

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

7

**ИЮЛЬ -
сентябрь**

2015



Иркутск

Яквинус® – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}



МАЛАЯ МОЛЕКУЛА



БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности¹

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.

Фармакологические свойства: тофацитиниб представляет собой мощный селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- γ .

Показания к применению: для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Противопоказания: повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С; клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения с биологическими препаратами, а также мощными иммунодепрессантами; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

Меры предосторожности: препарат Яквинус® следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. Перед применением препарата Яквинус® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции.

Способ применения и дозы: внутрь, вне зависимости от приема пищи. Яквинус® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небактериальными БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. Подробно по дозированию у отдельных категорий пациентов см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом, были серьезные инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию. Подробно о побочном действии см. полную информацию в инструкции по применению.

Срок годности: 2 года. Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению препарата Яквинус® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена МЗиСР РФ 16.03.2013 г., рег. уд. ЛП 002026.

Список литературы

1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП 002026-160313.
2. Zerbiti CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331.
3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK Kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526.
4. Lesley J, Scott. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs; (2013); 73:857-874.



ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Яквинус
тофацитиниб
5 и 10 мг, таблетки



WRLUJACAD15057

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)

№ 7

ИЮЛЬ -

сентябрь

2015

ТОМ 138

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. Игнатьева, проф., д.б.н.
Г.Н. Ковальская, проф. д.ф.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
В.М. Минович, д.ф.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
В.С. Рукавишников, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.н.
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

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

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

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

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

Наш адрес:

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

E-mail: sibmedjur@mail.ru

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

www.elibrary.ru

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

www.ismu.irkutsk.ru

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

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

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

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А., Сонголов Г.И., Мозгунов Д.В. Неорганные забрюшинные опухоли: прошлое и настоящее	5
Бархатов М.В., Родиков М.В., Исаева Н.В., Алексеевич Г.Ю. Натальные травмы шейного отдела спинного мозга	14
Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Непомнящих С.Ф., Минакина Л.Н., Ясько М.В. Основные механизмы репарации ДНК при повреждении оснований у эукариот	18
Кириенко А.Н., Сороковиков В.А., Поздеева Н.А. Дегенеративно-дистрофические поражения шейного отдела позвоночника	21
Долгих Д.В., Широкоград В.И., Долгих В.Т. Рак мочевого пузыря (вопросы этиологии и патогенеза)	26
Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени	33
Шуст Ю.А., Жестовская С.И. Нейропатии у пациентов с соматическими и травматическими повреждениями в аспекте лучевой диагностики	39
Куренкова Г.В., Судейкина Н.А., Лемешевская Е.П. Методические аспекты гигиенической оценки профессионального риска здоровью работников	46
Плахов А.И., Виноградов В.Г., Ангарская Е.Г. Использование лазерных доплеровских флоуметров в травматологии	52
Золотарева Е.В., Муджиб А.М. Современные представления о механизмах и диагностике кардиоренального синдрома 1 и 2 типов	57

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перетолчина Н.П., Джиоев Ю.П., Борисенко А.Ю., Парамонов А.И., Воскресенская Е.А., Степаненко Л.А., Зелинская Н.Е., Колбасеева О.В., Шмидт Н.В., Злобин В.И. Биоинформационный поиск и скрининг фагов и плазмид через спейсерные сайты crisp1/cas-системы штамма <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> УРП	63
Иванова Л.А., Украинская Л.А. Стрессорное легкое: морфофункциональные изменения и их коррекция	68
Артамонова З.А., Семинский И.Ж., Намоконов Е.В. Влияние острой окклюзии краниальной брыжеечной артерии на динамику показателей клеточного иммунитета и интерлейкинов-6, -8 в эксперименте	71
Бараховская Т.В., Щербакова А.В., Лебедева Д.В., Бельчакова Н.В. Анализ эффективности лечения больных сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе	74
Пересторонина М.В., Корпачева О.В., Долгих В.Т. Смена ведущего патогенетического фактора гипоксии у новорожденных с экстремально низкой массой тела и длительно функционирующим гемодинамически значимым открытым артериальным протоком	76
Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Красовский А.Ю., Сумароков А.В., Ангарская Е.Г. Сравнительный анализ жесткости фиксации односторонних повреждений таза типа С 1.2 (3) (по классификации АО/ASIF) аппаратом наружной фиксации и вариантов замещения фиксации задних структур стержневой системы на винты, проведенный на основе компьютерного моделирования	79
Ершов А.В., Долгих В.Т., Корпачева О.В., Николаев Н.А., Чесноков В.И., Пальянов С.В. Прогностические критерии развития отдаленных осложнений острого панкреатита	83
Корчагина Я.А., Долгих В.Т. Гематологические и биохимические нарушения при медуллобластоме у детей	88
Семинский И.Ж., Артамонова З.А., Намоконов Е.В. Влияние острой обратимой окклюзии краниальной брыжеечной артерии на динамику показателей клеточного иммунитета и интерлейкинов-6, -8	93
Пилецка К., Секуля А., Ружичка Я., Дьяченко Э.Ю. Вербальная коммуникация у гериатрических пациентов после слухопротезирования	97
Чуйко Е.С., Орлова Г.М., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б. Белки эритроцитов и мембраны у больных ишемической болезнью сердца: ответ на ишемическое воздействие	101
Синдыхеева Н.Г. Лечение больных с вторичным остеопорозом минеральной водой «Жемчуг»	104

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Геллер Л.Н., Черкашина О.А., Охремчук Л.В., Нечаева Е.В. Фармакоэкономическая оценка организации фармацевтической помощи пациентам с хроническим панкреатитом на госпитальном этапе (сообщение 3)	108
Барсурэн Ц., Максикова Т.М., Калягин А.Н., Бабанская Е.Б. Особенности течения и ведения артериальной гипертонии у населения Монгольской Народной Республики	113

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Макаров О.А., Николаева Л.А. Риск развития дополнительных случаев злокачественных новообразований от воздействия природных источников излучения для населения города Иркутска	117
Зимица А.Н., Макаров О.А. Гигиеническая оценка уровней загрязнения атмосферного воздуха территорий детских дошкольных учреждений компонентами выбросов автотранспорта	119
Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Бородин Г.Н., Калягин А.Н. Физическое развитие детей и подростков Восточной Сибири: проблемы изучения и оценки	121

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Гравченко Л.А., Геллер Л.Н., Коженко М.А. Возможности и перспективы использования фитопрепаратов в гинекологии	125
--	-----

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Бывальцев В.А., Яруллина А.И., Степанов И.А., Шашков К.В. Резекция глиобластомы с применением комбинированной флуоресцентной навигации	128
Васильев Ю.Н., Борковец И.В., Быков Ю.Н. Клиническое наблюдение нейросаркоидоза: вопросы дифференциальной диагностики	132
Белобородов В.А., Пинский С.Б., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В., Маточкин В.В. Особенности диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей желудка	135
Рылова Е.А., Окладников В.И. Магнитотерапия в реабилитации больных, перенесших инсульт, на поликлиническом этапе	138

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Блохина Н.Н. К 200-летию создания «Института сердобольных вдов» в Российской империи	141
--	-----

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Зонова Е.В., Аношенкова О.Н., Богодерова Л.А., Белозерцева Л.В., Большакова Т.Ю., Бондарева И.Н., Калягин А.Н., Каратеев Д.Е., Матвеева И.В., Орлов Д.Н., Сизиков А.Э., Тупаева Т.В., Шкиль Л.М. Резолюция Совещания экспертов ревматологов Сибирского Федерального округа по теме: «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с ревматоидным артритом в Сибирском федеральном округе. Рекомендаций по применению препарата Тофацитиниб в терапии ревматоидного артрита» (6 июня 2015 г., Новосибирск)	145
Зобнин Ю.В., Даниель В. 52 ^я Конгресс сообщества клинической токсикологии (Франция) – 52 ^{ème} Congrès de la société de toxicologie clinique (France)	148

ЮБИЛЕИ

Усов Лев Акимович (к 85-летию со дня рождения)	151
Ефремушкин Герман Георгиевич (к 85-летию со дня рождения)	152

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© РАСУЛОВ Р.И., ДВОРНИЧЕНКО В.В., МУРАТОВ А.А., СОНГОЛОВ Г.И., МОЗГУНОВ Д.В. – 2015
УДК 616.381-031.24-006

НЕОРГАНЫЕ ЗАБРЮШИННЫЕ ОПУХОЛИ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

Родион Исмагилович Расулов¹, Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}, Андрей Анатольевич Муратов¹,
Геннадий Игнатьевич Сонголов³, Дмитрий Викторович Мозгунов²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – к.м.н., доц. Г.И. Сонголов)

Резюме. Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) были и остаются сложной задачей в онкологии. Особое место среди них занимают местно-распространенные опухоли с инвазией в магистральные сосуды живота (МСЖ). По мере изучения данной патологии совершенствовались методы диагностики и лечения. В настоящее время в диагностической линейке ведущие позиции занимают ультразвуковое сканирование, компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс. Существуют минимум четыре взгляда на проблему хирургического лечения НЗО с инвазией в МСЖ: отказ от попытки удаления опухоли, частичное удаление НЗО с оставлением опухолевой площадки на сосудистой магистрали, резекция МСЖ без восстановления магистрального кровотока и удаление НЗО с резекцией МСЖ и восстановлением целостности сосудистой магистрали. В настоящее время приоритетным является развитие комплексного лечения обязательным компонентом которого является комбинированная операция.

Ключевые слова: неорганные забрюшинные опухоли, инвазия, магистральные сосуды живота, удаление опухоли.

PRIMARY RETROPERITONEAL TUMORS: PAST AND PRESENT (THE LITERATURE REVIEW)

R.I. Rasulov¹, V.V. Dvornichenko^{1,2}, A.A. Muratov¹, G.I. Songolov³, D.V. Mozgunov²
(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk Regional Oncology Clinic;
³Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Primary retroperitoneal tumors (PRT) were and remain the most difficult for oncology. Regional tumors with invasion to great vessels of the alvus take a special place among these difficulties. Methods of diagnosis and treatment are improved as far as this pathology studying. Ultrasonic scanning, computerized tomography and MRI take a leading position of diagnosis science at the present time. At least there are four views on the problem of surgical treatment of the PRT with invasion to great vessels of the alvus: the rejection of attempts of oncotomy, partial oncotomy of the PRT with preserving tumorous site in the vascular line, resection of the PRT without the restoration of the main blood flow, removal of the PRT with resection of great vessels of the alvus and restore the integrity of the vascular line. At present the priority is development of comprehensive treatment, an essential component of which is combined operation.

Key words: primary retroperitoneal tumors, invasion, great vessels of the alvus, oncotomy.

Согласно исследованиям W. Wirbatz и соавт. (1963) впервые забрюшинную опухоль описал Beniwiēni в 1507 году, который обнаружил ее на аутопсии. В последующем забрюшинную липому описал G.B. Morgagni (1761), также обнаруживший опухоль при вскрытии трупа женщины. Позже автор собрал в литературе 10 случаев подобных новообразований. В научном труде «Traité d'Anatomie Pathologique» J.F. Lobstein (1829) впервые вводит термин «забрюшинная саркома»; автор считал, что эти опухоли происходят из позвоночного канала.

История хирургии неорганических забрюшинных опухолей (НЗО) насчитывает почти два столетия. Хирург-гинеколог Lizar (1824) сообщил об удалении гигантской опухоли яичника, оказавшейся забрюшинной липомой [84].

В отечественной литературе первое сообщение о НЗО было сделано Н.Н. Филипповым и М.М. Кузнецовым в 1890 году. В последующем Н.Н. Петров (1905) описал наблюдение забрюшинной кистозной лимфангиомы. В 1906 году И.Э. Гаген-Торн на VI съезде Российских хирургов сообщил об опыте комбинированного удаления НЗО (липосаркомы, почки и надпочечника, и липосаркомы и части поджелудочной железы). Именно ему принадлежит важное положение о том, что первое представление о нерезектабельности забрюшинной опухоли нередко оказывается ошибочным.

В первой половине XX века авторы (В.Н. Шамова, 1911; Н.М. Крон, 1913; С.Л. Горелико, 1923; Н.Н. Петров,

1934; Handfield-Jones, 1924; Frank, 1938 и др.) публикуют работы с анализом литературных данных и собственного клинического материала, где освещают вопросы диагностики, оперативной техники и гистогенеза различных форм НЗО. В 1924 году выходит обзорная статья Н.Н. Аничкова о нейробластомах, а в 1930 году – руководящая работа В.Н. Шамова об опухолях надпочечника. На основании полученных морфологических данных Н.В. Гуртовой в 1937 году предлагает одну из первых классификаций забрюшинных опухолей.

Вторая половина прошлого века характеризуется появлением работ (А.П. Шанин, 1962; А.П. Мирзаев, 1962; С.С. Саратов, 1966; В.Л. Черкес, 1968; Г.Т. Рак, 1954; W.M. Goldberg, 1963 и др.), в которых отражен опыт крупных отечественных и зарубежных клиник. Л.Т. Palumbo и соавт. (1949) собрали в мировой литературе 500 случаев НЗО. По данным А.П. Шанина, к 1962 году число описанных забрюшинных опухолей достигло полутора тысячи, а к 1963 году – трех тысяч [140].

В это время на страницах отечественной и зарубежной литературы нашли широкое отражение вопросы диагностики и лечения новообразований.

Ранняя диагностика НЗО стала в центре внимания практической и научной онкологии. С развитием рентгенологических методов исследования и внедрения их в клиническую практику в различных комбинациях значительно расширились разрешающие возможности диагностики новообразований. Широкое распростра-

нение получила бесконтрастная рентгенография опухолей мягких тканей (Ф.М. Штейн, 1966; П.Д. Хазов, 1967; И.Н. Павлов, 1968; Ф.А. Кадыров, 1969, S. Cade, 1952 и др.). В последующем были разработаны пневмоорентгенография [5,28,41], прямая лимфография [24], экскреторная урография [45] и ирригоскопия [119].

В 1896 году Dutto осуществил на трупе введение контраста в сосуды с целью ангиографии [8]. В последующем были получены ангиограммы многих органов, в том числе органов живота. Создание специальной рентгеноаппаратуры, водорастворимых рентгеноконтрастных веществ определило быстрое развитие ангиографии во второй половине XX века. В онкологической клинике ангиография позволила распознавать природу новообразования и определять распространенность опухолевого процесса, а, следовательно, планировать объем оперативного вмешательства [27,42,132].

Во многих работах, посвященных лечению НЗО, обсуждены методы воздействия на опухоль, вопросы хирургической тактики, техники и рационального объема оперативного вмешательства [37,47,121,130].

А.П. Шанин (1962), В.Л. Черкес (1968), G.T. Pack (1954), W. Wirbatz (1963) и др. сообщили результаты применения лучевой терапии и химиотерапии. Ими было показано, что эти методы лечения мало эффективны для большинства забрюшинных опухолей. Лишь в ряде наблюдений авторам удалось получить кратковременный паллиативный эффект [43,65].

Подавляющее большинство авторов сообщают, что операции по поводу НЗО являются технически сложными вмешательствами, что обусловлено распространенностью опухолевого процесса, глубоким залеганием новообразований и необходимостью в некоторых наблюдениях резекции соседних органов. Было подчеркнуто, что главным препятствием выполнения радикального объема является тесная связь опухоли с магистральными сосудами живота (МСЖ) [4,11,22,36,120]. В связи с этим Ю.А. Ратнер указывал на то, что радикальное удаление опухолей представляет большие трудности, так как последние часто локализируются «поблизости от крупных сосудов и важных органов брюшной полости». Автор подчеркивал, что «конфликт с крупными сосудами во время операции может стоить жизни больному. Разумнее в подобных случаях отказаться от выполнения радикальной операции».

Действительно основной причиной отказа от оперативного вмешательства была связь опухоли с магистральными сосудами. В 1966 году С.С. Сагатов, обобщив материалы Научно-исследовательского института онкологии им. П.А. Герцена за период 1928-1964 гг., писал: «...кажущиеся операбельными опухоли при дальнейшем их выделении оказываются интимно спаянными с крупными сосудами, что исключает возможность их радикального удаления». Ю.Л. Розанов и соавт. (1966), проанализировав характер операций по поводу НЗО, пришли к выводу, что «неоперабельность была обусловлена, главным образом, прорастанием опухоли крупных кровеносных стволов». К такому же мнению пришли К.В. Даниель-Бек и И.И. Шариф (1976).

Ряд авторов (А.А. Гукасян, 1956; М.П. Боева, 1960) при наличии инвазии опухоли в МСЖ считали необходимым все же удалять часть новообразования с оставлением опухолевой площадки на сосудистой магистрали. Согласно их мнения данный подход позволяет на определенный период времени снять тягостные симптомы, связанные с ростом опухоли.

Другая группа авторов (С.С. Сагатов, 1966; G.T. Pack, 1954; A. Bohlman, 1965) для достижения радикальности оперативного вмешательства рекомендовала производить перевязку и удаление наружных и общих подвздошных артерий в расчете на коллатеральное кровообращение. При таком объеме оперативного пособия не исключалась возможность развития гангрены конечности.

Отмечая неудовлетворенность результатами лече-

ния НЗО, А.П. Шанин (1962) писал: «Дальнейшее улучшение результатов лечения можно ожидать от сочетания более раннего диагноза, большего радикализма и возможности компенсации деятельности жизненно необходимых кровеносных сосудов, удаленных при операции».

Необходимость разработки реконструктивно-восстановительных операций на МСЖ при удалении НЗО подчеркивалось многими исследователями. В частности, согласно G.T. Pack и E.J. Tabah (1954) «...возможности реконструкции и протезирования больших жизненно важных кровеносных сосудов, которые будут принесены в жертву, поскольку они сращены с опухолью». Освещая вопросы хирургического лечения злокачественных новообразований мягких тканей G.T. Pack и I.M. Ariel (1958) писали: «...применение сосудистых трансплантатов произведет революцию в хирургическом лечении ранее считавшихся иноперабельных опухолей».

С начала 60-х годов XX столетия в отечественной и зарубежной литературе стали появляться сообщения о произведенных реконструктивных вмешательствах на нижней полой вене, аорте и ее висцеральных ветвях при удалении новообразований различной локализации. E.S. Crawford и M.E. DeBakey (1956) сообщили о двух успешных операциях удаления НЗО с резекцией аорты и нижней полой вены. В обоих наблюдениях дефект в аорте был замещен аортальным гомотрансплантатом. В 1960 году R.T. Sessions и H.W. Scott произвели удаление забрюшинной параганглиомы, правой почки, резекцию аорты и нижней полой вены. Непрерывность сосудов была восстановлена гомотрансплантатом длиной 12 см. Рецидива опухоли не было в течение 32 месяцев после операции. В последующем опубликованы сообщения о резекции с последующим восстановлением верхней брыжеечной артерии и сосудов таза [6,30,32,68].

Вместе с тем большинство работ, посвященных реконструкции МСЖ после комбинированных операций, являются единичными наблюдениями. В приведенных исследованиях показана только лишь принципиальная возможность сосудистой пластики у онкологических больных, в тоже время отсутствует комплексный многосторонний подход в изучении проблемы в целом. Кроме того, причиной небольшого количества производимых реконструктивных операций на МСЖ является и то, что сосудистые методики не нашли пока должного распространения в практике онкологических учреждений. Не случайно публикуемые материалы второй половины XX века по пластике МСЖ представлены, в основном, сосудистыми хирургами.

