонова О.В. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. – № 1. – С.5-11.

Федорченко Ю.Л., Мартынюк М.В. Новые аспекты эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. – № 4. – С.12-17.

Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Шумейко Н.И., Гидаятова М.О. Оценка микроциркуляторных и метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью. – № 2. – С.27-30.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Абашин Н.Н., Голенецкая Е.С., Лебедь О.Н., Селедцов А.А. Проект «Удобная диспансеризация» в медицинских организациях Иркутской области. – № 2. – С.31-33.

Кутумова О.Ю., Россиева Т.В. Анализ работы центров здоровья Сибирского федерального округа и пути повышения эффективности их деятельности. – № 1. – С.27-30.

Чобанов Р.Э., Бадалова А.О. Выявление и оценка причин формирования эмоционального стресса среди городского населения в условиях гиперурбанизации. – № 1. – С.30-34.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Зобнин Ю.В., Выговский Е.Л., Дегтярева М.А., Малых А.Ф., Любимов Б.М., Тетерина И.П., Третьяков А.Б., Лелюх Т.Д., Остапенко Ю.Н. Массовое отравление метиловым спиртом в Иркутске в декабре 2016 года. – № 3. – С.29-36.

Долматов С.Н., Долматова Т.В. Демографическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке как фактор ограничения темпов развития лесной и химической промышленности. – № 4. – С.27-30.

Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Калягин А.Н. Физическая подготовленность и её взаимозависимость от антропометрических показателей у студентов различных функциональных групп здоровья. – № 2. – С.36-39.

Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Калягин А.Н. Индексная оценка физического развития и её взаимозависимость от антропометрических показателей у студентов различных функциональных групп здоровья. – № 3. – С.26-29.

Мехтиева А.Ф. Оценка медико-социальной значимости артериальной гипертензии среди школьников. – № 3. – С.36-40.

Напрасникова Е.В. Санитарно-экологическое состояние почв в условиях техногенного воздействия. – № 1. – С.34-37.

Якубов М.Д. Применение методов генетического тестирования в спорте. – № 2. – С.34-36.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Валиев А.Х. Изучение молекулярных дескрипторов алкалоидов листьев *Pedicularis olgae Regel.* – № 4. – С.31-33.

Корнопольцева Т.В., Петров Е.В. К вопросу стандартизации экстракта сухого «Облепиха-5». – № 1. – С.37-40.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Агзамова Т.А., Курбанова Г.Ш., Абдурахимов А.А., Набиева У.П. Клиническое наблюдение лейкоза в практике инфекциониста. – № 1. – С.40-42.

Аснер Т.В., Калягин А.Н., Федотова В.Н., Швецова Е.А. Генерализованный туберкулёз с множественным поражением внутренних органов. – № 3. – С.40-43.

Васильев Ю.Н., Симакова Е.П., Быков Ю.Н. Диагностика и лечение орфанного заболевания – болезни Фабри. – № 1. – С.54-56.

Зобнин Ю.В., Седов С.К., Шляхецкая Н.А., Пискарева Т.В., Лелюх Т.Д., Миллер В.В. Опыт проведения судебно-медицинских экспертиз острых производственных отравлений (сообщение 2). – № 1. – С.43-52.

Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Чупрова Г.А., Нахапетян Н.А. Вирусный гепатит А: особенности клинического течения у взрослых. – № 2. – С.39-41.

Раткин И.К., Матулевич А.В., Долгов С.В., Круглов И.А., Иванова Е.В. Опыт лечения больных с туберкулезом позвоночника. – № 2. – С.42-49.

Флоренсов В.В., Зуев В.А., Горобец Э.А., Давыдова Н.Н., Красняк Е.В. Редкий случай сочетания маточной и внематочной беременности. – № 1. – С.52-54.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ванюков Д.А. Здравницы Рабоче-Крестьянской Красной Армии в годы Великой Отечественной войны. – № 1. – С.62-66.

Григорьев Е.Г., Оленькина Т.В. Ассоциация хирургов Иркутской области: 25 лет. – № 2. – С.50-52.

Пушкарев Б.Г., Никифоров С.Б., Судаков Н.П. Экспериментальная хирургия в Иркутском научном центре хирургии, травматологии. – № 1. – С.57-62.

Шевченко Н.В., Кузнецов С.М., Дармаев А.Д., Бляунштейн Б.М. Люди и время (Иркутскому военному госпиталю – 180 лет). – № 3. – С.44-47.

ЛЕКЦИИ

Воробьев В.А., Белобородов В.А., Попов С.Л., Шумара М.А., Антипина И.В., Седых Е.А., Мамедов Э.Г., Бардонов Т.В. Диагностика стриктурной болезни уретры. – № 4. – С.34-36.

Гущин В.В., Дворниченко В.В., Шелехов А.В.