Вероятно, поэтому к началу 70-х годов прошлого века результаты лечения НЗО оставались пока еще неудовлетворительными. По данным А.П. Мирзаева (1962), W. Wirbatz и соавт. (1963), радикальные операции удавалось выполнить лишь у 20-35% больных, но и у них в половине и более наблюдений возникали рецидивы.

В настоящее время в структуре злокачественных опухолей взрослого человека саркомы мягких тканей (СМТ) составляют менее 1% [72,111]. Заболеваемость СМТ в Европе составляет 4-5 на 100 тыс. населения [83]. Около 10-15% СМТ локализуется в забрюшинном пространстве [111,131]. В структуре НЗО наиболее часто встречается липосаркома. По данным К.М. Dalal и соавт. (2006), липосаркома составляет 20% всех СМТ и 50% всех НЗО. Классификация НЗО основана на морфологической картине, они очень разнородны и имеют различный прогноз [86].

Диагностика и лечение первичных и рецидивных НЗО остается одной из трудных и сложных проблем современной клинической онкологии. Специфической чертой НЗО является длительное отсутствие клинических проявлений. Симптомы, обусловленные заболеванием, возникают, когда достигшая больших размеров опухоль сдавливает или прорастает близлежащие органы и ткани. При этом через переднюю брюшную стенку

пальпируется опухолевидное образование живота и постепенно нарастают желудочно-кишечные, урологические, либо неврологические симптомы [16,29,56].

Важными характеристиками практически всех НЗО являются частое рецидивирование и относительно редкое метастазирование. Частота рецидивирования очень вариабельна и зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются морфологическая характеристика опухоли и ее рецидива, радикальность проведенного лечения [19,89]. Согласно данным ряда авторов рецидивы после радикальных операций составляют 20-90% [66,125,133,137]. Метастазирование НЗО происходит в 20-30% наблюдений и как только установлен метастатический характер НЗО, медиана выживаемости не превышает 13 месяцев [21,50,56,72,108,116].

Как правило, больные с НЗО поступают в стационар в запущенной стадии опухолевого процесса. По данным разных авторов, время, прошедшее от появления первых симптомов до постановки правильного диагноза, колеблется от 6 месяцев до 2 лет [21,39,44,115]. Трудности диагностики, недостаточная онкологическая настороженность врачей общего профиля, позднее обращение за специализированной помощью больных, приводят к тому, что примерно 60% больных подлежат оперативному лечению, при этом операция у 20-50% заканчивается пробной лапаротомией либо паллиативным вмешательством [3,49,59,108].

Распознавание НЗО является сложной и актуальной клинической проблемой, что обусловлено трудностью дифференциальной диагностики и недостаточной информативностью стандартных методов обследования. На обзорной рентгенографии брюшной полости при больших НЗО обычно видно смещение кишечника и изменение кишечной аэрации. В редких наблюдениях могут быть признаки кальцификации в опухолевой массе (признак, характерный для тератомы).

На современном этапе ультразвуковое сканирование является рутинным методом исследования. Простота, доступность, безвредность этого метода позволяют использовать его как скрининг-тест при диспансеризации населения и выявлять забрюшинные образования на более раннем этапе. Чувствительность метода составляет 74,6%, специфичность – 78,6% и точность – 75,4% [113]. Ультразвуковой доплер может дать дополнительную информацию о проходимости бедренных и подвздошных сосудов, нижней полой вены, особенно в наблюдениях с частичным или полным тромбозом глубоких вен (вследствие сдавления сосудов опухолью).

Более 20 лет рентгеновскую компьютерную томографию используют в диагностике НЗО. В настоящее время не обсуждается вопрос о необходимости проведения последней с целью как распознавания, так и динамического контроля после операции. Чувствительность метода составляет 88,1%, специфичность – 94,7%, точность – 90,2%. Тем не менее, несмотря на особую диагностическую ценность исследования, ошибочные заключения достигают 9% [87,109,137].

Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) обладает определенными преимуществами при диагностике НЗО, благодаря возможности получения многоплоскостных изображений. ЯМР позволяет уточнить локализацию опухоли, ее размеры и взаимоотношения с соседними органами и МСЖ, выявить наличие метастазов в паренхиматозных органах и, таким образом, дает возможность высказаться о целесообразности и объеме оперативного вмешательства, прогнозировать его эффективность. Чувствительность метода составляет 94,9%, специфичность – 95,5% и точность – 95,1% [141]. Недостатком ЯМР является невозможность значимо различать доброкачественные и злокачественные опухолевые процессы [95,110,131].

Ангиография позволяет, в большинстве наблюдений, определить топикку и характер опухолевого процесса, уточнить взаимоотношение опухоли с МСЖ и соседними органами. Использование этого метода в комплекс-

ной диагностике НЗО способствует уменьшению числа диагностических лапаротомий и выбору обоснованной тактики лечения в каждом конкретном наблюдении. Чувствительность метода составляет 78,0%, специфичность – 87,5% и точность – 80,7% [56].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может сообщить дополнительную функциональную/биологическую информацию о забрюшинной опухоли и, возможно позволит, дифференцировать характер злокачественности опухоли (высокий либо низкий индекс злокачественности) [107]. Помимо классификации опухоли ПЭТ также может помочь в выявлении метастазов, оценке результатов лечения, путем определения остаточной массы опухоли или рецидива болезни после попытки радикальной операции.

В отношении тактики лечения НЗО в настоящее время наблюдается полное единодушие. Все авторы, без исключения, высказываются в пользу хирургического лечения. Операция правомочна как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях, что обусловлено воздействием больших размеров опухоли на окружающие органы и сосуды с развитием венозного стаза, болевого синдрома, лимфатической недостаточности и других осложнений [23,92,93,98].

Разница в подходах заключается лишь в том, что ряд авторов выполняют только хирургический способ лечения [79,101,103,106,114,123,136], другие сочетают оперативное лечение с лучевой терапией и химиотерапией [71,74,76,81,108,142].

В хирургии НЗО первостепенным вопросом является правильная и своевременная оценка резектабельности. Признаками нерезектабельности по данным одних авторов являются неподвижность, плотная фиксация к окружающим структурам, большие размеры [14,21,57], по мнению других – связь с МСЖ, смежными органами, такими как мочевой пузырь, матка, прямая кишка, мочеточники [39,53,62,104]. Показатели резектабельности колеблются в широких пределах от 20 до 68% [2,3,19,116,134,138]. Ряд авторов добились 100% резектабельности при первичных злокачественных НЗО и 87% – при рецидивных [101,102]. Причин полярности показателей много – это, прежде всего, наличие погрешности в подсчетах, селекция оперируемого контингента и субъективизм в оценке резектабельности [54,129].

Основной причиной нерезектабельности НЗО является распространение на МСЖ, смежные органы. Мрачная перспектива серьезных интраоперационных осложнений, важнейшим из которых является кровотечение, часто останавливают хирурга «на полпути» к радикальному удалению опухоли. Быстрый темп кровотечения, паника на этапе гемостаза определяют высокую послеоперационную летальность. Возникающие кровотечения при мобилизации тазовых опухолей также очень опасны и трудно останавливаемы. Это обусловлено наличием венозного сплетения в пресакральной области и бассейне внутренних подвздошных вен. Кровотечение здесь диффузно и настолько трудно контролируемо, что иногда приводит к смерти больного на операционном столе [3]. В результате пробные и паллиативные вмешательства составляют 20-50% от общего числа больных [3,49,59,108].

В Киевском НИИ клинической и экспериментальной хирургии в период 1970 по 1978 гг. находилось на лечении 62 больных с НЗО. Радикальная операция произведена в 34 наблюдениях, частичное удаление опухоли – в 5, пробная лапаротомия – в 23 [59].

I. Vasile и соавт. за период 1992-2002 гг. прооперировали 68 больных с первичными НЗО. Из них в 57,3% наблюдений выполнена радикальная операция, в 16,2% – частичное удаление опухоли и в 26,5% – пробная лапаротомия.

Согласно нашим данным, оказалось возможным выполнение комбинированных операций с сосудистым этапом в 84,6% наблюдений опухолевого поражения МСЖ при НЗО. При этом применение сосудистой хи-

рургии позволило увеличить группу резектабельных больных с 69,7 до 96,3% [38].

В настоящее время четко обрисовалась тенденция к расширению объема оперативных вмешательств, которая направлена на увеличение группы резектабельных наблюдений и повышения радикализма операции. В связи с изложенным, остро стоит вопрос о целесообразности комбинированных вмешательств [19,54,59].

Практически все авторы согласны с необходимостью выполнения комбинированных вмешательств, тем не менее, частота этих операций колеблется от 37 до 75% [10,15,54,100,105].

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского в период с 1970 по 1998 гг. на лечении находилось 208 больных с НЗО. Радикальные операции выполнены 182 больным. Из числа радикально оперированных в 66 (36,26%) наблюдениях операции были комбинированными [53].

В период 1970-1986 гг. в отделении абдоминальной онкологии ВОНЦ находилось на лечении 296 больных с НЗО [19]. Оперативному лечению подверглось 194 (66%) больных. В оперативном лечении отказано 96 больным в связи с распространенностью опухолевого процесса либо тяжестью общего состояния. Радикальным удалением опухоли закончилась 131 операция, в том числе в 46 наблюдениях выполнены комбинированные оперативные вмешательства. Комбинированные операции в основном выполнены в связи с распространением опухоли на крупные сосуды живота. Гистологическое изучение удаленных препаратов показало, что истинное прорастание злокачественной опухоли наблюдалось значительно чаще, чем предполагалось при осмотре во время операции.

Согласно исследованиям S. Bonvalot (1999) в 1908 году Браун выполнил резекцию ограниченного участка аорты при удалении забрюшинной ганглионевромы. В 1956 году E.S. Crawford и соавт. выполнили протезирование брюшной аорты у больного с забрюшинной опухолью. В настоящее время поражение МСЖ (частота поражения достигает 40%) не является абсолютным противопоказанием к проведению радикального лечения [3,54,133]. Спектр, выполняемых операций на сосудах достаточно велик и охватывает реконструкцию не только брюшной аорты и нижней полой вены, но и других МСЖ [3,25,53,100,101,137].

А.А. Шалимов и соавт. (1984) успешно выполнили аллопротезирование почечной и нижней полой вен при их резекции со злокачественной феохромоцитомой надпочечника и крупной опухолью забрюшинного пространства. S. Velcastro и соавт. (1987) сообщили о реконструктивных вмешательствах на нижней и верхней полых венах с использованием краевого шва, «аллозаплаты» и аутоперикарда. Во многих работах описаны единичные наблюдения резекции МСЖ с последующей их реконструкцией в ходе расширенных операций по удалению опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства [64,96,118,126,139]. В монографии С.П. Зотова и соавт. (1999) «Ангиохирургия в онкологии» изложен опыт 67 реконструктивно-восстановительных операций на МСЖ при удалении различных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства.

Стремление к радикализму, решительность оперирующего хирурга должны опираться на ясное понимание о переносимости объема операции больным с учетом его соматического статуса. Совершенно ясно, что чем большее число органов и анатомических структур подвергается хирургическому воздействию, тем сложнее и объемнее реконструктивная часть вмешательства, а, следовательно, риск и число осложнений.

Частичное удаление НЗО, как вынужденное вмешательство составляет 18% при первичных и до 75% – при рецидивных опухолях. Согласно некоторым авторам такое решение проблемы можно считать оправданным с учетом значимых сроков продолжительности жизни [3,10]. В.И. Столяров и соавт. (1996) сообщают о 3- и 5-летней выживаемости после частичных резекций

НЗО, которая соответственно составила 57±10,8% и 47,2±11,1%. До сих пор существует мнение, что частичное удаление опухоли более целесообразно, чем неоправданные комбинированные вмешательства [10,128].

Ретроспективный анализ собственного клинического материала показал, что отдаленная выживаемость больных с распространенными НЗО (с вовлечением МСЖ в опухолевый процесс), которым выполнена пробная лапаротомия либо паллиативная операция соответственно составила: 1-летняя – 54,6%, 2-летняя – 30,3%, 3-летняя выживаемость – 0%, максимальная продолжительность жизни – 30 месяцев и средняя продолжительность жизни – 11,1±2,61 месяцев. В тоже время все больные с распространенными НЗО, которым выполнены комбинированные ангиоонкологические операции, живы и находятся под динамическим наблюдением. Максимальная продолжительность жизни составила 66 месяцев [38].

Частота интра- и послеоперационных осложнений остается на достаточно высоком уровне и составляет 11,7-50,8% [10,13,80,85,99,135]. Самым серьезным и частым осложнением является кровотечение. Причины возникновения кровотечений различны: травма МСЖ в результате недостаточного визуального контроля во время мобилизации опухоли, повреждение патологически разветвленной сосудистой сети и вен переднего крестцового сплетения при тазовой локализации опухоли и др. Вторым по частоте и тяжести осложнением является ранение смежных с опухолью органов. Выходом из сложившейся ситуации является расширение объема проводимого вмешательства. Развитие тяжелых осложнений, таких как ДВС-синдром, геморрагический шок, абдоминальный сепсис, полиорганная недостаточность и др. в раннем послеоперационном периоде напрямую связано с тяжестью перенесенной операции, соматическим статусом больного. Поэтому хирург всегда должен взвешивать все «за и против», принимая решение в пользу данного конкретного больного.

Послеоперационная летальность в настоящее время составляет 2,9-11% [3,48,101,124,135,138].

По нашим данным, частота послеоперационных осложнений, послеоперационный койко-день и летальность при удалении НЗО с резекцией МСЖ соответственно составили 9,0%, 12,0±0,67 дней и 9,0% [38].

Показатели продолжительности жизни больных НЗО прямо пропорциональны количеству рецидивов, количеству и частоте которых зависят от схемы радикального лечения. Пятилетняя выживаемость при НЗО в настоящее время составляет 12-69% [20,66,82,94,98,102,116,142].

Завершая литературный обзор по проблеме НЗО отметим, что в реальной практике хирург оказывается перед проблемой выбора оптимального решения, поскольку, с одной стороны, степень операционного риска комбинированной операции может оказаться несоразмерной с перспективой излечения больного [13], с другой стороны – отказ от расширенного вмешательства резко увеличивает риск рецидивов, а повторные операции окажутся еще более тяжелыми [34]. Высокая частота инвазии опухоли в МСЖ отражает острую необходимость в объединении усилий онкологов и ангиохирургов. Нерешительность в реализации назревшей проблемы и отказ от внедрения в онкологические стационары ангиохирургической идеологии является шагом назад. Мнимая независимость в достижении радикализма любой ценой «отскоблить» опухоль от сосуда и любой ценой сохранить целостность сосудистой магистрали чреваты повреждением МСЖ с профузным кровотечением, аррозивным внутрибрюшным кровотечением в ближайшем послеоперационном периоде, возникновением местного рецидива болезни и диссеминацией опухолевых клеток. На наш взгляд, все вышеперечисленное является веским аргументом для развития ангиохирургической службы в крупных онкологических стационарах.

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: 09.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.Н. О злокачественных нейромах (нейробластомах) симпатической нервной системы // Новый хирургический архив. – 1924. – №27. – С.335-342.
2. Балас А.Н., Олейник Н.Н., Шабелянски В.Б. Забрюшинные кисты // Клиническая хирургия. – 1985. – №5. – С.59-60.
3. Бачиаишвили А.К., Черкес В.Л. Неорганные забрюшинные опухоли таза // Хирургия. – 1989. – №5. – С.79-83.
4. Боева М.П. Об ошибках в распознавании и лечении забрюшинных опухолей // Вестник хирургии. – 1960. – №4. – С.112-116.
5. Винтергальтер С.Ф. Пределы и возможности рентгенодиагностики опухолей мягких тканей опорно-двигательного аппарата // Прогноз при злокачественных опухолях. – Л., 1967. – С.19-23.
6. Вишневский А.А., Краковский Н.И., Мороз В.Ю. Реконструктивные вмешательства на магистральных сосудах в онкологии // Материалы XII Пленума Всесоюзного общества хирургов. – М., 1970. – С.185-187.
7. Гаген-Торн И.Э. К вопросу о забрюшинных опухолях // Труды 6-го съезда Российских хирургов. – М., 1906-1907. – С.180-184.
8. Ганичкин А.М., Гранов А.М., Довинер Д.Г. Ангиогастрография. – Л.: Медицина, 1972. – 207 с.
9. Горелико С.О. О забрюшинных липомах // Новый хирургический архив. – 1923. – Т. 3. №1. – С.61-71.
10. Горзов П.П. Хирургическое лечение неорганных опухолей забрюшинного пространства: Автореф. дис...канд. мед. наук / СПб. мед. ин-т. – СПб., 1993. – 23 с.
11. Гукасян А.А. К клинике и диагностике забрюшинных опухолей // Советская медицина. – 1956. – №1. – С.42-45.
12. Гуртовой Н.В. Мезенхимальные опухоли забрюшинного пространства: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1937.
13. Даниель-Бек К.В., Шафир И.И. Забрюшинные опухоли. – М.: Медицина, 1976. – 190 с.
14. Довгальюк А.З., Трунин М.А., Столяров В.И. Первичные и рецидивные опухоли забрюшинного пространства неорганного происхождения // Вестник хирургии. – 1983. – Т. 131. №4. – С.53-57.
15. Довгальюк А.З., Столяров В.И. Повторные операции при забрюшинных опухолях неорганного происхождения // Вестник хирургии. – 1984. – Т. 133. №11. – С.48-52.
16. Земсков В.С., Радзиховский А.П., Бобров О.Е. О вторичных и комбинированных операциях при опухолях забрюшинного пространства // Вестник хирургии. – 1988. – №3. – С.61-68.
17. Зотов С.П., Фокин А.А. Ангиохирургия в онкологии. – Челябинск: Иероглиф, 1999. – 118 с.
18. Кадыров Ф.А., Ланин А.Н. Рентгенодиагностика доброкачественных опухолей мягких тканей // Клиническая хирургия. – 1969. – №1. – С.16-19.
19. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Бачиаишвили А.И., Черкес В.Л. Комбинированные оперативные вмешательства у больных с забрюшинными неорганными опухолями // Хирургия. – 1986. – №9. – С.84-88.
20. Клименков А.А., Баронин А.А., Губина Г.И. и др. Основные принципы лечения забрюшинных неорганных опухолей // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2001. – №3. – С.33-37.
21. Книш И.Т., Кононенко Н.Г. Хирургическое лечение больных с неорганными опухолями таза // Вестник хирургии. – 1981. – Т. 127. №12. – С.72-78.
22. Комаров А.С., Вайнштейн М.С. К диагностике и оперативному лечению забрюшинных опухолей // Хирургия. – 1968. – №1. – С.70-73.
23. Комаров Ф.И., Вязицкий П.О., Селезнев К.К. и др. Комплексная лучевая диагностика заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства. – М.: Медицина, 1993. – 496 с.
24. Краковский Н.И., Мороз В.Ю., Саркисов Д.С. Диагностика и хирургическое лечение злокачественных опухолей мягких тканей таза и бедра // Хирургия. – 1968. – №8. – С.139-147.
25. Краковский Н.И., Мороз В.Ю., Бабаджанян С.С. и др. Клиника, диагностика и хирургическое лечение внеорганных забрюшинных опухолей таза // Хирургия. – 1976. – №9. – С.153-154.
26. Крон Н.М. К казуистике забрюшинной саркомы // Хирургия. – 1913. – №33. – С.192.
27. Кучинский Г.А., Маринбах Е.Б. К вопросу о разрешающей способности контрастного исследования нижней полости вены при опухолях забрюшинного пространства // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1965. – №1. – С.33-38.
28. Ланин А.Н., Кадыров Ф.А. Рентгеновские методы исследования при опухолях и опухолевидных образованиях мягких тканей // Вестник хирургии. – 1968. – №7. – С.58-60.
29. Луцицкий М.А., Савич В.Л. Опыт диагностики и хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей // Вестник хирургии. – 1988. – №8. – С.125-128.
30. Мирзаев А.П. Опухоли забрюшинного пространства // Вопросы онкологии. – 1962. – Т. 8. №11. – С.108-115.
31. Мороз В.Ю., Джамбулатов Р.Д., Магомедов Р.К. О применении пластической сосудистой хирургии в онкологии // Физиологические проблемы современной хирургии. – М., 1972. – С.68-70.
32. Мороз В.Ю., Бабаджанян С.С. Резекция и пластика сосудов при первичных неорганных опухолях таза // Тезисы V симпозиума по клинической ангиологии. – М., 1975. – С.126-127.
33. Павлов И.Н. К вопросу диагностики синовиальной саркомы // Опухоли опорно-двигательного аппарата. – М., 1968. – С.167-173.
34. Петров В.И., Сладков Ю.Б., Шайдуров Э.Д. Операции при забрюшинных опухолях // Вестник хирургии. – 1967. – Т. 98. №3. – С.44-49.
35. Петров Н.Н. Случай забрюшинной кистовидной лимфангиомы // Врачебная газета. – 1905. – №48. – С.1317-1320.
36. Петров Н.Н. Злокачественные опухоли брюшины, брыжейки, забрюшинного пространства и сальника // Злокачественные опухоли. – М., 1934. – Т. 2. – С.278-290.
37. Раков А.И. Принцип анатомической зональности и футлярности при удалении злокачественных опухолей // Проблемы онкологии. – 1960. – №3. – С.5-13.
38. Расулов Р.И. Реконструктивно-восстановительные вмешательства на магистральных сосудах при повреждениях и онкологических заболеваниях органов живота: Дис... д-ра мед. наук / ГУ НИИ онкологии Томского НЦ СО РАМН. – Томск, 2006. – 388 с.
39. Ратнер О.Я. Забрюшинные опухоли. – Казань: Татарское книжное издательство, 1957. – 128 с.
40. Ратнер Ю.А. Неотложная хирургия груди и живота. – Казань: Татарское книжное издательство, 1970. – 268 с.
41. Ратников В.М. К рентгенодиагностике опухолей мягких тканей // Вопросы клинической хирургии. – М., 1967. – С.405-407.
42. Розанов Ю.Л., Шнирельман А.И. Нижняя каваграфия в диагностике внеорганных забрюшинных опухолей // Материалы научных работ по онкологии. – М., 1966. – С.26-30.
43. Сагатов С.С. Первичные внеорганные опухоли и кисты забрюшинного пространства: Автореф. дис...канд. мед. наук / М. мед. ин-т. – М., 1966. – 24 с.
44. Сахитов С.С. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с неорганными забрюшинными опухолями: Автореф. дис...канд. мед. наук / Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 1993. – 25 с.
45. Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Дифференциальная диагностика забрюшинных и внутрибрюшинных опухолей // Клиническая медицина. – 1965. – №12. – С.104-106.
46. Столяров В.И., Горзов П.П. Комбинированные опера-

ции при неорганных опухолях забрюшинного пространства // Вопросы онкологии. – 1996. – Т. 42. №1. – С.103-105.

47. Трапезников Н.Н., Клименков А.А., Карапетян Р.М. Общие принципы диагностики злокачественных опухолей мягких тканей // Вестник АМН СССР. – 1972. – Т. 27. №10. – С.62-68.

48. Федоров В.Д., Цвиркун В.В. Хирургическое лечение больных с неорганными забрюшинными опухолями // Актуальные вопросы хирургии: Сб. науч. труд. к 50 лет. Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – М., 1995. – С.207-214.

49. Федоров В.Д., Цвиркун В.В., Гузев Е.Б., Буриев И.М. Новые возможности спиральной компьютерной томографии – визуальная хирургия // Медицинская визуализация. – 2000. – №2. – С.15-18.

50. Федотов В.В., Спицев В.В. Гигантская забрюшинная мягкая фиброма // Хирургия. – 1993. – №9. – С.69-70.

51. Филипов Н.Н., Кузнецов М.М. К диагностике, патологии и терапии забрюшинных опухолей // Хирургический вестник. – 1890. – №4. – С.67-90.

52. Хазов П.Д. Значение рентгенологического исследования в дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей // Советская медицина. – 1967. – №5. – С.107-112.

53. Цвиркун В.В. Неорганные забрюшинные образования (диагностика, хирургическое лечение): Дис. ... д-ра мед. наук / Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – М., 2000. – 288 с.

54. Цуркан А.М., Столяров В.И., Колосов А.Е. Первичные и рецидивные неорганные опухоли забрюшинного пространства и малого таза. – Кишинев: Штинца, 1992. – 150 с.

55. Черкес В.Л. Хирургическое лечение неорганных забрюшинных опухолей // Вестник хирургии. – 1968. – №5. – С.55-60.

56. Черкес В.Л., Ковалевский Е.О., Соловьев Ю.Н. Внеорганные забрюшинные опухоли. – М.: Медицина, 1976. – 168 с.

57. Черный В.В. Результаты хирургического и комбинированного лечения забрюшинных неорганных новообразований // Клиническая хирургия. – 1996. – Т. 6. №4. – С.41-43.

58. Шалимов А.А., Дрюк Н.Ф., Тупикин В.Г., Калита Н.Я. Аллопротезирование почечной и нижней полой вен при их резекции у больных с опухолями забрюшинного пространства // Клиническая хирургия. – 1984. – №5. – С.34-36.

59. Шалимов С.А., Крестникова В.И., Саенко В.Ф. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичных забрюшинных опухолей // Клиническая хирургия. – 1979. – №5. – С.28-31.

60. Шапов В.Н. О значении физических методов для хирургии злокачественных новообразований: Дисс. – СПб., 1911.

61. Шапов В.Н. К клинике первичных опухолей надпочечника // Современная хирургия. – 1930. – Т. 5. №1. – С.3-25.

62. Шанин А.П. Забрюшинные опухоли. – Л.: Медгиз, 1962. – 176 с.

63. Штейн Ф.М. К рентгендиагностике опухолей мягких тканей: Дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1966.

64. Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik Th.M., et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81. – P.1642-1646.

65. Armstrong J.R., Cohn I. Primary malignant retroperitoneal tumors // Am. J. Surg. – 1965. – Vol. 110. №6. – P.937-943.

66. Banky B., Banyasz Z., Mayer A. Giant retroperitoneal liposarcoma-case report // Magy. Seb. – 2005. – Vol. 58. №3. – P.190-193.

67. Belcastro S., Susa A., Pavanelli L., et al. La chirurgia ricostruttiva della vena cava // Minerva chir. – 1987. – Vol. 42. №19. – P.1553-1557.

68. Birkenstock W.E., Lipper S. Leiomyosarcome of the right common iliac artery: a case report // Brit. J. Surg. – 1976. – Vol. 63. №1. – P.81-82.

69. Bohlman A. Uber solide bindegewebsgeschülste in kleinen becken und ihre operative entfernung in blutleere // Zbl. Chir. – 1965. – Bd. 90. №5. – S.1016-1019.

70. Bonvalot S. Retroperitoneal sarcomas: 1. Natural sciences and preoperative estimation // J. Chir. (Paris). – 1999. – Vol. 23. – P.328-331.

71. Bonvalot S., Cavalcanti A., Le Pechoux C., et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis

// Eur. J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 31. №8. – P.917-923.

72. Brennan M.F. Management of Soft Tissue Sarcoma. – New York: Springer, 2013. – 380 p.

73. Cade S. Sarcoma of soft tissue // Malignant disease and its treatment by radium. – London, 1952. – Vol. 4. – P.246-289.

74. Canales B.K., Lukasewycz S.J., Manivel J.C., Pryor J.L. Postradiotherapy intratesticular leiomyosarcoma // Urology. – 2005. – Vol. 66. №3. – P.657.

75. Capos N.J., Cahill W.J. Resection of retroperitoneal malignant neurilemmoma with inferior vena cava and abdominal aorta // Q. Bull Northwest Univ. Med. Sch. – 1961. – Vol. 35. №4. – P.300-304.

76. Clark J.A., Tepper J.E. Role of therapy in retroperitoneal sarcomas // Oncology Huntingt. – 1996. – Vol. 10. №12. – P.1867-1870.

77. Crawford E.S., DeBaKey M.E. Wide excision including involved aorta and vena cava and replacement with aortic homograft for retroperitoneal malignant tumors. Report of two cases // Cancer. – 1956. – Vol. 9. №5. – P.1085-1091.

78. Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk // Ann Surg. – 2006. – Vol. 244. №3. – P.381-391.

79. Dorc R., La-Tianza A., Storti L., et al. Primitive mucinous cysadenocarcinoma of the retroperitoneum // Clin. Imaging. – 1996. – Vol. 20. №2. – P.129-132.

80. Dryjski M.L., Litwinski R.A., Karakousis C.P. Internal packing in the control of hemorrhage from large retroperitoneal veins // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 189. №2. – P.208-210.

81. Engelken J.D., Ros P.R. Retroperitoneal MR imaging // Clin. N. Amer. – 1997. – Vol. 5. №1. – P.165-178.

82. Erzen D., Sencar M., Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana // J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 91. №1. – P.1-9.

83. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23. Suppl. 7. – vii92-99.

84. Farbman A. Retroperitoneal fatty tumors // Arch. Surg. – 1950. – Vol. 60. №3. – P.343-362.

85. Ferrario T., Karakousis C.P. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. №3. – P.248-251.

86. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. – Lyon: IARC Press, 2002.

87. Francis I.R., Cohan R.H., Varma D.G., Sondak V.K. Retroperitoneal sarcomas // Cancer Imaging. – 2005. – Vol. 5. №1. – P.89-94.

88. Frank R. Primary retroperitoneal tumors. Report of 3 cases and 107 cases from literature // Surgery. – 1938. – Vol. 4. – P.562-568.

89. Garcia I.G., Patron R.R., Someso S.C. Benign retroperitoneal schwannoma. Incidental diagnostic in patient with hematuria of the percussionist // Actas Urol. Esp. – 2005. – Vol. 29. №5. – P.511-515.

90. Goldberg W.M., Johnson A.C. Malignant Pheochromocytoma: Report of Two Cases. Canadian Medical Association Journal. – 1963. – Vol. 89. №9. – P.410-413.

91. Handfield-Jones R.M. Retroperitoneal cysts, their pathology, diagnosis and treatment // Brit. Jour. of Surg. – 1924. – Vol. 12. – P.119-134.

92. Hartman D.S., Hayes W.S., Choyke P.L., Tibbetts G.P. From the archives of the AFIP. Leiomyosarcoma of the retroperitoneum and inferior vena cava: radiologic pathologic correlation // Radiographics. – 1992. – Vol. 12. №6. – P.1203-1220.

93. Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Enjoji M. Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: a clinicopathologic analysis of 44 cases // J. Surg. Oncol. – 1985. – Vol. 28. №3. – P.177-186.

94. Hiller W.E., Jahne J., Tusch G., Meyer N.J. Ergebnisse der operativen therapie primärer und rezidivierender retroperitonealer liposarkome // Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. – 1996. – Bd. 113. – S.234-236.

95. Hughes T.M., Spillane A.J. Imaging of soft tissue tumours // Br. J. Surg. – 2000. – Vol. 87. №3. – P.259-260.

96. Huguest C., Ferri M., Gavelli A. Resection of suprarenal inferior vena cava. The role of prosthetic replacement // Arch. Surg. – 1995. – Vol. 130. №7. – P.793-797.

97. Imaizumi T., Hanyu F., Harada N., et al. Extended radical

Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedure and results // *Dig. Surg.* – 1998. – Vol. 15. – P.299-307.

98. *Jenkins M.P., Alvaranga J.C., Thomas J.M.* The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 32. №4. – P.622-626.

99. *Junginger T.* Surgery of extensive retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1998. – Vol. 115. – P.388-392.

100. *Karakousis C.P., Gerstenbluth R., Kontzoglou K., Driscoll D.L.* Retroperitoneal sarcomas and their management // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. №10. – P.1104-1109.

101. *Karakousis C.P., Kontzoglou K., Driscoll D.L.* Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 21. №6. – P.617-622.

102. *Karakousis C.P., Velez A.F., Gerstenbluth R., Driscoll D.L.* Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 3. №2. – P.150-158.

103. *Karp W., Hafstrom L.O., Jonsson P.E.* Retroperitoneal sarcoma: ultrasonographic and angiographic evaluation // *Brit. J. Radiol.* – 1980. – Vol. 53. – P.630.

104. *Kayikioglu F., Haberal A., Caglar G., et al.* Analysis of retroperitoneal tumors operated on in a gynecology clinic // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2005. – Vol. 31. №4. – P.323-328.

105. *Kim T., Murakami T., Oi H., et al.* CT and MR imaging of abdominal liposarcoma // *Amer. J. Roentgenol.* – 1996. – Vol. 166. №4. – P.829-833.

106. *Kinsella T.J., Sindlar V.F., Lack E., et al.* Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft-tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. №1. – P.18-25.

107. *Kitajima K., Kono A., Konishi J., et al.* ¹⁸F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay // *Jpn. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 31. №5. – P.301-309.

108. *Kojima M., Okuno Y., Yokoyama A.* Case of bilateral retroperitoneal ganglioneuroma and renal artery abnormality with spasmodic hypertension, excessive catecholamine secretion after the removal of the tumor near right adrenal gland // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 1996. – Vol. 85. №6. – P.922-924.

109. *Krid M., Elleuch A., Gouchem M., et al.* Schwannome retroperitoneal. Demarche diagnostique et therapeutique // *Acta Drol. Bclg.* – 1997. – Vol. 65. №1. – P.69-72.

110. *Landa J., Schwartz L.H.* Contemporary imaging in sarcoma // *Oncologist.* – 2009. – Vol. 14. №10. – P.1021-1038.

111. *Liles J.S., Tzeng C.W.D., Short J.J., et al.* Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma // *Curr. Probl. Surg.* – 2009. – Vol. 46. №6. – P.445-503.

112. *Lobstein J.* *Traité d'Anatomie Pathologique.* – Paris: FG Levrault, 1829.

113. *Malebra M., Doglietto G.B., Pacelli F., et al.* Primary retroperitoneal soft tissue sarcomas: results of aggressive surgical treatment // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23. №7. – P.670-675.

114. *Mazza A., Delia Rocca F., Mormino P., Pessina A.C.* Ipertensione secondaria a paragangliomi maligni multipli // *G. Ital. Cardiol.* – 1996. – Vol. 26. №8. – P.891-897.

115. *McGrath P.C.* Retroperitoneal sarcomas // *Semin. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 10. №5. – P.364-368.

116. *Mendenhall W.M., Zlotecki R.A., Hochwald S.N., et al.* Retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. №4. – P.669-675.

117. *Morgagni J.* *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis, Libri quinque.* – Venetia: Remondinius, 1761.

118. *Nakao A., Harada A., Nonami T., Kanekigi H.* Regional vascular resection using catheter bypass procedure for pancreatic cancer // *Hepatogastroenterol.* – 1995. – Vol. 42. – P.734-739.

119. *Newman H.R., Pinck B.D.* Primary retroperitoneal tumors (A summation of 33 cases) // *Arch. Surg.* – 1950. – Vol. 60. №5. – P.879-896.

120. *Pack G.T., Tabah E.J.* Primary retroperitoneals tumors //

Surg., Gunec., Obst. – 1954. – Vol. 99. №3. – P.209-231.

121. *Pack G.T., Ariel I.M.* Tumors of the soft somatic tissues. – New-York, 1958. – 128 p.

122. *Palumbo L.T., Gross K.R., Smith A.N., Baronas A.A.* Primary teratomas of the lateralretroperitoneal spaces // *Surgery.* – 1949. – Vol. 26. №1. – P.149-159.

123. *Paner G.P., Gasilionis V., Hammadeh R.* A retroperitoneal mass in an elderly woman. Pleomorphic rhabdomyosarcoma, classic variant, with reactive osteoclast-like giant cells // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 129. №5. – P.703-705.

124. *Pollok R., Brennan M., Lorens W.* Tissue sarcomas // *Radiation Oncol.* – 1997. – Vol. 11. – P.111.

125. *Rossi C.R., Nitti D., Foletto M., et al.* Management of primary sarcomas of the retroperitoneum // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 19. №4. – P.355-360.

126. *Rossi M., Caudiani P., Lienore R., et al.* Tumori retroperitonealie la syndrome cavale // *Acta Shir. Ital.* – 1989. – Vol. 45. №3. – P.627-630.

127. *Sessions R.T., Scott H.W.* Retroperitoneal non-chromaffin paraganglioma // *Am. J. Surg.* – 1960. – Vol. 99. №1. – P.70-76.

128. *Sindlar W.F., Kinsella T., Chen P.W., et al.* Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective randomized // *Arch.* – 1993. – Vol. 128. №4. – P.402-410.

129. *Song S., Wang P., Liang F.* Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases // *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih.* – 1995. – Vol. 33. №6. – P.342-344.

130. *Stout A.P.* Malignant tumor of the soft tissues. Atlas of tumor pathology. – Washington, 1953. – P.69-127.

131. *Thomas J.M.* Retroperitoneal sarcoma // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94. №9. – P.1057-1058.

132. *Ungeheuer E.* Indicationen zur aortographie // *Med. Klein.* – 1957. – Bd. 52. №16. – S.645-653.

133. *Van Doorn R.C., Gallee M.P., Hart A.A., et al.* Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. №3. – P.637-642.

134. *Van Rooij W.J.J., Martens E., Verbeeten B., Dijkstr J.* CT and MR imaging of leiomyosarcoma of the inferior vena cava // *J. Comput. Ass. Tomography.* – 1988. – Vol. 12. №3. – P.415-419.

135. *Vasile I., Vilcea D., Nemes R., et al.* Primary retroperitoneal tumors-diagnostic and therapeutic difficulties // *Chirurgia (Bucur).* – 2005. – Vol. 100. №1. – P.27-33.

136. *Wagner M., Vanderlee M.G., Freeman J., Black M.E.* Transperineal resection of a retroperitoneal liposarcoma presenting as a perineal mass // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. №5. – P.1256-1258.

137. *Wang T.Y., Lo S.S., Su C.H., et al.* Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei.* – 1996. – Vol. 58. №3. – P.177-182.

138. *Wang Y.N., Zhu W.Q., Shen Z.Z., et al.* Treatment of locally recurrent soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: report of 30 cases // *J. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 56. №4. – P.213-216.

139. *Whinney D., Nicholson S., Ridley P.* Surgical presentation of Ehlers-Danlos syndrome type IV. A case report // *J. Cardiovasc. Surg. Torino.* – 1994. – Vol. 35. №6. – P.559-560.

140. *Wirbatz W., Ohmstede B.E., Gummel H., Matthes T.* Diagnostik, therapie und prognose der retroperitoneal tumoren // *Langenbecks Arch. Klein. Chir.* – 1963. – Bd. 302. №6. – S.827-856.