Построение успешной программы по лечению перитонеального карциноматоза. – № 3. – С.61-64.

Зобнин Ю.В. Токсическое повреждение печени у детей. – № 4. – С.37-53.

Синьков А.В. Современные подходы к диагностике аортального стеноза. – № 4. – С.53-57.

Скворцов М.Б., Боричевский В.И., Храмов Е.В., Кожевников М.А. Искусственный пищевод из целого желудка и его функция после эзофагэктомии с анастомозом на шее по поводу рака и саркомы. – № 3. – С.47-61.

ПЕДАГОГИКА

Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Калягин А.Н. Сформированное представление студентов первых курсов о своей будущей профессии. – № 3. – С.70-72.

Малов И.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В., Горяев Ю.А., Бараховская Т.В. Современные тенденции непрерывного медицинского и фармацевтического образования. – № 2. – С.53-55.

Неделько Н.Ф. Некоторые аспекты применения инновационных педагогических технологий в учебном процессе. – № 3. – С.65-70.

РЕЦЕНЗИИ

Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Рецензия на монографию Н.А. Борисенко, Л.А. Мотиной, Ю.И. Гринштейна, М.М. Петровой «Терапия Енисейской губернии и Красноярского края: исторические очерки и воспоминания» (Красноярск, 2017). – № 4. – С.57-58.

Луцки А.А. Рецензия на монографию В.А. Бывальцева, А.А. Калинина, В.В. Шепелева «Нестабильные формы дегенеративных заболеваний позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника» (Новосибирск, 2017). – № 2. – С.56-57.

Середа Н.Н. Рецензия на учебно-методическое пособие Л.Н. Геллера и соавт. «Аспекты фармацевтической помощи при хроническом панкреатите (госпитальный этап)» (Иркутск, 2017). – № 1. – С.66-67.

ЮБИЛЕИ

Горяев Юрий Аркадьевич (к 85-летию со дня рождения). – № 3. – С.74-75.

Дамбаев Георгий Цыренович (к 75-летию со дня рождения). – № 2. – С.57-58.

Лемешевская Елизавета Петровна (к 70-летию со дня рождения). – № 1. – С.68.

Майборода Аскольд Александрович (к 80-летию со дня рождения). – № 3. – С.73-74.

Савилов Евгений Дмитриевич (к 75-летию со дня рождения). – № 3. – С.76.

Содержание №№ 1-4, 2017. – № 4. – С.59-60.

CONTENT №№ 1-4/2017

SCIENTIFIC REVIEWS

Mayboroda A.A. Genetic regulation of the proteome in ontogenesis (message 1). – № 2. – P.5-14.

Mayboroda A.A. Genetic regulation of proteom in ontogenesis (message 2). Activation and repression of the part of the genom: regular events in ontogenesis. – № 4. – P.5-11.

ORIGINAL RESEARCH

Atakishizadeh S.A. The mechanisms of forming the resistance to *Pseudomonas aeruginosa* strains, isolated from hospital-acquired infections with different localization. – № 4. – P.21-23.

Balaeva-Tikhomirova O.M., Guskova E.A. Correction methods of lipid peroxidation activity in the thyroid dysfunction. – № 2. – P.20-23.

Borodina G.N. Macro- and microstructure of the head of the lower jaws in a norm and with the bilateral distantly unlimited defects of the teeth series. – № 3. – P.17-19.

Barakhovskaya T.V., Suvorova E.A., Popova E.S., Kalyagin A.N. The comparative analysis of the course, outputs and the features of treatment of degenerative and rheumatic heart diseases. – № 3. – P.19-22.

Dik I.S., Drobysheva V.P., Poteryaeva E.L., Parnikova L.A. Influence of amiodaroni on the diastolic function of the left ventricular myocardium in hypertension disease and the paroxysmal form of atrial fibrillation. – № 3. – P.22-26.

Dik I.S., Drobysheva V.P., Poteryaeva E.L., Parnikova L.A. Influence of amiodaroni on the diastolic function of the left ventricular myocardium in hypertension disease and the paroxysmal form of atrial fibrillation. – № 4. – P.17-20.

Dovzhikova I.V., Lucenko M.T. Disturbance of the estrogens synthesis during pregnancy, complicated by the reactivation of cytomegalovirus infection in the first trimester of pregnancy. – № 1. – P.17-19.

Eniseeva E.S., Gurtovaya G.P., Vlasuk T.P., Reut J.A., Ovcharenko E.Ya. Incidence of right bundle branch block and left bundle branch block and effect on in-hospital mortality in patients with ST elevation myocardial infarction. – № 3. – P.5-7.

Fedorchenko Yu.L., Martynuk M.V. New aspects of eradication anti-*Helicobacter pylori* in type 2 diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders. – № 4. – P.12-17.