141. *Zaima M., Nagamatsu K., Mitsuyoshi A., et al.* New strategy for management of retroperitoneal tumors with vena caval thrombi // *Urology.* – 1997. – Vol. 49. №6. – P.948-950.

142. *Zlotecki R.A., Katz T.S., Morris C.G., et al.* Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 28. №3. – P.310-316.

REFERENCES

1. *Anichkov N.N.* About neuroma malignant (neuroblastoma) sympathetic nervous system // *Noviy Khirurgicheskij Arkhiv.* – 1924. – №27. – P.335-342. (in Russian)

2. *Balas A.N., Oleynik N.N., Shabelyanski V.B.* Retroperitoneal cysts // *Klinicheskaya Khirurgia.* – 1985. – №5. – P.59-60. (in Russian)

3. *Bachiashvili A.K., Cherkes V.L.* Primary retroperitoneal tumors of the pelvis // *Khirurgia.* – 1989. – №5. – P.79-83. (in

Russian)

4. *Boeva M.P.* Error in the recognition and treatment of retroperitoneal tumors // *Vestnik khirurgii.* – 1960. – №4. – P.112-116. (in Russian)

5. *Winterhalter S.F.* Limits and possibilities of X-ray diagnostics of soft tissue tumors of the musculoskeletal system // *The prognosis of malignant tumors.* – Leningrad, 1967. – P.19-23. (in Russian)

6. *Vishnevsky A.A., Cracovsky N.I., Moroz V.Yu.* Reconstructive interventions on the great vessels in Oncology // Proceedings of the XII Plenum of all-Union society of surgeons. – Moscow, 1970. – P.185-187. (in Russian)
7. *Hagen-Thorn I.E.* To the question of retroperitoneal tumors // Proceedings of 6-th Congress of Russian surgeons. – Moscow, 1906-1907. – P.180-184. (in Russian)
8. *Ganichkin A.M., Granov A.M., Doviner D.G.* Angiohepatografia. – Leningrad: Medicine, 1972. – 207 p. (in Russian)
9. *Goreliko S.O.* Lipoma of the retroperitoneal // Noviy Khirurgicheskij Arkhiv. – 1923. – Vol. 3. №1. – P.61-71. (in Russian)
10. *Gorzow P.P.* Surgical treatment of primary retroperitoneal tumors: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 1993. – 23 p. (in Russian)
11. *Ghukasyan A.A.* To the clinic and the diagnosis of retroperitoneal tumors // Sovetskaya meditsina. – 1956. – №1. – P.42-45. (in Russian)
12. *Gurtovoy N.V.* Mesenchymal tumors of the retroperitoneal space: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1937. (in Russian)
13. *Daniel-Beck K.V., Shafir I.I.* Retroperitoneal tumors. – Moscow: Meditsina, 1976. – 190 p. (in Russian)
14. *Dovgaluk A.Z., Trunin M.A., Stolyarov V.I., et al.* Primary and recurrent tumors of the retroperitoneal space nonorganic origin // Vestnik khirurgii. – 1983. – Vol. 131. №4. – P.53-57. (in Russian)
15. *Dovgaluk, A.Z., Stolyarov V.I.* Repeated surgery for retroperitoneal tumors nonorganic origin // Vestnik khirurgii. – 1984. – Vol. 133. №11. – P.48-52. (in Russian)
16. *Zemskov V.S., Radzikhovskiy A.P., Bobrov O.E.* Repeated and combined operations in tumors of the retroperitoneal space // Vestnik khirurgii. – 1988. – №3. – P.61-68. (in Russian)
17. *Zotov S.P., Fokin, A.A.* Angiosurgery in oncology. – Chelyabinsk: Hieroglyph, 1999. – 118 p. (in Russian)
18. *Kadyrov F.A., Lanin A.N.* Radiologic diagnosis of benign soft tissue tumors // Klinicheskaya Khirurgia. – 1969. – №1. – P.16-19. (in Russian)
19. *Klimenkov A.A., Patyutko Yu.I., Bachiashvili A.I., Cherkes V.L.* Combined interventions in patients with primary retroperitoneal tumors // Khirurgia. – 1986. – №9. – P.84-88. (in Russian)
20. *Klimenkov A.A., Baronin A.A., Gubina G.I., et al.* The basic principles of treatment of primary retroperitoneal tumors // Vestnik RONC im. N.N. Blokhin RAMN. – 2001. – №3. – P.33-37. (in Russian)
21. *Knysh I.T., Kononenko N.G.* Surgical treatment of patients with primary tumors of the pelvis // Vestnik khirurgii. – 1981. – Vol. 127. №12. – P.72-78. (in Russian)
22. *Komarov A.S., Weinstein M.S.* To diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal tumors // Khirurgia. – 1968. – №1. – P.70-73. (in Russian)
23. *Komarov F.I., Vyazicky P.O., Seleznev K.K., et al.* Complex ray diagnosis of diseases of abdominal cavity organs and retroperitoneal space. – M.: Medicina, 1993. – 496 p. (in Russian)
24. *Cracovsky N.I., Moroz V.Yu., Sarkisov D.S.* Diagnosis and surgical treatment of malignant soft tissue tumors of the pelvis and hip // Khirurgia. – 1968. – №8. – P.139-147. (in Russian)
25. *Cracovsky N.I., Moroz V.Yu., Babajanyan S.S., et al.* Clinic, diagnostics and surgical treatment of primary retroperitoneal pelvic tumors // Khirurgia. – 1976. – №9. – P.153-154. (in Russian)
26. *Krohn N.M.* To casuistry retroperitoneal sarcoma // Khirurgia. – 1913. – №33. – P.192. (in Russian)
27. *Kuchinsky G.A., Marinbakh E.B.* To the question of resolution contrast study of the inferior vena cava in tumors of retroperitoneal space // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 1965. – №1. – P.33-38. (in Russian)
28. *Lanin A.N., Kadyrov F.A.* X-ray methods of research in tumors and tumor-like formations of soft tissues // Vestnik khirurgii. – 1968. – №7. – P.58-60. (in Russian)
29. *Loshicki M.A., Savich V.L.* Experience of diagnosis and surgical treatment of primary retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1988. – №8. – P.125-128. (in Russian)
30. *Mirzaev A.P.* Tumors of retroperitoneal space // Voprosi onkologii. – 1962. – Vol. 8. №11. – P.108-115. (in Russian)
31. *Moroz V.Yu., Djambulato R.D., Magomedov R.K.* On the use of plastic vascular surgery in oncology // Physiologicheskii problemi sovremennoi khirurgii. – Moscow, 1972. – P.68-70. (in Russian)
32. *Moroz V.Yu., Babajanyan S.S.* Resection and reconstruction of blood vessels in primary nonorganic pelvic tumors // Abstracts of the V symposium of clinical angiology. – Moscow, 1975. – P.126-127. (in Russian)
33. *Pavlov I.N.* The diagnosis of synovial sarcoma // Opuholi oporno-dvigatel'nogo apparata. – Moscow, 1968. – P.167-173. (in Russian)
34. *Petrov I.V., Sladkov Yu.B., Shaidurov E.D.* Surgery for retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1967. – Vol. 98. №3. – P.44-49. (in Russian)
35. *Petrov N.N.* A case of retroperitoneal cystic lymphangioma // Vrachebnaya gazeta. – 1905. – №48. – P.1317-1320. (in Russian)
36. *Petrov N.N.* Malignant tumors of the peritoneum, mesentery, retroperitoneum and omentum // Malignant tumors. – Moscow, 1934. – Vol. 2. – P.278-290. (in Russian)
37. *Rakov A.I.* The anatomical principle of zoning and footernote in the removal of malignant tumors // Problemi onkologii. – 1960. – №3. – P.5-13. (in Russian)
38. *Rasulov R.I.* Reconstructive of intervention on main vessels at damages and oncology diseases of bodies of a stomach: Thesis DSc (Medicine). – Tomsk, 2006. – 388 p. (in Russian)
39. *Ratner O.Ya.* Retroperitoneal tumors. – Kazan: Tatarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1957. – 128 p. (in Russian)
40. *Ratner Yu.A.* Urgent surgery of the chest and abdomen. – Kazan: Tatarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1970. – 268 p. (in Russian)
41. *Ratnikov V.M.* To radiology of soft tissue tumors // Questions of clinical surgery. – Moscow, 1967. – P.405-407. (in Russian)
42. *Rozanov, Yu.L., Shnirelman A.I.* Lower cavography in the diagnosis of extraorgan retroperitoneal tumors // Materiali nauchnih rabot po onkologii. – Moscow, 1966. – P.26-30. (in Russian)
43. *Sagatov S.S.* Primary extraorgan tumors and cysts of the retroperitoneal space: Author. dis...cand. med. sciences / M. med. in-t. – M., 1966. – 24 p. (in Russian)
44. *Sachipov S.S.* Long-term results of surgical treatment of patients with primary retroperitoneal tumors: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1993. – 25 p. (in Russian)
45. *Senenko A.N., Tyurin E.I.* Differential diagnosis of retroperitoneal and intraperitoneal tumors // Klinicheskaya medicina. – 1965. – №12. – P.104-106. (in Russian)
46. *Stolyarov V.I., Gorzow P.P.* Combined operation for the nonorganic retroperitoneal tumors // Voprosi onkologii. – 1996. – Vol. 42. №1. – P.103-105. (in Russian)
47. *Trapeznikov N.N., Klimenkov A.A., Karapetyan R.M.* General principles of diagnosis of malignant tumors of soft tissue // Vestnik AMN SSSR. – 1972. – Vol. 27. №10. – P.62-68. (in Russian)
48. *Fedorov V.D., Cvirun V.V.* Surgical treatment of patients with primary retroperitoneal tumors // Aktualnii voprosi khirurgii: Cbornik nauchnih trudov k 50 letiyu Instituta im. A.V. Vishnevskogo PAMN. – Moscow, 1995. – P.207-214. (in Russian)
49. *Fedorov V.D., Cvirun, V.V. Guzeev, E.B., Buriev I.M.* New possibilities of spiral computer tomography – visual surgery // Medicinskaya vizualizatsiya. – 2000. – №2. – P.15-18. (in Russian)
50. *Fedotov V.V., Spirev V.V.* Giant retroperitoneal soft fibroma // Khirurgiya. – 1993. – №9. – P.69-70. (in Russian)
51. *Fillipov N.N., Kuznetsov M.M.* To diagnosis, pathology and treatment of retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1890. – №4. – P.67-90. (in Russian)
52. *Khazov P.D.* The value of x-ray examination in the differential diagnosis of tumors of the soft tissues // Sovetskaya medicina. – 1967. – №5. – P.107-112. (in Russian)
53. *Cvirun V.V.* Nonorganic retroperitoneal masses (diagnosis and treatment): Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 2000. – 288 p. (in Russian)
54. *Curcan A.M., Stolyarov V.I., Kolosov A.E.* Primary and recurrent tumors nonorganic retroperitoneal space and small pelvis. – Kishinev: Shtinca, 1992. – 150 p. (in Russian)
55. *Cherkes V.L.* Surgical treatment of non-organ retroperitoneal tumors // Vestnik khirurgii. – 1968. – №5. – P.55-60. (in Russian)
56. *Cherkes V.L., Kovalevsky E.O., Soloviev Yu.N.* Extraorgan retroperitoneal tumors. – Moscow: Meditsina, 1976. – 168 p. (in Russian)
57. *Cherny V.V.* Results of surgical and combined treatment of retroperitoneal recurrence non-organ tumors // Klinicheskaya

- khirurgiya. – 1996. – Vol. 6. №4. – P.41-43. (in Russian)
58. *Shalimov A.A., Druk N.F., Tupikin V.G., Kalita N.I.* Alloprotezirovaniye the renal veins and inferior vena when resections in patients with retroperitoneal tumors // *Klinicheskaya khirurgiya* – 1984. – №5. – P.34-36. (in Russian)
59. *Shalimov S.A., Krestnikova V.I., Saenko V.F., et al.* Diagnosis and surgical treatment of primary retroperitoneal tumors // *Klinicheskaya khirurgiya*. – 1979. – №5. – P.28-31. (in Russian)
60. *Shamov V.N.* About the importance of physical methods of surgery for malignant tumors: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 1911. (in Russian)
61. *Shamov V.N.* To the clinic of primary tumors of the adrenal gland // *Sovetskaya khirurgiya*. – 1930. – Vol. 5. №1. – P.3-25. (in Russian)
62. *Shanin A.P.* Retroperitoneal tumors. – Leningrad: Medgiz, 1962. – 176 p. (in Russian)
63. *Stein F.M.* To the X-ray diagnostics of soft tissue tumors: Thesis PhD. – Rostov-on-Don, 1966. (in Russian)
64. *Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik Th.M., et al.* Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P.1642-1646.
65. *Armstrong J.R., Cohn I.* Primary malignant retroperitoneal tumors // *Am. J. Surg.* – 1965. – Vol. 110. №6. – P.937-943.
66. *Banky B., Banyasz Z., Mayer A.* Giant retroperitoneal liposarcoma-case report // *Magy. Seb.* – 2005. – Vol. 58. №3. – P.190-193.
67. *Belcastro S., Susa A., Pavanelli L., et al.* La chirurgia ricostruttiva della vena cava // *Minerva chir.* – 1987. – Vol. 42. №19. – P.1553-1557.
68. *Birkenstock W.E., Lipper S.* Leiomyosarcome of the right common iliac artery: a case report // *Brit. J. Surg.* – 1976. – Vol. 63. №1. – P.81-82.
69. *Bohlman A.* Uber solide bindegewebsgeschulste in kleinen becken und ihre operative entfernung in blutleere // *Zbl. Chir.* – 1965. – Bd. 90. №5. – S.1016-1019.
70. *Bonvalot S.* Retroperitoneal sarcomas: 1. Natural sciences and preoperative estimation // *J. Chir. (Paris)*. – 1999. – Vol. 23. – P.328-331.
71. *Bonvalot S., Cavalcanti A., Le Pechoux C., et al.* Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 31. №8. – P.917-923.
72. *Brennan M.F.* Management of Soft Tissue Sarcoma. – New York: Springer, 2013. – 380 p.
73. *Cade S.* Sarcoma of soft tissue // *Malignant gisease and its treatment by radium*. – London, 1952. – Vol. 4. – P.246-289.
74. *Canales B.K., Lukasewycz S.J., Manivel J.C., Pryor J.L.* Postradiotherapy intratesticular leiomyosarcoma // *Urology*. – 2005. – Vol. 66. №3. – P.657.
75. *Capos N.J., Cahill W.J.* Resection of retroperitoneal malignant neurilemmoma with inferior vena cava and abdominal aorta // *Q. Bull Northwest Univ. Med. Sch.* – 1961. – Vol. 35. №4. – P.300-304.
76. *Clark J.A., Tepper J.E.* Role of therapy in retroperitoneal sarcomas // *Oncology Huntingt.* – 1996. – Vol. 10. №12. – P.1867-1870.
77. *Crawford E.S., DeBakey M.E.* Wide excision including involved aorta and vena cava and replacement with aortic homograft for retroperitoneal malignant tumors. Report of two cases // *Cancer*. – 1956. – Vol. 9. №5. – P.1085-1091.
78. *Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., et al.* Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk // *Ann Surg.* – 2006. – Vol. 244. №3. – P.381-391.
79. *Dorc R., La-Tianza A., Storti L., et al.* Primitive mucinous cysadenocarcinoma of the retroperitoneum // *Clin. Imaging*. – 1996. – Vol. 20. №2. – P.129-132.
80. *Dryjski M.L., Litwinski R.A., Karakousis C.P.* Internal packing in the control of hemorrhage from large retroperitoneal veins // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 189. №2. – P.208-210.
81. *Engelken J.D., Ros P.R.* Retroperitoneal MR imaging // *Clin. N. Amer.* – 1997. – Vol. 5. №1. – P.165-178.
82. *Erzen D., Sencar M., Novak J.* Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 91. №1. – P.1-9.
83. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. Suppl. 7. – vii92-99.
84. *Farbman A.* Retroperitoneal fatty tumors // *Arch. Surg.* – 1950. – Vol. 60. №3. – P.343-362.
85. *Ferrario T., Karakousis C.P.* Retroperitoneal sarcomas: grade and survival // *Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 138. №3. – P.248-251.
86. *Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., et al.* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. – Lyon: IARC Press, 2002.
87. *Francis I.R., Cohan R.H., Varma D.G., Sondak V.K.* Retroperitoneal sarcomas // *Cancer Imaging*. – 2005. – Vol. 5. №1. – P.89-94.
88. *Frank R.* Primary retroperitoneal tumors. Report of 3 cases and 107 cases from literature // *Surgery*. – 1938. – Vol. 4. – P.562-568.
89. *Garcia I.G., Patron R.R., Someso S.C.* Benign retroperitoneal schwannoma. Incidental diagnostic in patient with hematuria of the percussionist // *Actas Urol. Esp.* – 2005. – Vol. 29. №5. – P.511-515.
90. *Goldberg W.M., Johnson A.C.* Malignant Pheochromocytoma: Report of Two Cases. Canadian Medical Association Journal. – 1963. – Vol. 89. №9. – P.410-413.
91. *Handfield-Jones R.M.* Retroperitoneal cysts, their pathology, diagnosis and treatment // *Brit. Jour. of Surg.* – 1924. – Vol. 12. – P.119-134.
92. *Hartman D.S., Hayes W.S., Choyke P.L., Tibbetts G.P.* From the archives of the AFIP. Leiomyosarcoma of the retroperitoneum and inferior vena cava: radiologic pathologic correlation // *Radiographics*. – 1992. – Vol. 12. №6. – P.1203-1220.
93. *Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Enjoji M.* Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: a clinicopathologic analysis of 44 cases // *J. Surg. Oncol.* – 1985. – Vol. 28. №3. – P.177-186.
94. *Hiller W.F., Jahne J., Tusch G., Meyer N.J.* Ergebnisse der operativen therapie primarer und rezidivierender retroperitonealer liposarkome // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1996. – Bd. 113. – S.234-236.
95. *Hughes T.M., Spillane A.J.* Imaging of soft tissue tumours // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87. №3. – P.259-260.
96. *Huguest C., Ferri M., Gavelli A.* Resection of suprarenal inferior vena cava. The role of prosthetic replacement // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. №7. – P.793-797.
97. *Imaizumi T., Hanyu F., Harada N., et al.* Extended radical Whipple resection for cancer of the pancreatic head: operative procedure and results // *Dig. Surg.* – 1998. – Vol. 15. – P.299-307.
98. *Jenkins M.P., Alvaranga J.C., Thomas J.M.* The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas // *Eur. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 32. №4. – P.622-626.
99. *Junginger T.* Surgery of extensive retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* – 1998. – Vol. 115. – P.388-392.
100. *Karakousis C.P., Gerstenbluth R., Kontzoglou K., Driscoll D.L.* Retroperitoneal sarcomas and their management // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. №10. – P.1104-1109.
101. *Karakousis C.P., Kontzoglou K., Driscoll D.L.* Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 21. №6. – P.617-622.
102. *Karakousis C.P., Velez A.F., Gerstenbluth R., Driscoll D.L.* Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 3. №2. – P.150-158.
103. *Karp W., Hafstrom L.O., Jonsson P.E.* Retroperitoneal sarcoma: ultrasonographic and angiographic evaluation // *Brit. J. Radiol.* – 1980. – Vol. 53. – P.630.
104. *Kayikcioglu F., Haberal A., Caglar G., et al.* Analysis of retroperitoneal tumors operated on in a gynecology clinic // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2005. – Vol. 31. №4. – P.323-328.
105. *Kim T., Murakami T., Oi H., et al.* CT and MR imaging of abdominal liposarcoma // *Amer. J. Roentgenol.* – 1996. – Vol. 166. №4. – P.829-833.
106. *Kinsella T.J., Sindcler V.F., Lack E., et al.* Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft-tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. №1. – P.18-25.
107. *Kitajima K., Kono A., Konishi J., et al.* ¹⁸F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay // *Jpn. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 31. №5. – P.301-309.
108. *Kojima M., Okuno Y., Yokoyama A.* Case of bilateral retroperitoneal ganglioneuroma and renal artery abnormality with spasmodic hypertension, excessive catecholamine secretion after the removal of the tumor near right adrenal gland // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. – 1996. – Vol. 85. №6. – P.922-924.