Gorikov I.N., Ishutina N.A. The state of beloxinting and pigment function of liver in newborns from mothers with cytomegalovirus infection. – № 2. – P.15-18.

Ishutina N.A., Lutsenko M.T., Dorofienko N.N. The role of palmitic acid in implementation of apoptosis in cytomegalovirus infection in the gestation period. – № 1. – P.11-14.

Izatulin V.G., Gazal A.S. Advanced puncture needle for the sampling of biopsy material of large salives. – № 2. – P.18-20.

Izatulin V.G., Lebedinsky V.Yu., Shelomentsev E.V. Morphological readaptation of structures of the internal disc of the lumino-lower-male complex after orthopedic treatment of adentists. – № 2. – P.24-26.

Kalinina O.L., Zobnin Yu.V. Features of early diagnosis of professional fluorosis. – № 3. – P.15-17.

Mustafayeva A.H. The relationship of thyroid hormones and parameters of carbohydrate metabolism in patients with MS in different age groups. – № 1. – P.14-17.

Piskun V.E., Vydrov A.S. Analysis of the dynamics of electrosensitivity of the optic nerve on the background of treatment of glaucoma opticopathy by a combined method. – № 1. – P.24-26.

Safarov A.M., Akperli L.B., Niyazov A.N., Bekirova L.G. Ways to improve the efficiency of a removable denture. – № 1. – P.19-24.

Sklyanov Yu.I., Kucherenko A.K. Morphological changes in the structures of parodontium in fluorose. – № 3. – P.8-11.

Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Ya.V., Sitko L.A., Sigareva Yu.A., Anikina E.Yu. Cryoregenerative application in an idiopathic necrosis of the femoral head in an experiment. – № 4. – P.23-27.

Trifonova E.P., Zonova E.V., Sazonova O.V. Clinical and immunological features of patients with osteoarthritis in combination with obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2. – № 1. – P.5-11.

Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Shumeiko N.I., Gidayatova M.O. The valuation of microcirculatory and metabolic disorders in the patients with vibration disease. – № 2. – P.27-30.

Zedgenidze I.V. Synovial vascular reaction in damage of the cartilage in the ankle. – № 3. – P.11-14.

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

Abashin N.N., Golenetsky E.S., Lebed O.N., Seledtsov A.A. The project «Easy prophylactic medical examination» in the medical organizations of the Irkutsk region. – № 2. – P.31-33.

Chobanov R.E., Badalova O.A. Identification and assessment of the reasons for the formation of emotional stress among the urban population in terms of hyperurbanization. – № 1. – P.30-34.

Kutumova O.Yu., Rossieva T.V. The analysis of work of health centers of the Siberian Federal district and ways to improve the efficiency of their operations. – № 1. – P.27-30.

Lebedinsky V.Yu., Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Kalyagin A.N. Index evaluation of physical development and its interdependence from anthropometric indicators in students of different functional health groups. – № 3. – P.26-29.

Mekhtiyeva A.F. Assessment of the medical and social significance of hypertension among schoolchildren. – № 3. – P.36-40.

Zobnin Yu.V., Vygovsky E.L., Degtyareva M.A., Lyubimov B.M., Malykh A.F., Teterina I.P., Tretyakov A.B., Lelyukh T.D., Ostapenko Yu.N. Mass poisoning with methanol in Irkutsk in December, 2016. – № 3. – P.29-36.

LIFESTYLE, ECOLOGY

Dolmatov S.N., Dolmatova T.V. Demographic situation in Siberia and the far east as a factor of the limitations of the terms of development of the forest and chemical industry. – № 4. – P.27-30.

Lebedinsky V.Yu., Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Kalyagin A.N. Physical preparation and its interdependent of anthropometric indicators in students of different functional health groups. – № 2. – P.36-39.

Naprasnikova E.V. Sanitary-ecological state of soils in the conditions of technogenic influence. – № 1. – P.34-37.

Yakubov M.D. Application of genetic testing methods in sport. – № 2. – P.34-36.

MEDICINAL HERBS

Kornopol'tseva T.V., Petrov E.V. To the question of standardization of the extract dry "Hippophae-5". – № 1. – P.37-40.

Valiev A.Kh. The study of molecular descriptors of the alkaloids of leaves of *Pedicularis Olgaе Regel*. – № 4. – P.1-33.

CLINICAL CASES

Agzamova T.A., Kurbanova G.Sh., Abdurahimov A.A., Nabiya U.P. Clinical case of leukemias in infectist practice. – № 1. – P.40-42.

Asner T.V., Kalyagin A.N., Fedotova V.N., Shvetsova E.A. Generalized tuberculosis with multiple involvement of internal organs. – № 3. – P.40-43.

Florensov V.V., Zuev V.A., Gorobec E.A., Davydova N.N., Krasniak E.V. A rare combination of masterbatch and ectopic pregnancy. – № 1. – P.52-54.

Kalinina E.N., Emelyanova A.N., Chuprova G.A., Nakhatakyan N.A. Hepatitis A: clinical features in the adult patients. – № 2. – P.39-41.

Ratkin I.K., Matulevich A.V., Dolgov S.V., Kruglov I.A., Ivanova E.V. Experience in treating patients with spinal tuberculosis. – № 2. – P.42-49.

Vasiliev Y.N., Simakova E.P., Bykov Y.N. A clinical case of diagnosis and treatment of orphan disease – fabry disease. – № 1. – P.54-56.

Zobnin Yu.V., Sedov S.K., Shlyakhetskaya N.A., Piskareva T.V., Lelyukh T.D., Miller V.V. Experience of forensic examination of acute professional poisoning (report 2). – № 1. – P.43-52.

HISTORY OF SCIENCE AND HEALTH

Grigoryev E.G., Olenkina T.V. Association of surgeons of the Irkutsk region: 25 years. – № 2. – P.50-52.

Pushkarev B.G., Nikiforov S.B., Sudakov N.P. Experimental surgery in the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology. – № 1. – P.57-62.

Shevchenko N.V., Kuznetsov S.M., Darmaev A.D., Bljaunshtejn B.M. People and time (Irkutsk Military Hospital is 180 years). – № 3. – P.44-47.

Vanyukov D.A. Resorts of the Red Army during the Great Patriotic War. – № 1. – P.62-66.

LECTURE

Gushin V.V., Dvornichenko V.V., Shelekhov A.V. Building a successful program for the treatment of peritoneal carcinomatosis. – № 3. – P.61-64.

Sinkov A.V. Modern approaches to aortic stenosis diagnostics. – № 4. – P.53-57.

Skvortsov M.B., Borichevsky V.I., Khramtsov E.V., Kozhevnikov M.A. Artificial esophagus from the whole stomach and its function after esophagectomy with anastomosis in the neck due to cancer and sarcomas. – № 3. – P.47-61.

Vorobjev V.A., Beloborodov V.A., Popov S.L., Shumara M.A., Antipina I.V., Sedykh E.A., Mamedov E.G., Bardonov T.B. Diagnostics of urethral structure disease. – № 4. – P.34-36.

Zobnin Yu.V. Toxic injury of the liver in children. – № 4. – P.37-53.

MEDICAL EDUCATION

Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Kalyagin A.N. The formed presentation of students-physicians of the first courses about their future profession. – № 3. – P.70-72.

Malov I.V., Kalyagin A.N., Scherbatikh A.V., Goryaev Yu.A. Modern trends of continuing medical and pharmaceutical education. – № 2. – P.53-55.

Nedelko N.F. Some aspects of application of innovative pedagogical technologies in the process of training. – № 3. – P.65-70.

CRITIQUE

Goryaev Yu.A., Kalyagin A.N. The review for the monography “Therapy of the Yenisei province and the Krasnoyarsk territory: historical essays and memories” (Krasnoyarsk, 2017) by N.A. Borisenko, L.A. Motin, Yu.I. Grinstein, M.M. Petrova. – № 4. – P.57-58.

Lutsik A.A. The review on the monograph by V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, V.V. Shepelev «Unstable forms of degenerative diseases of the vertebral-motor segments of the lumbosacral section of spine» (Novosibirsk, 2017). – № 2. – P.56-57.

Sereda N.N. Review of L.N. Geller’s textbook and et al. “Aspects of the pharmaceutical help at chronic pancreatitis (Hospital stage)” (Irkutsk, 2017). – № 1. – P.62-66.

ANNIVERSARIES

Dambayev Georgy Tsyrenovich (on the 75th anniversary since birthday). – № 2. – P.57-58.

Goryaev Yuary Arkadievich (on the 85th anniversary since birthday). – № 3. – P.74-75.

Maiboroda Askold Alexandrovich (on the occasion of his 80th birthday). – № 3. – P.73-74.

Lemeshevskaya Elisaveta Petrovna (to the 70th anniversary since birth). – № 1. – P.68.

Savilov Evgeny Dmitrievich (on the 75th anniversary since birthday). – № 3. – P.76.

Content №№ 1-4, 2017. – № 4. – P.61-62.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
четыре номера в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала. Тарифы на одноразовое размещение формата А4:		
черно-белая:	1 стр.	— 8000 руб.
	1/2 стр.	— 4000 руб.
	1/4 стр.	— 2500 руб.
цветная:	1 стр.	— 10000 руб.
	1/2 стр.	— 5000 руб.
	1/4 стр.	— 3000 руб.

Компьютерная верстка: **Н.И. Долгих**

Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин**.

Подписано в печать 25.11.2017 в 14 час. 45 мин.

Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Издатель: Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*

Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*

EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**