109. Krid M., Elleuch A., Gouchem M., et al. Schwannome retroperitoneal. Demarche diagnostique et therapeutique // Acta Drol. Belg. – 1997. – Vol. 65. №1. – P.69-72.
110. Landa J., Schwartz L.H. Contemporary imaging in sarcoma // Oncologist. – 2009. – Vol. 14. №10. – P.1021-1038.
111. Liles J.S., Tzeng C.W.D., Short J.J., et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma // Curr. Probl. Surg. – 2009. – Vol. 46. №6. – P.445-503.
112. Lobstein J. Traité d'Anatomie Pathologique. – Paris: FG Levrault, 1829.
113. Malebra M., Doglietto G.B., Pacelli F., et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcomas: results of aggressive surgical treatment // World J. Surg. – 1999. – Vol. 23. №7. – P.670-675.
114. Mazza A., Delia Rocca F., Mormino P., Pessina A.C. Ipertensione secondaria a paragangliomi maligni multipli // G. Ital. Cardiol. – 1996. – Vol. 26. №8. – P.891-897.
115. McGrath P.C. Retroperitoneal sarcomas // Semin. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 10. №5. – P.364-368.
116. Mendenhall W.M., Zlotecki R.A., Hochwald S.N., et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma // Cancer. – 2005. – Vol. 104. №4. – P.669-675.
117. Morgagni J. De sedibus, et causis morborum per anatomien indagatis, Libri quinque. – Venetia: Remondinius, 1761.
118. Nakao A., Harada A., Nonami T., Kanekigi H. Regional vascular resection using catheter bypass procedure for pancreatic cancer // Hepatogastroenterol. – 1995. – Vol. 42. – P.734-739.
119. Newman H.R., Pinck B.D. Primary retroperitoneal tumors (A summation of 33 cases) // Arch. Surg. – 1950. – Vol. 60. №5. – P.879-896.
120. Pack G.T., Tabah E.J. Primary retroperitoneal tumors // Surg., Gynec., Obst. – 1954. – Vol. 99. №3. – P.209-231.
121. Pack G.T., Ariel I.M. Tumors of the soft somatic tissues. – New-York, 1958. – 128 p.
122. Palumbo L.T., Gross K.R., Smith A.N., Baronas A.A. Primary teratomas of the lateralretroperitoneal spaces // Surgery. – 1949. – Vol. 26. №1. – P.149-159.
123. Paner G.P., Gasilionis V., Hammadeh R. A retroperitoneal mass in an elderly woman. Pleomorphic rhabdomyosarcoma, classic variant, with reactive osteoclast-like giant cells // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2005. – Vol. 129. №5. – P.703-705.
124. Pollok R., Brennan M., Lorens W. Tissue sarcomas // Radiation Oncol. – 1997. – Vol. 11. – P.111.
125. Rossi C.R., Nitti D., Foletto M., et al. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum // Eur. J. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 19. №4. – P.355-360.
126. Rossi M., Caudiani P., Lienore R., et al. Tumori retroperitoneali e la syndrome cavale // Acta Shir. Ital. – 1989. – Vol. 45. №3. – P.627-630.
127. Sessions R.T., Scott H.W. Retroperitoneal non-chromaffin paraganglioma // Am. J. Surg. – 1960. – Vol. 99. №1. – P.70-76.
128. Sindelar W.F., Kinsella T., Chen P.W., et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective randomized // Arch. – 1993. – Vol. 128. №4. – P.402-410.
129. Song S., Wang P., Liang F. Operative management of retroperitoneal tumors involving major blood vessels: a report of 20 cases // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. – 1995. – Vol. 33. №6. – P.342-344.
130. Stout A.P. Malignant tumor of the soft tissues. Atlas of tumor pathology. – Washington, 1953. – P.69-127.
131. Thomas J.M. Retroperitoneal sarcoma // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94. №9. – P.1057-1058.
132. Ungeheuer E. Indicationen zur aortographie // Med. Klein. – 1957. – Bd. 52. №16. – S.645-653.
133. Van Doorn R.C., Gallee M.P., Hart A.A., et al. Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control // Cancer. – 1994. – Vol. 73. №3. – P.637-642.
134. Van Rooij W.J.J., Martens F., Verbeeten B., Dijkstr J. CT and MR imaging of leiomyosarcoma of the inferior vena cava // J. Comput. Ass. Tomography. – 1988. – Vol. 12. №3. – P.415-419.
135. Vasile I., Vilcea D., Nemes R., et al. Primary retroperitoneal tumors-diagnostic and therapeutic difficulties // Chirurgia (Bucur). – 2005. – Vol. 100. №1. – P.27-33.
136. Wagner M., Vanderlee M.G., Freeman J., Black M.E. Transperineal resection of a retroperitoneal liposarcoma presenting as a perineal mass // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105. №5. – P.1256-1258.
137. Wang T.Y., Lo S.S., Su C.H., et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei. – 1996. – Vol. 58. №3. – P.177-182.
138. Wang Y.N., Zhu W.Q., Shen Z.Z., et al. Treatment of locally recurrent soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: report of 30 cases // J. Surg. Oncol. – 1994. – Vol. 56. №4. – P.213-216.
139. Whinney D., Nicholson S., Ridley P. Surgical presentation of Ehlers-Danlos syndrome type IV. A case report // J. Cardiovasc. Surg. Torino. – 1994. – Vol. 35. №6. – P.559-560.
140. Wirbatz W., Ohmstede B.E., Gummel H., Matthes T. Diagnostic, therapie und prognose der retroperitoneal tumoren // Langenbecks Arch. Klein. Chir. – 1963. – Bd. 302. №6. – S.827-856.
141. Zaima M., Nagamatsu K., Mitsuyoshi A., et al. New strategy for management of retroperitoneal tumors with vena caval thrombi // Urology. – 1997. – Vol. 49. №6. – P.948-950.
142. Zlotecki R.A., Katz T.S., Morris C.G., et al. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience // Am. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 28. №3. – P.310-316.

Информация об авторах:

Расулов Родион Исмагилович – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии ИГМАПО, заместитель главного врача ИООД, 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: gava2010@yandex.ru; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, главный врач ИООД; Муратов Андрей Анатольевич – аспирант кафедры онкологии; Сонголов Геннадий Игнатьевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; Мозгунов Дмитрий Викторович – заместитель главного врача ИООД.

Information About the Authors:

Rasulov Rodion Ismagilovich – MD, PhD, DSc, professor of Faculty of oncology of Irkutsk state medical academy of continuing education, Head of surgical department of Irkutsk Regional Oncological Hospital, St. Frunze, 32, Irkutsk, Russia, 664035, e-mail: gava2010@yandex.ru; Dvornichenko Viktoriya Vladimirovna – MD, PhD, DSc, Head of Department of oncology, Chief doctor of Irkutsk Regional Oncological Hospital; Muratov Andrey Anatolevich – postgraduate student of Faculty of oncology; Songolov Gennadi Ignatovich – MD, PhD, Chief of Department of topographical anatomy and operative surgery of Irkutsk State Medical University; Mozgunov Dmitriy Viktorovich – assistant of Main Chief of Irkutsk Regional Oncological Hospital.

НАТАЛЬНЫЕ ТРАВМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА

Михаил Валерьевич Бархатов, Михаил Владимирович Родиков,
Наталья Викторовна Исаева, Галина Юрьевна Алексевиц

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, зав. – д.м.н., проф. С.В. Прокопенко)

Резюме. Натальные травмы шейного отдела спинного мозга на сегодняшний день являются одной из частых диагностируемых неврологами Красноярского края патологий у детей первых лет жизни. Однако, литературные данные говорят об обратном – это редкая патология, встречающаяся у доношенных детей, рожденных естественным путем, но имеющих факторы риска для травматизации спинного мозга. В статье приведен литературный обзор по тематике натальных травм спинного мозга, рассмотрены основные критерии постановки диагноза.

Ключевые слова: спинной мозг, натальная травма, родовая травма шеи.

SPINAL CORD INJURIES OF NECKS DURING BIRTH

M. V. Barkhatov, M. V. Rodikov, N. V. Isaeva, G. Y. Alekseevich

(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

Summary. Spinal cord injuries of necks during birth at present are one of frequently diagnosed pathologies in children of the first years of life, diagnosed by neurologists of Krasnoyarsk region. However, the literary data shows opposite view – it is a rare pathology, diagnosed in children, who were born by a natural way, but having risk factors for trauma of spinal cord. In the article the literary review of spinal cord injuries during birth is given, the basic criteria of making diagnosis are considered.

Key words: spinal cord, injuries during birth, injuries of necks during birth.

В условиях современного здравоохранения очень важно своевременно и точно установить неврологический диагноз у новорожденного ребенка для назначения соответствующей эффективной терапии и предотвращения неблагоприятного исхода. Однако, проблема гипердиагностики в педиатрической неврологии существует, и зачастую назначаемая терапия, в том числе и дорогостоящими препаратами, не имеет под собой основы, так как диагноз не соответствует установленному ранее, и ребенок имеет некоторое функциональное нарушение, а не патологию нервной системы. Согласно данным статистики, родовые травмы встречаются приблизительно у 1 из 80 000 новорожденных [24] и составляют около 1% среди всех перинатальных повреждений [1,2]. Родовая травма может сочетаться с другой перинатальной патологией, в том числе и с перинатальными гипоксически-ишемическими энцефалопатиями, ухудшая их прогноз, однако это сочетание достаточно редкое. По наблюдению L. Nielsen и соавт. (2012), эта комбинированная патология встречалась у 4 из 4165 детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией [25]. Первые упоминания о родовой травме спинного мозга относятся к XIX веку [6,22]. Первое же полное описание патологии дал в 1869 году М. Parrot. Он описал доношенного новорожденного, 3-х суток жизни. Ребенок рождался в затяжных родах, а при тракции за голову был слышен «хруст» и акушерами была предположена травма черепа. В дальнейшем травма черепа подтверждена не была. В течение первых 3-х суток ребенок был гипотоничным (диффузная гипотония, низкие рефлексы), «вялым». Дыхание было поверхностным. На 4-е сутки ребенок умер, а на вскрытии был обнаружен разрыв спинного мозга, твердой мозговой оболочки на уровне С6-С7. Автор сделал вывод, что причиной родовой травмы в этом случае послужил разрыв твердой мозговой оболочки спинного мозга вследствие тракции за голову [28].

Несколько позднее, в 1874 году, J. Duncan провел анализ нескольких аналогичных случаев родовых травм у новорожденных. Он описал общие черты течения заболевания: 1) чаще возникает у доношенных (вес 90-100 фунтов (4-4,5 кг)); 2) тракция за голову в течение 1 минуты. Во время извлечения слышен хруст и новорожденный «вытягивается» на несколько дюймов (1 дюйм=2,54 см); 3) дальнейшее приложение усилия заканчивается декапитацией на уровне 4-5 шейных позвонков [18].

В XX веке B. Crothers [11-14], B. Crothers & M. Putnam [15], Ford [19] подчеркнули значимость ягодичного предлежания в развитии родовой травмы спинного мозга, а S. DeSouza & J. Davis (1974) описали предрасполагающий фактор для развития родовой травмы шейного отдела спинного мозга при ягодичном предлежании плода – это снижение мышечного тонуса эмбриона [16]. S. Schulman и соавт. (1971) также опубли-

ковали свои наблюдения по родовым травмам спинного мозга у детей и показали, что при головном предлежании травма встречается гораздо реже, чем при патологическом [31]. В 1973 году M. Norman & L. Wedderburn дали описание 2 своих наблюдений летального исхода родов при использовании пособия щипцами Килланда в затылочном предлежании плода. На вскрытии у этих детей были обнаружены дислокация С2 на С1, разрыв затылочного синхондроза и кровоизлияние в вещество спинного мозга. Оба младенца были рождены с нарушением дыхания и анестезией ниже уровня поражения [26]. Schulman и соавт. (1971) нашли в литературе описания 26 случаев родовых спинальных повреждений на уровне от С1 до Т10 при головном предлежании плода. У 10 детей из них повреждение спинного мозга было подтверждено вскрытием, а у 16 новорожденных – клинически. Только у 3 в выборке не применялись щипцы Килланда [31].

В своей статье «Щипцы Килланда: ассоциация с неонатальной заболеваемостью и смертностью» M. Chiswick & D. James (1979) показали, что смертность детей, у которых в качестве пособия использовались щипцы Килланда, очень высокая и составляет 34,9 на 1000 новорожденных. Также в этой группе оказались высокие показатели детей с нарушением дыхания (17,4%), натальной травмой головного и спинного мозга (15,1%) и нарушением поведения в будущем (23,3%) [10]. В 1992 году E. Rossitch & W. Oakes опубликовали эпидемиологические данные, в которых частота поврежденных головного и спинного мозга у детей составила 1 на 664 новорожденных, рожденных с применением щипцов Килланда; у 1 на 860 новорожденных, рожденных вакуум-экстрактором и у 1 на 907, родоразрешенных путем Кесарева сечения [30]. Роль гиперэкстензии головы при спинномозговой травме была признана только в 1968 г. [20]. В 1973 году F. Abrams и соавт. опубликовали литературный обзор, проведенный за период с 1910 по 1970 гг., где описали также 2 собственных наблюдения натальных травм спинного мозга у детей [3]. В этом обзоре были приведены описания 88 новорожденных детей, 77 из которых были рождены в тазовом предлежании, а 11 – в поперечном положении. 31 ребенок, рожденный путем Кесарева сечения, оказался без повреждений спинного мозга. Из 57 рожденных естественным путем у 12 (21%) новорожденных была диагностирована натальная спинальная травма. Вообще же, операция Кесарева сечение, имеющая в народе дурную репутацию, на самом деле нетравматична для ребенка и является мерой профилактики родовых повреждений нервной системы [9].

По статистике, родовая травма спинного мозга крайне редко сопровождается повреждением и переломами позвонков. Это связано с особенностями позвоночника новорожденного, необходимыми для

процесса рождения. Позвоночник новорожденного в норме нестабильный, растяжимый, упругий, а связки мышцы слабые. Поэтому даже при его растяжении на 5 см, повреждения позвоночного столба не возникает, но при растяжении спинного мозга всего лишь на 0,5 см – происходит разрыв спинного мозга и кровоизлияние [4,23,27]. Течение родовой травмы шейного отдела спинного мозга зависит напрямую от локализации повреждения, субстрата и массивности повреждения. Патологоанатомический субстрат при родовой травме спинного мозга может быть в виде кровоизлияния, контузии, разрыва, субдуральной и эпидуральной гематомы. Других вариантов повреждения спинного мозга за всю историю родовых травм спинного мозга не обнаружено [5,7,8,17,21,23,29,32,34,35]. В зависимости от тяжести выделяют катастрофическое, тяжелое и средней тяжести течение заболевания [1]. Для тяжелого и средней тяжести вариантов течения заболевания характерны в перинатальном периоде новорожденного рождение с низкой оценкой по Апгар (3 балла и ниже в течение 5 минут), парез или паралич диафрагмы, диффузная мышечная гипотония. Катастрофический вариант, который возникает при повреждении на уровне краниовертебрального перехода, приводит к быстрому летальному исходу. Клиническая картина заболевания в этом периоде выглядит следующим образом:

1. Нарушение дыхания. Без оказания своевременной респираторной поддержки течение заболевания может закончиться летальным исходом. При ранней трахеостомии выживаемость увеличивается на 83% [33].

2. Двигательные нарушения. При повреждении выше С3-С4 возникает быстрая летальность без эффективной респираторной поддержки. При выживании ребенка формируется типичная спастическая тетраплегия с обычными для этого синдрома проявлениями (спастичный мышечный тонус с присоединением контрактур, высокие сухожильные рефлексы, патологические синкинезии и др.). Двигательные нарушения при шейной спинальной травме сопровождаются нарушением всех видов чувствительности ниже уровня поражения и центральным типом недержания мочи.

Из дополнительных методик обследований, рентгенография позвоночника может быть назначена только при отсутствии более диагностически значимых методов (ядерный магнитный резонанс, компьютерная томография) при подозрении на нарушение целостности позвоночного столба. Методикой же скрининговой диагностики при подозрении на родовую травму спинного мозга может служить ультразвуковая диагностика [1].

Клиническая картина натальной травмы шейного отдела спинного мозга после периода новорожденности прекрасно отражена в действующей современной «Классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни» (2005) [2]. Отек и кровоизлияние в спинной мозг, возникшие в период рождения, организуются в пределах нескольких недель. После этого периода и окончания клиники спинального шока возможна адекватная оценка неврологической симптоматики и понесенных потерь. Важно оценить произвольные и рефлекторные движения (патологические синкинезии). В клинике заболевания будет длительное время сохраняться патологический симптом Бабинского (патологичный после 15 месяцев жизни, по данным некоторых авторов – после 3-х лет), а после начала самостоятельной ходьбы (если такой вариант может быть вообще возможен) – атаксия.

В зависимости от уровня поражения спинного мозга, клиническая картина заболевания в восстановительном периоде заболевания также будет весьма различной. Так, дети с «высоким» уровнем повреждения спинно-

го мозга (верхнейшей отдел) не переживают неонатальный период. Заболевание заканчивается летально. При повреждении выше шейного утолщения спинного мозга у ребенка формируется устойчивый спастический тетрапарез со всеми его характерными симптомами; при повреждении на уровне шейного утолщения – нижний спастический парапарез и вялый верхний парапарез (при этом фасциляции можно при осмотре не увидеть, что связано с особенностями подкожной клетчатки ребенка, изменения можно зафиксировать только при помощи электронейромиографии); ниже шейного утолщения спинного мозга – спастический парапарез. Контрактуры при спастических нарушениях возникают, как правило, в «крупных» суставах (тазобедренные и коленные). Вследствие нарушений функционирования мочевого пузыря при спинальных родовых травмах неизбежны инфекции мочевыделительной системы.

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный, хотя имеются отдельные случаи полного выздоровления детей. Случаи с хорошим восстановлением чаще связаны с субстратом повреждения и более низким уровнем дефекта. Так, F. Mills (2001) описал годовалого ребенка, перенесшего среднетяжелую спинальную натальную травму без кровоизлияния в спинной мозг (был обнаружен лишь контузионный очаг), который в течение первых 5-ти суток жизни находился в реанимационном отделении с тяжелой квадриплегией, а далее получил реабилитационные мероприятия. При осмотре в 6 месяцев возрасте пациент оказался без какого-либо неврологического дефицита [24].

Задержка психического развития у детей с натальными спинальными травмами в целом встречается не чаще, чем в популяции. Среди осложнений натальных спинальных травм неизбежны инфекции мочевыделительной системы, а при проведении ядерно-магнитного резонанса спинного мозга наиболее частой находкой становятся атрофии вещества спинного мозга и его полные отрывы [4].

Таким образом при диагностике натальных травм спинного мозга у детей, должны учитываться тяжесть состояния при рождении и сам факт травматизации. Ребенок после рождения будет нуждаться в респираторной поддержке. Диагноз натальной спинномозговой травмы устанавливается в родильном доме или отделении реанимации сразу же после рождения. Для диагностики натальных травм спинного мозга необходимо использовать только высокоинформативные радиологические исследования, такие как ядерно-магнитный резонанс и спиральную компьютерную томографию. Рентгенографическое исследование шейного отдела позвоночника при натальных травмах спинного мозга обладает наименьшей диагностической ценностью. Последствия натальной травмы спинного мозга заключаются в выраженных нарушениях движений, заболеваний мочевыделительной системы и нуждаются в длительном лечении и реабилитации мультидисциплинарной командой специалистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 28.06.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: Методические рекомендации / Минздрав России. – М., 2000. – 40 с.
2. Классификация перинатальных поражений нерв-

ной системы и их последствий у детей первого года жизни: Методические рекомендации. – М.: ФГОУ «ВУНМИЦ Росздрава», 2007. – 88 с.

3. *Abroms F., Bresnan M., Zuckerman J., et al.* Cervical cord injuries secondary to hyperextension of the head in breech presentations // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 41. – P.369.

4. *Barkovich J.* Pediatric Neuroimaging, 4th Edition. – Williams & Wilkins, 2005. – 918 p.

5. *Beevor C.* A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of haemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms // *Brain*. – 1902. – Vol. 25. – P.85.

6. *Billard C.* A Treatise on the Diseases of Infants, Founded on Recent Clinical Observations and Investigations in Pathological Anatomy, Made at the Hospice des Enfants-Trouvés: with a Dissertation on the Viability of the Child. Translated from the third French edition with an appendix by J. Stewart. – Adlard, New York. 1839. – 472 p.

7. *Byers R.* Transection of the spinal cord in the new-born. A case with autopsy and comparison with a normal cord at the same age // *Arch NeurPsych*. – 1932. – Vol. 27. №3. – P.585-592.

8. *Byers R.K.* Spinal cord injuries during birth. // *Dev Med Child Neurol*. – 1975. – №17. – P.103-110.

9. *Caird M., Reddy S., Ganley T., Drummond D.* Cervical spine fracture-dislocation birth injury: prevention, recognition, and implications for the orthopaedic surgeon // *J Pediatr Orthop*. – 2005. – Vol. 25. №4. – P.484-490.

10. *Chiswick M., James D.* Kielland's forceps: association with neonatal morbidity and mortality / *Br Med J*. – 1979. – Vol. 1 (6155). – P.7-9.

11. *Crothers B.* The effect of breech extraction upon the central nervous system of the fetus // *Medical Clinics of North America*. – 1922. – Vol. 5. – P.1287.

12. *Crothers B.* Injury of the spinal cord in breech extraction as an important cause of fetal death and paraplegia in childhood // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1923a. – Vol. 165. – P.94.

13. *Crothers B.* Changes of pressure inside the fetal craniovertebral cavity // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. – 1923b. – Vol. 37. – P.790.

14. *Crothers B.* Paralysis due to birth injury of the spinal cord. In *Practice of Pediatrics*, 4th ed. – Ed. by J. Brenneman and I. McQuarrie. Prior, Hagerstown, Maryland, 1959. – P.13.

15. *Crothers B., Putnam M.* Obstetrical injuries of the spinal cord // *Medicine*. – 1923. – Vol. 6 – P.41.

16. *DeSouza S., Davis J.* Spinal cord damage in a new-born infant // *Archives of Disease in Childhood*. – 1974. – Vol. 49. – P.70-74.

17. *Dickman C., ReKate H., Volker S., Zabramski J.* Pediatric spinal trauma:vertebrae column and spinal cord injuries in children // *PediatrNeurosci*. – 1989. – №15. – P.237-256.

18. *Duncan J.* Laboratory note: on the tensile strength of the

fresh adult foetus // *British Medical Journal*. – 1874. – Vol. 2. – P.763.

19. *Ford F.* Breech delivery in its possible relations to injury of the spinal cord, with special reference to infantile paraplegia // *Archives of Neurology and Psychiatry*. – 1925. – Vol. 14. – P.742.

20. *Hellstrom B., Sallmänder U.* Prevention of spinal cord injury in hyperextension of the fetal head // *Journal of the American Medical Association*. – 1968. – Vol. 204. – P.107-111.

21. *Jones E.* Birth trauma and the cervical spine // *Archives of Disease Childhood*. – 1970. – Vol. 45. – P.147-151.

22. *Kennedy E.* Observations on cerebral and spinal apoplexy, paralysis, and convulsions of new-born infants // *Dublin Journal of Medical Science*. – 1836. – Vol. 10. – P.419.

23. *Leventhal H.R.* Birth injuries of the spinal cord. // *J Pediatr*. – 1960. – Vol. 56. – P.447-453.

24. *Mills F., Dargaville P., Coleman L., et al.* Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging // *Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 138. №1. – P.105-108.

25. *Nielsen L., et al.* Antecedents of Neonatal Encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P.878-886.

26. *Norman M., Wedderburn L.* Fetal spinal cord injury with cephalic delivery // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 42. – P.355-360.

27. *Pang D., Wilberger J.* Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children // *J Neurosurg*. – 1982. – Vol. 57. №1 – P.114.

28. *Parrot M.* Note sur un cas de rupture de la moelle chez un nouveau-ne, par suite de manoeuvres pendant l'accouchement // *Bull Mem Soc Med Paris*. – 1869. – Vol. 6. – P.38-45.

29. *Penry J., Hoefnagel S., van der Noort, Brown D.* Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurons in the spinal cord // *Archives of Neurology*. – 1970. – Vol. 3. – P.500-505.

30. *Rossitch E., Oakes W.* Perinatal spinal cord injury: clinical radiographic and pathologic features // *Pediatr Neurosurg*. – 1992. – Vol. 18. – P.149-152.

31. *Shulman S., Madden J., Shanklin D., Esterly J.* Transection of the spinal cord: a rare obstetrical complication of cephalic delivery // *Archives of Disease in Childhood*. – 1971. – Vol. 46. – P.291-294.

32. *Spencer H.* On visceral haemorrhages in stillborn children. An analysis of 130 autopsies; being a contribution to the study of the causation of stillbirth // *Transactions of the Obstetrical Society of London*. – 1892. – Vol. 33. – P.203.

33. *Téruel C., Sínz de la Maza T., Rico P.* Pediatric acute spinal cord injury // *An Pediatr (Barc)*. – 2006. – Vol. 65. №2. – P.162-167.

34. *Towbin A.* Spinal cord and brain stem injury at birth // *Arch Pathol*. – 1964. – Vol. 77. – P.620-632.

35. *Yates P.* Birth trauma to the vertebral arteries // *Archives of Disease Childhood*. – 1959. – Vol. 34. – P.436-439.

REFERENCES

1. Classification of perinatal nervous system lesions in the newborn: Guidelines / Russian Ministry of Health. – Moscow, 2000. – 40 p. (in Russian)

2. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences for children of the first year of life: Guidelines. – Moscow: Federal State «VUNMTS Medical», 2007. – 88 p. (in Russian)

3. *Abroms F., Bresnan M., Zuckerman J., et al.* Cervical cord injuries secondary to hyperextension of the head in breech presentations // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 41. – P.369.

4. *Barkovich J.* Pediatric Neuroimaging, 4th Edition. – Williams & Wilkins, 2005. – 918 p.

5. *Beevor C.* A case of congenital spinal muscular atrophy (family type), and a case of haemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms // *Brain*. – 1902. – Vol. 25. – P.85.

6. *Billard C.* A Treatise on the Diseases of Infants, Founded on Recent Clinical Observations and Investigations in Pathological Anatomy, Made at the Hospice des Enfants-Trouvés: with a Dissertation on the Viability of the Child. Translated from the third French edition with an appendix by J. Stewart. – Adlard, New York. 1839. – 472 p.

7. *Byers R.* Transection of the spinal cord in the new-born. A case with autopsy and comparison with a normal cord at the same

age // *Arch NeurPsych*. – 1932. – Vol. 27. №3. – P.585-592.

8. *Byers R.K.* Spinal cord injuries during birth. // *Dev Med Child Neurol*. – 1975. – №17. – P.103-110.

9. *Caird M., Reddy S., Ganley T., Drummond D.* Cervical spine fracture-dislocation birth injury: prevention, recognition, and implications for the orthopaedic surgeon // *J Pediatr Orthop*. – 2005. – Vol. 25. №4. – P.484-490.

10. *Chiswick M., James D.* Kielland's forceps: association with neonatal morbidity and mortality / *Br Med J*. – 1979. – Vol. 1 (6155). – P.7-9.

11. *Crothers B.* The effect of breech extraction upon the central nervous system of the fetus // *Medical Clinics of North America*. – 1922. – Vol. 5. – P.1287.

12. *Crothers B.* Injury of the spinal cord in breech extraction as an important cause of fetal death and paraplegia in childhood // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1923a. – Vol. 165. – P.94.

13. *Crothers B.* Changes of pressure inside the fetal craniovertebral cavity // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. – 1923b. – Vol. 37. – P.790.

14. *Crothers B.* Paralysis due to birth injury of the spinal cord. In *Practice of Pediatrics*, 4th ed. – Ed. by J. Brenneman and I. McQuarrie. Prior, Hagerstown, Maryland, 1959. – P.13.

15. *Crothers B., Putnam M.* Obstetrical injuries of the spinal

cord // *Medicine*. – 1923. – Vol. 6 – P.41.

16. *DeSouza S., Davis J.* Spinal cord damage in a new-born infant // *Archives of Disease in Childhood*. – 1974. – Vol. 49. – P.70-74.

17. *Dickman C., Rekatte H., Volker S., Zabramski J.* Pediatric spinal trauma:vertebrae column and spinal cord injuries in children // *PediatrNeurosci*. – 1989. – №15.– P.237-256.

18. *Duncan J.* Laboratory note: on the tensile strength of the fresh adult foetus // *British Medical Journal*. – 1874. – Vol. 2. – P.763.

19. *Ford F.* Breech delivery in its possible relations to injury of the spinal cord, with special reference to infantile paraplegia // *Archives of Neurology and Psychiatry*. – 1925. – Vol. 14. – P.742.

20. *Hellstrom B., Sallmander U.* Prevention of spinal cord injury in hyperextension of the fetal head // *Journal of the American Medical Association*. – 1968. – Vol. 204. – P.107-111.

21. *Jones E.* Birth trauma and the cervical spine // *Archives of Disease Childhood*. – 1970. – Vol. 45. – P.147-151.

22. *Kennedy E.* Observations on cerebral and spinal apoplexy, paralysis, and convulsions of new-born infants // *Dublin Journal of Medical Science*. – 1836. – Vol. 10. – P.419.

23. *Leventhal H.R.* Birth injuries of the spinal cord. // *J Pediatr*. – 1960. –Vol. 56. – P.447-453.

24. *Mills F., Dargaville P., Coleman L., et al.* Upper cervical spinal cord injury in neonates:The use of magnetic resonance imaging // *Journal of Pediatrics*. – 2001. – Vol. 138. №1. – P.105-108.

25. *Nielsen L., et al.* Antecedents of Neonatal Encephalopathy in the Vermont Oxford NetworkEncephalopathy Registry // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P.878-886.

26. *Norman M., Wedderburn L.* Fetal spinal cord injury with cephalic delivery // *Obstetrics and Gynecology*. – 1973. – Vol. 42. – P.355-360.

27. *Pang D., Wilberger J.* Spinal cord injury without radiographic abnormalities in children // *J Neurosurg*. – 1982. – Vol. 57. №1 – P.114.

28. *Parrot M.* Note sur un cas de rupture de la moelle chez un nouveau-ne, par suite de manoeuvres pendant l'accouchement // *Bull Mem Soc Med Paris*. – 1869. – Vol. 6. – P.38-45.

29. *Penry J., Hoefnagel S., van der Noort, Brown D.* Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurons in the spinal cord // *Archives of Neurology*. – 1970. – Vol. 3. – P.500-505.

30. *Rossitch E., Oakes W.* Perinatal spinal cord injury: clinical radiographic and pathologic features // *Pediatr Neurosurg*. – 1992. – Vol. 18.–P.149-152.

31. *Shulman S., Madden J., Shanklin D., Esterly J.* Transection of the spinal cord: a rare obstetrical complication of cephalic delivery // *Archives of Disease in Childhood*. – 1971. – Vol. 46. – P.291-294.

32. *Spencer H.* On visceral haemorrhages in stillborn children. An analysis of 130 autopsies; being a contribution to the study of the causation of stillbirth // *Transactions of the Obstetrical Society of London*. – 1892. – Vol. 33. – P.203.

33. *Teruel C., S6inz de la Maza T., Rico P.* Pediatric acute spinal cord injury // *An Pediatr (Barc)*. – 2006. – Vol. 65. №2. – P.162-167.

34. *Towbin A.* Spinal cord and brain stem injury at birth // *Arch Pathol*. – 1964. – Vol. 77. – P.620-632.

35. *Yates P.* Birth trauma to the vertebral arteries // *Archives of Disease Childhood*. – 1959. – Vol. 34. – P.436-439.

Информация об авторах:

Бархатов Михаил Валерьевич – главный детский epileptолог Министерства здравоохранения Красноярского края, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО, e-mail: bmv73@mail.ru; Родиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, e-mail: rodikov-m@rambler.ru; Исаева Наталья Викторовна – главный невролог Министерства здравоохранения Красноярского края, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО; Алексеич Галина Юрьевна – аспирант кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО.

Information About the Authors:

Barkhatov Michael V. – Head Children epileptologist the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, MD, PhD, Department of Nervous Diseases, a postgraduate course of medical rehabilitation course on, e-mail: bmv73@mail.ru; Rodikov Mikhail Vladimirovich – MD, PhD, DSc, professor of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation, e-mail: rodikov-m@rambler.ru; Natalia Isayeva – MD, PhD, DSc, the chief neurologist of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, professor of nervous diseases with a postgraduate course medical rehabilitation; Alekseevich Galina Y. – postgraduate student of the department of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation.

© ГУЦОЛ Л.О., ЕГОРОВА И.Э., НЕПОМНЯЩИХ С.Ф., МИНАКИНА Л.Н., ЯСЬКО М.В. – 2015
УДК 577.2

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ОСНОВАНИЙ У ЭУКАРИОТ

Людмила Олеговна Гуцол, Ирина Эдуардовна Егорова, Светлана Фёдоровна Непомнящих,
Лилия Николаевна Минакина, Михаил Владимирович Ясько
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов)

Резюме. Одним из основных механизмов репарации повреждённой ДНК является репарация исключением (эксцизией) повреждённых одиночных оснований (BER). За исследования BER была вручена Нобелевская премия по химии 2015 г. Ключевую роль в активации этого вида репарации играют особые ферменты гликозилазы, в дальнейшем она может проходить по короткому или длинному пути, в зависимости от того, заменяется только одно повреждённое основание или несколько соседствующих.

Ключевые слова: BER репарация ДНК, репарация оснований ДНК, Нобелевская премия по химии, эксцизия оснований, АП-сайт, гликозилазы, эндонуклеазы, лигазы, ДНК-полимеразы.

GENERAL MECHANISMS OF DNA WITH DAMAGED BASES REPAIR IN EUKARYOTES

L.O. Gutsol, I.E. Egorova, S.F. Nepomniashikh, L.N. Minakina, M.V. Yasko
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Base excision repair (BER) is one of the main mechanisms of damaged DNA repair. The Nobel Prize in Chemistry in 2015 was awarded for studies of DNA repair, including BER. DNA glycosylase are specific enzymes which play a key role in the activation of this type of repair. BER father can pass on a short or long route depending of excision of one or more neighboring bases.

Key words: BER repair DNA, Base excision repairs DNA, Nobel Prize in Chemistry, excision of bases, AP sites, glycosylases, endonuclease, ligase, DNA polymerase.

Согласно имеющимся оценкам, в каждой клетке человеческого тела в сутки происходят десятки тысяч событий повреждения ДНК [17]. Эндогенные повреждения в основном относятся к следующим категориям: 1) ошибочное включение в геном урацила или спонтанное деаминирование цитозина; 2) гидролиз или окисление любого из четырёх оснований активными формами кислорода, гормонами, активными формами азота, предшественниками гема или аминокислотами; 3) алкилирование пуринов и пиримидинов S-аденилметионином или другими агентами. Кроме того, обычным повреждением является спонтанное отщепление оснований, достигающее 10 тыс. событий на геном человека в сутки [26]. Сходные повреждения вызываются также экзогенными факторами, такими как ксенобиотики и радиация.

Поскольку молекулы ДНК являются для клетки уникальными, невозможными, в процессе эволюции сформировалась сложная система восстановления структуры ДНК, включающая несколько механизмов репарации и сотни белков, обеспечивающих процесс восстановления нормальной структуры ДНК.

Одним из таких механизмов является эксцизионная репарация оснований (base excision repair, BER). Основные повреждения ДНК, удаляемые при BER – неправильно спаренные, окисленные, алкилированные и т.п. основания [5]. Такие повреждения не приводят к нарушению репликации, но являются источником мутаций. Дефицит BER влияет на стабильность генома и участвует в развитии многих заболеваний человека, в том числе преждевременного старения, нейродегенерации, рака и др. [2,3,19].

В ходе этой репарации происходит распознавание повреждения, удаление поврежденного основания, разрезание сахарофосфатного остова, вставка в месте разреза нового нуклеотида и сшивание восстановленной нити ДНК. Выделяют три этапа BER.

1 этап. Распознавание, удаление основания и разрез. Иницирующими BER белками являются гликозилазы, которые распознают и удаляют поврежденные или неправильные основания, гидролизуя N-гликозидную связь между сахарофосфатным остовом и поврежденным основанием [16,31]. На сегодняшний день в клетках млекопитающих идентифицировано не менее 11 различных гликозилаз, которые отличаются по субстратной специфичности и репарируемым повреждениям [29,36]. Обычно определенные гликозилазы репарируют определенные повреждения [5,11]. Среди гликозилаз млекопитающих можно выделить четыре структурно различных группы: урацил-ДНК-гликозилазы, спираль-шпилька-спираль-гликозилазы, 3-метилпуриногликозилазы и эндонуклеаза-VIII-подобные гликозилазы. Несмотря на их структурное разнообразие, все ДНК-гликозилазы используют механизм «отгибания оснований» (base-flipping), при котором основание-мишень перед отщеплением отгибается в сторону от спирали ДНК. Выделяют гликозилазы I и II типа [9]. I тип гликозилаз только удаляет модифицированные основания и оставляет в молекуле ДНК апуриновый/апиримидиновый сайт (АП-сайт). II тип гликозилаз сперва удаляет измененное основание, а затем расщепляет нить как 3'-эндонуклеаза и формирует односторонний разрыв. После I типа гликозилазы разрез фосфоэфирной связи совершает АП-эндонуклеаза. Это специальная АП-эндонуклеаза APE1 (син.: APEX, Ref-1, NAP-1) [8,27,14,40]. APE1 (AP endonuclease-1) активируется при взаимодействии с белком XRCC1 (X-ray-induced damage repair cross complementating) и действует с ним в комплексе [38].

Независимо от механизма разрыва фосфоэфирной связи, в качестве промежуточной стадии образуется разрыв нити ДНК, в котором 3' и 5'-концы модифицированы и блокируют последующую работу репарационных ферментов. Чтобы процесс репарации мог завершиться, эти блокирующие концы должны быть преобразованы в обычные 3'-ОН и 5'-фосфатные кон-

цы. Это необходимо для реакции с ДНК-полимеразой и далее с ДНК-лигазой. Удаление этих изменённых концов производится разными ферментами, в зависимости от того, произошёл ли разрез с 3' или 5'-стороны от АП-сайта. Например, APE1 помимо своей основной АП-эндонуклеазной активности обладает также 3'-фосфодиэстеразной активностью, позволяющей ей восстанавливать 3'-ОН конец из 3'-фосфо- α , β -ненасыщенного альдегида. 3'-фосфатный конец, образующийся в результате действия некоторых двухфункциональных ДНК-гликозилаз, преобразуется в 3'-ОН конец посредством 3'-фосфатазной активности PNKP (3'-фосфатазная полинуклеотидкиназа) [1]. АП-сайты и односторонние разрывы ДНК должны быть обработаны как можно скорее, поскольку они высокотоксичны и мутагенны [26].

2 этап. Вставка нуклеотидов. На следующем этапе BER происходит заполнение разрыва посредством синтеза ДНК. Синтез происходит по двум путям, короткозаплаточному (short-patch) и длиннозаплаточному (long-patch), в зависимости от того, вставляется в ДНК один нуклеотид или несколько. Короткозаплаточная BER составляет 80-90% всей BER.

При short-patch BER ДНК-полимераза β (Pol β) вытесняет 5'-дезоксирибоза-5-фосфат и в цепи образуется брешь, напротив которой в противоположной нити ДНК расположен неповрежденный нуклеотид. Затем, эта же Pol β вставляет комплементарный нуклеотид, присоединяя его к свободному 3'-ОН-концу [6,23,32].

Также Pol β участвует в long-patch BER [12,7,33], но вставляет только первый нуклеотид в поврежденный АП-сайт, начиная от 3'-ОН конца [28]. Затем Pol β диссоциирует с поврежденной цепи ДНК и дальнейший синтез осуществляется PCNA-зависимыми полимеразами Pol β или Pol δ путем репарации длинными фрагментами [10,24,35]. PCNA (proliferating cell nuclear antigen) способствует фиксации этих полимераз на цепи ДНК и удерживает их, пока идет синтез фрагмента длиной 2-12 нуклеотида [18]. Одновременно с присоединением нового нуклеотида эти полимеразы вытесняют нуклеотид с поврежденным 5'-конец и последующие нуклеотиды, которые образуют отделенный от матричной цепи «блуждающий» олигонуклеотид — flap structure.

В результате, разрыв в репарируемой цепи ДНК смещается в сторону от первоначального участка повреждения, а небольшой «лишний» отрезок цепи нуклеотидов удаляется с помощью эндонуклеазы FEN1 (Flap endonuclease-1, флэп-эндонуклеаза-1), также зависящей от PCNA [12,22]. FEN1 присоединяется к 5'-концу свисающего участка, перемещается к месту разветвления на этой цепи ДНК и гидролизует связь [18]. Помимо репарации этот фермент принимает активное участие в репликации ДНК: при удалении праймера фрагментов Оказки также образуются свисающие (flap) концы [39].

Длиннозаплаточная BER обычно иницируется лишь при наличии блокирующих 5'-концов.

Помимо вышеперечисленных факторов, существуют также второстепенные белки, исполняющие в BER вспомогательные функции. Наиболее известные среди них – XRCC1 и PARP1 (poly(ADP-ribose) polymerase-1). XRCC1, по-видимому, не обладает ферментативной активностью, но выполняет структурную роль. XRCC1 напрямую прикрепляется к поврежденной ДНК в районе своего N-концевого домена [21] и служит основой для сборки ряда ферментативных компонентов, участвующих в BER, таких как многие ДНК-гликозилазы, Pol β , APE1, лигаза III, PNKP [4]. Кроме того, к XRCC1 прикрепляется белок PARP1, который в большом количестве присутствует в ядре и играет роль молекулярного датчика, чувствительного к разрывам в ДНК-цепи. Обнаружив повреждение, PARP1 прикрепляется к ДНК-мишени и иницирует синтез поли-АДФ-рибозы (ПАР) в самом себе, а также ещё в нескольких белках. Эта модификация вызывает прикрепление к PARP1 репарационных белков, таких, как XRCC1. В то же время отрицательный заряд ПАР приводит к отщеплению

PARP1 от ДНК, давая таким образом доступ белкам репарации к поврежденному участку [20].

3 этап. Лигирование (сшивание). Лигирование, то есть восстановление фосфодиэфирной связи, осуществляется ДНК-лигазами I и III. Лигаза I взаимодействует PCNA и Pol β и участвует в основном в длиннозаплаточной BER [34,30]. DNA лигаза III взаимодействует с XRCC1, Pol β и PARP-1 и включается только в короткозаплаточной BER [13,37]. Также важную роль в регуляции BER играет белок p53. Этот белок стимулирует BER *in vitro*, непосредственно взаимодействуя с APE and Pol β , стабилизируя Pol β , связывая ее с АП-сайтом [41].

Нобелевская премия по химии 2015 года. Шведская Королевская Академия Наук присудила Нобелевскую премию 2015 г. по химии Томасу Линдалю (Tomas Lindahl) из Лаборатории Клэр-Холл Института Френсиса Крика в Хертфордшире (Великобритания), Полу Модричу (Paul Modrich) из Медицинского Института Ховарда Хьюса и Медицинской Школы при Университете Дьюка (США), а также Азиз Санкар (Aziz Sancar) из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилл (США) «за исследование механизма восстановления ДНК».

Вехой, отмечающей открытие BER, является выделение урацил-ДНК-гликозилазы *Escherichia coli* в 1974 г. Томасом Линдалем. Было ясно, что случайно попадающий в ДНК урацил (или образующийся в результате дезаминирования цитозина) должен как-то из неё элиминироваться. Линдаль искал ответственный за это фермент. Неожиданно для исследователей, это оказалась не эндонуклеаза, а фермент, расчленяющий связь между урацилом и рибозой – урацил-ДНК-гликозилаза. Линдаль предположил, что образующийся в результате

участок, лишенный пуринового либо пиримидинового основания (АР-сайт), в дальнейшем должен проходить последовательную обработку АР-эндонуклеазой, экзонуклеазой, ДНК-полимеразой и лигазой. Таким образом, уже в самой первой статье были обрисованы основные этапы BER [15]. Первоначально Линдаль изучал нестабильность человеческой ДНК. Ему удалось охарактеризовать и количественно оценить эндогенные повреждения ДНК в работах 1970-1980 гг. Исследуя открытый им процесс BER, он выделил несколько ключевых для этого процесса ферментов и описал короткозаплаточный и длиннозаплаточный механизмы BER [25].

Экзационная репарация нуклеотидов исправляет около 10% всех повреждений, возникающих в ДНК. Остальное находится в ведении систем, открытых другими лауреатами. Принцип действия у них также основан на удалении поврежденной части ДНК и ее повторном синтезе, но вот механизмы отличаются довольно сильно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 25.10.2015 г

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. *Abbotts R.* Human AP endonuclease 1 (APE1): from mechanistic insights to druggable target in cancer // *Cancer Treat Rev.* – 2010. – Vol. 36. №5. – P.425-435.
2. *Bartkova J., Horejsi Z., Koed K., et al.* DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P.864-870.
3. *Caldecott K.W.* Single-strand break repair and genetic disease // *Nat. Rev. Genet.* – 2008. – Vol. 9. – P.619-631.
4. *Caldecott K.W.* XRCC1 and DNA strand break repair // *DNA Repair (Amst).* – 2003. – Vol. 2. №9. – P.955-969.
5. *Christmann M., Tomicic M.T., Roos W.P., et al.* Mechanisms of human DNA repair: an update // *Toxicology.* – 2003. – Vol. 193. – P.3-34.
6. *Dianov G., Price A., Lindahl T.* Generation of single-nucleotide repair patches following excision of uracil residues from DNA // *Mol. Cell. Biol.* – 1992. – Vol. 12. – P.1605-1612.
7. *Dianov G.L., Prasad R., Wilson S.H., et al.* Role of DNA polymerase beta in the excision step of long patch mammalian base excision repair // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P.13741-13743.
8. *Flaherty D.M., Martha M.M., Hunninghake G.W.* AP Endonucleases and the Many Functions of Ref-1 // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2001. – Vol. 25. №6. – P.664-667.
9. *Fortini P., Parlanti E., Sidorkina O. M., et al.* The Type of DNA Glycosylase Determines the Base Excision Repair Pathway in Mammalian Cells // *The Journal of Biological Chemistry.* – 1999. – Vol. 274. №21. – P.15230-15236.
10. *Frosina G., Fortini P., Rossi O., et al.* Two pathways for base excision repair in mammalian cells // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P.9573-9578.
11. *Jacobs A.L., Schar P.* DNA glycosylases: in DNA repair and beyond // *Chromosoma.* – 2012. – Vol. 121. №1. – P.1-20.
12. *Klungland A., Lindahl T.* Second pathway for completion of human DNA base excision-repair: reconstitution with purified proteins and requirement for DNase IV (FEN1) // *EMBO J.* – 1997. – Vol. 16. – P.3341-3348.
13. *Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., et al.* Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein // *EMBO J.* – 1996. – Vol. 15. – P.6662-6670.
14. *Li M., Wilson 3rd D.M.* Human apurinic/aprimidinic endonuclease 1 // *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20. №4. – P.678-707.
15. *Lindahl T.* An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1974. – Vol. 71. – P.3649-3653.
16. *Lindahl T.* DNA glycosylases, endonucleases for apurinic/aprimidinic sites and base excision repair. *Prog. Nucleic Acids Res // Mol. Biol.* – 1979. – Vol. 22. – P.135-192.
17. *Lindahl T., Barnes D.E.* Repair of endogenous DNA damage // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* – 2000. – Vol. 65. – P.127-133.
18. *Liu Y., Kao H. I., Bambara R.A.* Flap endonuclease 1: a central component of DNA metabolism // *Annu Rev Biochem.* – 2004. – Vol. 73. – P.589-615.
19. *Lombard D.B., Chua K.F., Mostoslavsky R., et al.* DNA repair, genome stability, and aging // *Cell.* – 2005. – Vol. 120. – P.497-512.
20. *Malanga M., Althaus F.R.* The role of poly(ADP-ribose) in the DNA damage signaling network // *Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 83. №3. – P.354-364.
21. *Marintchev A., Mullen M.A., Maciejewski M.W., et al.* Solution structure of the single-strand break repair protein XRCC1 N-terminal domain // *Nat Struct Biol.* – 1999. – Vol. 6. №9. – P.884-893.
22. *Mathews L.A., Cabarcas S.M., Hurt E.M.* DNA Repair of Cancer Stem Cells // *Springer*, 2012. – 178 p.
23. *Matsumoto Y., Kim K.* Excision of deoxyribose phosphate residues by DNA polymerase beta during DNA repair // *Science.* – 1995. – Vol. 269. – P.699-702.
24. *Matsumoto Y., Kim K., Hurwitz J., et al.* Reconstitution of proliferating cell nuclear antigen-dependent repair of apurinic/aprimidinic sites with purified human proteins // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P.33703-33708.
25. *Mugesh G.* Nobel Prize in Chemistry for DNA repair // *Current science.* – 2015. – Vol. 109. №9, 10 November. – P.1533-1536.
26. *Nilsen H., Krokan H.E.* Base excision repair in a network of defence and tolerance // *Carcinogenesis.* – 2001. – Vol. 22. №7. – P.987-998.
27. *Olsen A-K., Bjortuft H., Wiger R., et al.* Highly efficient base excision repair (BER) in human and rat male germ cells // *Nucleic Acids Research.* – 2001. – Vol. 29. №8. – P.1781-1790.

28. Podlutzky A.J., Dianova I.I., Wilson S.H., et al. DNA synthesis and dRPase activities of polymerase beta are both essential for single-nucleotide patch base excision repair in mammalian cell extract // *Biochemistry*. – 2001. – Vol. 40. – P.809-813.

29. Prasad R., Beard W.A., Straus P.R., et al. Human DNA polymerase beta deoxyribose phosphate lyase. Substrate specificity and catalytic mechanism // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P.15263-15270.

30. Prasad R., Singhal R.K., Srivastava D.K., et al. Specific interaction of DNA polymerase beta and DNA ligase I in a multiprotein base excision repair complex from bovine testis // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P.16000-16007.

31. Scharer O.D., Jiricny J. Recent progress in the biology, chemistry and structural biology of DNA glycosylases // *Bioessays*. – 2001. – Vol. 23. – P.270-281.

32. Sobol R.W., Horton J.K., Kuhn R., et al. Requirement of mammalian DNA polymerase-beta in base-excision repair // *Nature*. – 1996. – Vol. 379. – P.183-186.

33. Sobol R.W., Prasad R., Evenski A., et al. The lyase activity of the DNA repair protein beta-polymerase protects from DNA-damage-induced cytotoxicity // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P.807-810.

34. Srivastava D.K., Berg B.J., Prasad R., et al. Mammalian abasic site base excision repair. Identification of the reaction

sequence and rate-determining steps // *S.H. J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P.21203-21209.

35. Stucki M., Pascucci B., Parlanti E., et al. Mammalian base excision repair by DNA polymerases delta and epsilon // *Oncogene*. – 1998. – Vol. 17. – P.835-843.

36. Taricani L., Shanahan F., Pierce R.H., et al. Phenotypic enhancement of thymidylate synthetase pathway inhibitors following ablation of Neil1 DNA glycosylase/lyase // *Cell Cycle*. – 2010. – Vol. 9. №24 – P.4876-4883.

37. Tomkinson A.E., Chen L., Dong Z., et al. Completion of base excision repair by mammalian DNA ligases. *Prog. Nucleic Acid Res // Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 68. – P.151-164.

38. Vidal A.E., Boiteux S., Hickson I.D., et al. XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P.6530-6539.

39. Wang W., Brandt P., Rossi M.L., et al. The human Rad9-Rad1-Hus1 checkpoint complex stimulates flap endonuclease 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. – Vol. 101. №48. – P.16762-16767.

40. Wilson 3rd D.M., Barsky D. The major human abasic endonuclease: formation, consequences and repair of abasic lesions in DNA // *Mutat. Res.* – 2001. – Vol. 485. – P.283-307.

41. Zhou J., Ahn J., Wilson, S.H., et al. A role for p53 in base excision repair // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P.914-923.

Информация об авторах:

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, e-mail:gutzol@list.ru; Егорова Ирина Эдуардовна – доцент, к.м.н.; Непомнящих Светлана Фёдоровна – старший преподаватель, к.м.н.; Минакина Лилия Николаевна – зав. кафедрой фармакологии, доцент, к.м.н.; Ясько Михаил Владимирович – доцент, к.м.н.

Information About the Authors:

Gutzol Lyudmila – PhD, Associate Professor; Department of Pathological Physiology with a course of Clinical Immunology, e-mail:gutzol@list.ru; Egorova Irina – MD, PhD, Associate Professor; Nepomnyasich Svetlana – senior Lecture, MD, PhD; Minakina Liliya – MD, PhD, Associate Professor; Yasko Mihail – MD, PhD, Associate Professor.

© КИРИЕНКО А.Н., СОРОКОВИКОВ В.А., ПОЗДЕЕВА Н.А. – 2015
УДК: 616.721.7-001.7-092.4

ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Анна Николаевна Кириенко¹, Владимир Алексеевич Сороковиков^{2,3}, Надежда Алексеевна Поздеева²
(¹Больница Иркутского научного центра СО РАН, гл. врач – к.м.н. Ю.К. Усольцев; ²Иркутский научный центр хирургии и травматологии; директор – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Дегенеративные заболевания позвоночника – одна из ведущих социальных проблем, имеющих важный экономический аспект, поскольку данной патологией чаще страдают люди молодого и среднего возраста, составляющие наиболее многочисленную категорию трудоспособного населения. По данным Holger Pettersson (1995) диагностика этих заболеваний затруднена, т.к. имеется слабая корреляция между результатами рентгенологического обследования и клинической симптоматикой. Высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие поражений опорно-двигательной системы побудила экспертов Всемирной организации здравоохранения объявить 2000-2010 гг. Декадой костно-суставных болезней (The Bone and Joint Decade, Geneva, 2000-2010).

Ключевые слова: дегенеративные заболевания позвоночника: хрящевые узлы тел позвонков и дисков, спондилез, спондилоартроз, остеохондроз, диагностика.

DEGENERATIVE-DYSTROPHIC CERVICAL SPINE DISORDERS (LITERATURE REVIEW)

A.N. Kirienko¹, V.A. Sorokovikov^{2,3}, N.A. Pozdeeva²
(¹Hospital of Irkutsk Scientific Center SB RAS; ²Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Degenerative spinal disorders – one of the most urgent social problems; and it has a significant economic aspect as it mostly affects young and middle aged people who compose the most numerous group of working population. According to Holder Pettersson (1995), it is not easy to diagnose these disorders, because the correlation between the results of X-ray examination and clinical symptoms is rather weak. High disablement rate in working age population due to injuries of supporting-motor system motivated WHO experts to proclaim 2000-2010 period as The Bone and Joint Decade.

Key words: degenerative spinal disorders, cartilages of vertebral bodies and spinal disks, spondylosis, spondylarthrosis, osteochondrosis, diagnostics.

Проблема диагностики заболеваний позвоночника на протяжении последних десятилетий по-прежнему сохраняет свою актуальность [1]. Если сто лет назад с

остеохондрозом люди сталкивались только в преклонном возрасте, то сегодня это диагноз могут поставить уже в 20 лет. Не случайно в последние годы как у нас

в стране, так и за рубежом проводились многочисленные симпозиумы и конференции, посвященные данной проблеме. Многочисленные данные статистики свидетельствуют не только о большой частоте дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, но и об отсутствии тенденции к уменьшению частоты этих заболеваний. Имеется прямая положительная зависимость частоты клинических проявлений остеохондроза от возраста. По данным Я.Ю. Попелянского (2003): в возрасте до 20 лет синдромы остеохондроза выявлены у 5,7%, 21-30 лет – 17%, 31-40 лет – 48%, 41-50 лет – 71%, 51-60 лет – 74%, старше 60 лет – 80%.

По статистике, около 90% россиян страдают от хронических заболеваний позвоночника, в частности, от остеохондроза до 85% населения, из них 10% больных становятся инвалидами. Частота остеохондроза шейного отдела позвоночника у мужчин и женщин практически одинакова (женщин 52%, мужчин – 48%, возраст – от 31 года до 60 лет) [7].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2010), вертеброневрологические поражения (в соответствии с отечественной классификацией составляет остеохондроз) по количеству больных вышли на третье место после сердечнососудистой и онкологической патологии.

По данным Национального центра статистики здоровья населения США, люди в возрасте до 45 лет чаще всего ограничивают свою активность из-за постоянных болей в спине и шее, а распространенность хронической боли составляет 26-32% взрослого населения. В России в структуре заболеваемости с утратой трудоспособности взрослого населения более 50% составляют заболевания периферической нервной системы, на долю которых в амбулаторно-поликлинической практике приходится 76% всех случаев и 71,9% дней нетрудоспособности, а в неврологических стационарах инвалидов с заболеваниями периферической нервной системы в 80% случаев наблюдаются вертеброгенные поражения [40].

Патология позвоночника занимает 5 место среди причин госпитализации и 3 место среди причин хирургического лечения соответственно – 55,5% и 48,1% [3,5]. Более чем у половины больных, страдающих остеохондрозом позвоночника, имеются признаки хронического эмоционального напряжения [4].

Согласно официальной статистике общая динамика болезней опорно-двигательного аппарата в России с конца 20 века возрастает с каждым десятилетием приблизительно на 30%. Эта цифра совпадает с официальными данными о темпах распространения заболеваний позвоночника.

Понять, насколько увеличивается число людей, страдающих болезнями позвоночника, можно, сравнив статистику советских времен и данные, опубликованные после 2010 года. Так, 80-е гг. прошлого века в СССР среди заболеваний периферической нервной системы от 70 до 90% случаев приходилось на **остеохондроз позвоночника**. При численности населения в 300 млн. человек ежегодно под диспансерным наблюдением находилось 25 млн. больных с различными клиническими проявлениями остеохондроза. Согласно данным разных авторов, более 150 000 человек каждый год уходили на инвалидность в связи с диагнозом «остеохондроз».

В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения отечественные медики перешли на Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10). В ней остеохондроз отнесен к группе дорсопатий.

По данным американской статистики распространенность хронического болевого синдрома позвоночника составляет 26-32% на 1000 взрослого населения США.

В России связанные с остеохондрозом заболевания периферической нервной системы составляют 50% общей заболеваемости населения. На них приходится более 76% дней нетрудоспособности и высокий процент инвалидизации. Более чем у 50% больных с признаками

ми остеохондроза позвоночника имеются симптомы хронического эмоционального напряжения на фоне непрекращающегося болевого синдрома. По данным Центрального института травматологии и ортопедии и Главного управления здравоохранения Москвы, в столице на каждую 1000 человек взрослого населения приходится 122 больных с нарушением функции позвоночника.

В России большую часть амбулаторного приема неврологов и ортопедов занимают заболевания позвоночника. Существует несколько факторов, приводящих к тем или иным нарушениям этого важнейшего органа. Это и наследственный фактор, это и результат малоподвижного образа жизни и психоэмоционального напряжения.

Вопрос классификации дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике (в телах позвонков, дисках, суставах и связках) и клинических проявлений болезни остается дискуссионным. Большинство авторов [13,16,31,38] склоняются к мнению о том, что любой локальный дистрофический процесс в позвоночно-двигательном сегменте является остеохондрозом. В телах позвонков морфологические субстратом остеохондроза считаются краевые костные разрастания вдоль диска, выпятившегося за пределы тел смежных позвонков, а также остеосклеротическая перестройка костной структуры в субхондральной зоне, т.е. в замыкательной пластине тела позвонка. В диске дегенеративно-дистрофические изменения проявляются потерей нормального тургора, снижением эластических свойств, уменьшением высоты, появлением борозд и трещин, а также постепенным замещением пульпозного ядра и хрящевых элементов фиброзного кольца сначала рыхлой, а затем более плотной фиброзной тканью с ее возможной оссификацией. Нетравматические грыжи межпозвонковых дисков так же являются признаками остеохондроза данного сегмента позвоночника. Морфологические изменения межпозвонковых суставов в виде сужения суставных щелей со склерозом суставных поверхностей, гипертрофия суставных отростков с возможными костными разрастаниями, уплотнение и обызвествление суставов, объединенные термином «деформирующий артроз», а также гипертрофия и оссификация продольных связок относятся к проявлениям остеохондроза.

До настоящего времени не потеряла своего значения классификация Шморля (1932), согласно которой выделяются следующие формы дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника: хрящевые узлы тел позвонков и дисков, спондилез, спондилоартроз, остеохондроз.

В 1984г. в коллективной монографии «Остеохондрозы позвоночника» академик АМН, профессор ГС. Юмашев и профессор М.Е. Фурман дали определение этому заболеванию: «Остеохондроз – наиболее тяжелая форма дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, в основе которого лежит дегенерация диска с последующим вовлечением тел смежных позвонков, межпозвонковых суставов и связочного аппарата. В каждом отделе позвоночного столба остеохондроз имеет типичную локализацию и особенности».

Я.Ю. Попелянский (1989) предложил выделять средние, парамедианные и боковые грыжи дисков.

Классификация Н. Petersson (1995) более детальна и предусматривает следующие варианты грыж: центральные, заднебоковые, боковые фораминальные и боковые экстрафораминальные (дальне-боковые).

А.А. Луцки (1994) сформулировал представление о 4 видах грыж межпозвонковых дисков. Эластическая (эластичная) протрузия МД – это выпячивание мягкотного ядра в сторону истонченного участка фиброзного кольца. Секвестрированная протрузия – ущемление фрагмента мягкотного ядра в грубой трещине фиброзного кольца. При прогрессировании процесса наступает экструзия мягкотного ядра, при которой в просвет

позвоночного канала, через дефект в фиброзном кольце может частично (частичный пролапс) или целиком выпасть измененное мягкотное ядро (полный пролапс). Полный пролапс межпозвоночного диска характеризуется нахождением секвестра за пределами фиброзного кольца. При целой задней продольной связке говорят о подсвязочном расположении секвестра. При выходе секвестра за пределы поврежденной задней продольной связки, секвестр может располагаться как эпидурально, так и интрадурально. Выпавшая часть диска состоит из дистрофически измененной ткани пульпозного ядра и фиброзного кольца. По наблюдениям М. Brock с соавт. (1991), в 44% случаев секвестры содержат также и гиалиновую пластинку тел позвонков [8,9,10].

J. Terlick (1991), основываясь на современных методах визуализации (КТ, МРТ), предложил выделить 5 видов грыж: 1 – протрузия диска с разрушением фиброзного кольца и растяжением задней продольной связки; 2 – грыжа диска с перфорацией задней продольной связки и сдавлением дурального мешка; 3 – грыжа диска с отделившимся свободным фрагментом на уровне фиброзного кольца; 4 – грыжа диска с перфорацией задней продольной связки на уровне фиброзного кольца и сдавлением корешка; 5 – грыжа диска с образованием свободного фрагмента ниже фиброзного кольца.

А.М. Хелимский [41] выделил 3 патогенетических и патоморфологических варианта развития дискогенной компрессии:

I – разрыв фиброзного кольца межпозвоночного диска;

II – выпячивание межпозвоночного диска (эластическая или секвестрированная протрузия);

III – выпадение диска (частичный или полный пролапс). Автор подчеркивает, что длительность течения каждой из 3 патогенетических и патоморфологических ситуаций и варианты неврологических проявлений заболевания во многом зависят от анатомической ширины позвоночного канала, сопутствующих аномалий строения позвоночника, степени развития мышечной системы и особенностей двигательного стереотипа больного, а также от вовлечения в процесс корешково-медулярных артерий и реактивности организма.

Общепринятая классификация вертеброгенных заболеваний нервной системы [4,5,6,11] учитывает клинические проявления остеохондроза позвоночника в зависимости от локализации дегенеративно-дистрофических изменений в его сегментах.

При поражении шейного отдела позвоночника выделяют:

1. Рефлекторные синдромы:

– цервикалгия;

– цервикокраниалгия;

– цервикобрахиалгия с мышечно-тоническими, вегетативно-сосудистыми и(или) нейродистрофическими проявлениями;

2. Корешковые синдромы (с указанием поражения каких именно корешков);

3. Сосудистые корешково-спинальные синдромы:

– радикулоишемия;

– радикуломиелоишемия, миелоишемия – переходящая, острая хроническая.

По данным Г.С. Юмашева на первом месте по частоте встречаемости стоят корешковые синдромы, на втором – вегетативно-дистрофические (рефлекторные), на третьем – корешково-спинальные.

Помимо указанных синдромов, частым проявлением остеохондроза шейного отдела позвоночника является синдром позвоночной артерии [44,45]. Синдром позвоночной артерии описан Дж. Барре в 1925 г. при шейном остеохондрозе. В патогенезе синдрома на первом месте стоит разрастание крючковидных отростков в направлении межпозвоночных отверстий, чаще на уровне дисков C_{IV}-C_V и C_V-C_{VI}, и сужение этих отверстий.

Необходимо определить основную причину болевого синдрома (остеохондроз, спондилоартроз, грыжа

диска, спондилез) [42]. С этой целью тщательный анализ клинической картины сопоставляют с данными дополнительных методов (рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансная томография). В практической работе это далеко не всегда удается сделать (более чем в 50% случаев), даже при использовании дополнительных методов [12,14,15].

Болевой синдром при остеохондрозе шейного отдела позвоночника является основным и постоянным признаком [16,18]. Он часто сопровождается парестезиями, нарушениями функции мышц в виде снижения их тонуса и гипорефлексии [19,20].

При обследовании больного с остеохондрозом шейного отдела позвоночника важно знать объем движений шеи в норме: ротационные движения – 90° в каждую сторону, наклон головы в стороны – до 45°, разгибание шеи – до 40°, сгибание – до соприкосновения подбородка с грудиной. Эти движения при заболевании ограничены и сопровождаются болями и хрустом. Часто шейный лордоз сглажен, а голова наклонена в больную сторону [21].

Рентгенологическому исследованию принадлежит ведущая роль в выявлении характера и протяженности процесса [22].

Рентгенограммы шейного отдела позвоночника проводят в прямой, боковой и косых проекциях. В начальных стадиях заболевания целесообразны функциональные исследования – рентгенограммы при максимальном разгибании и сгибании шейного отдела позвоночника [25].

Рентгенологически изменения при I стадии остеохондроза не выявляются.

Во II стадии выявляются следующие рентгенологические симптомы: выпрямление физиологического лордоза; может отмечаться симптом струны, т.е. выпрямление лордоза на уровне нескольких позвонков, а в других отделах лордоз сохранен, симптом ложного спондилитеза или соскальзывания, или симптом лесенки. На рентгенограммах с функциональной нагрузкой (в положениях сгибания и разгибания шейного отдела позвоночника) эти симптомы выявляются более отчетливо. II стадия может продолжаться 2-3 года и завершается полным разрывом диска.

III стадия – полный разрыв диска.

На рентгенограммах в прямой проекции деформация крючковидных отростков. Отмечается их удлинение, заострение, утолщение. Определяется также симптом утолщения или уплотнения замыкательных пластинок тел позвонков, склероз их. На прямых рентгенограммах может определяться обызвествление щитовидного хряща. Обызвествление последнего выражено на стороне более грубой деформации унко-verteбральных сочленений (А.Ю. Ратнер).

На боковых рентгенограммах также определяется склероз замыкательных пластинок и удается выявить уменьшение высоты межпозвоночного диска, выявляется скошенность передних углов тел.

На косых рентгенограммах выявляется межпозвоноковое отверстие. Оно представляется суженным и деформированным.

IV стадия остеохондроза шейного отдела позвоночника характеризуется распространением дегенеративного процесса на другие элементы межпозвоночного сочленения. В шейном отделе позвоночника развивается артроз унко-verteбрального сочленения. Разрастания в области сустава Люшка вызывают сдавление позвоночной артерии.

На косых рентгенограммах выявляется сужение межпозвоночных отверстий за счет пролябирования в них задних унко-verteбральных разрастаний [39].

Деформирующий спондилез. Рентгенологическими признаками его являются краевые костные, иногда сливающиеся разрастания, ведущие к образованию блока между телами позвонков данного сегмента. При этом сохраняется нормальная высота диска, а склероз замы-

кательных пластинок отсутствует [16].

Деформирующий спондилоартроз рентгенологически характеризуется тремя основными признаками: снижением высоты суставной щели, субхондральным остеосклерозом эпифизов и образованием краевых костных разрастаний [17,23,24].

Проблема предупреждения развития **дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника** и устранения болевого синдрома становится все более актуальной и требует решения как в плане разработки действенной программы диагностики, лечения, физической реабилитации, так и в плане ее доступности для всех категорий населения [26,27,28,29].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) практически по всему миру дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника достигают размеров пандемии и являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой.

Сложившееся на сегодня в большинстве лечебных учреждений мнение заключается в том, что хирургическое лечение дискогенной болезни показано только у 10-12% больных. Все остальные больные по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и осложнений могут и должны получать консервативное лечение [2]. Несмотря на наличие эффективных средств консервативного лечения, существование десятков методик, часть больных нуждается в оперативном лечении. На сегодняшний день оперируется 0,3% всех больных [30,32,33,34].

В настоящее время все шире применяются малоин-

вазивные методы эндоскопической нуклеотомии под контролем КТ, лазерная вапоризация межпозвонковых дисков. Последние 5 лет появился новый метод малоинвазивной плазменной дисковой нуклеопластики, основанной на контролируемой подаче в диск низких температур с абляцией и коагуляцией. Обнадешивающие результаты использования протезов «Prodisc» продемонстрировали на 24-й Международной конференции по малоинвазивным технологиям южнокорейские ортопеды.

«Золотым» стандартом на данный момент является микродискэктомия, сводящая к минимуму травматизацию тканей эпидурального пространства, не вызывающая нарушений нормальной анатомии костно-суставного аппарата позвоночника, что в значительной степени уменьшает опасность развития послеоперационных осложнений [35,36,37,43].

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: 21.06.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абельская И.С., Михайлов О.А., Смычек В.Б. Шейный остеохондроз: диагностика и медицинская реабилитация. – Минск, 2007. – 347 с.
2. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // Русский медицинский журнал. – 2003. – №4. – С.85-88.
3. Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога // Научно-практическая ревматология. – 2003. – №2. – С.72-76.
4. Антонов И.П. Вопросы классификации и формулировка диагноза заболеваний периферической нервной системы // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1984. – Т. 84. №4. – С.498-502.
5. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его неврологических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1986. – Т. 86. №4. – С.481-488.
6. Богачева Л.А., Снеткова Е.П., Бакалова Т.А. и др. Дорсалгия: этиология, патогенез, основные клинические проявления // Клинический вестник. – 1995. – №4. – С.29-31.
7. Богачева Л.А., Снеткова Е.П. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли) // Неврологический журнал. – 1996. – №2. – С.
8. Веселовский В.П. Патогенез остеохондроза позвоночника. – Л.-М., 1984. – 28 с.
9. Вознесенская Т.Г. Боли в спине: взгляд невролога // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. №2. – С.257-261.
10. Голубев В.Л. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева, А.М. Вейн. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 736 с.
11. Гэлли Р.Л., Спайт Д.У., Симон Р.Р. Неотложная ортопедия. Позвоночник: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – 432 с.
12. Дмитриева А.М. Сравнительная оценка рентгенологических методов исследования в диагностике дегенеративно-дистрофических поражений поясничных межпозвонковых дисков // В кн.: II Всеросс. съезд рентгенол. – Л., 1966. – С.59-60.
13. Дьяченко В.А., Тагер И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1971. – 335 с.
14. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника: диагностика, лечение, профилактика: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 271 с.
15. Епифанов В.А., Ролик И.С., Епифанов А.В. Остеохондроз позвоночника. – М.: Медицина, 2000. – 344 с.
16. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей. – М.: Видар-М, 2009. – 375 с.
17. Зедгендзе Г.А., Жарков П.Л. Методики рентгенологического и радиологического исследования позвоночника и крупных суставов. – Ташкент: Медицина УзССР, 1979. – 207 с.
18. Камалов И.И. Сравнительная клинико-рентгенологическая характеристика дегенеративно-дистрофических изменений различных сегментов позвоночника // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89. №4. – С.28-33.
19. Камчатов П.Р. Острая спондилогенная дорсалгия – консервативная терапия // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. №10. – С.64-74.
20. Колесов С.В., Палатов А.Е. Болевой синдром в шейном отделе позвоночника у детей и подростков с краниовертебральной патологией // Вертебрология – проблемы, поиски, решения: матер. науч. конф. – М., 1998. – С.112-113.
21. Луцик А.А., Шмитт И.Р., Пезанова М.А. Грудной остеохондроз. – Новосибирск: Издатель, 1998. – 280 с.
22. Марчук В.П., Михайлов А.Н., Рыбин И.А. и др. Актуальные вопросы лучевой диагностики // Мат. науч.-практ. конф. – Минск, 2001. – С.55-63.
23. Мендель О.И., Никифоров А.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №4. – С.34-39.
24. Михайлов М.К., Володина Г.И., Ларюкова К.Н. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – Казань: Фен, 1993. – 139 с.
25. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова В.В. Рентгено-спондилометрическая характеристика биомеханики в шейных позвоночно-двигательных сегментах при вертикальном положении пациента // Медицинская визуализация. – 2010. – №1. – С.98-103.
26. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. №6. – С.61-64.
27. Никифоров А.С., Мендель О.И. Остеохондроз и спондилоартроз позвоночника как проявления единого дегенеративного процесса. Современные подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2006. – №23 (14). – С.1708-1713.
28. Орлова М.А. Диагностика и лечение нестабильности

шейного отдела позвоночника у детей: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996.

29. *Осна А.И.* Патогенетические основы клинических проявлений остеохондроза позвоночника // Остеохондроз позвоночника. – Новокузнецк, 1973. – Т. 1. – С.7-15.

30. *Продан А.И.* Ортопедические аспекты хирургического лечения стеноза позвоночного канала // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – №1. – С.93-97.

31. *Продан А.И., Радченко В.А., Корж Н.А.* Дегенеративные заболевания позвоночника. Том 1. Семиотика. Классификация. Диагностика. – Харьков: ИПП «Контраст», 2007. – 272 с.

32. Практическая нейрохирургия: рук. для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.

33. *Путилина М.В.* Особенности диагностики и лечения дорсопатий в неврологической практике // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (8). – С.44-48.

34. *Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е., Гайдар Б.В., Парфенов В.Е.* Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника: рук. для врачей. – СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2011. – 218 с.

35. *Сороковиков В.А.* Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) и патогенетически обоснованные способы его коррекции: Дис... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2003. – 187 с.

36. *Сороковиков В.А., Малышев В.В.* Посттравматический синдром нестабильности позвоночно-двигательного сегмента. – Иркутск, 2003. – 117 с.

37. *Сулайманов Ж.Д.* Корпородез как метод лечения нестабильных форм остеохондроза // Хирургия позвоночника. – 2008. – №2. – С.36-40.

38. *Тагер И.Л.* Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.

39. *Толстокоров А.А., Пицин Э.М.* Рентгенологические методы в диагностике остеохондроза позвоночника // Клиническая медицина. – 1978. – Т. 66. №10. – С.75-79.

40. *Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю.* Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 187 с.

41. *Хелимский А.М.* Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза. – Хабаровск: РИОТИП, 2000. – 256 с.

42. *Цементис С.А.* Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / Под ред. Е.И. Гусева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

43. *Eleraky M.A., Llanos C., Sonntag V.K.* Cervical corpectomy: report of 185 cases and review of the literature // J.Neurosurg. – 1999. – Vol.90 (1 Suppl). – P.35-41.

44. *Kim S.M., Lim T.J., Paterno J., et al.* A biomechanical comparison of three surgical approaches in bilateral subaxial cervical facet dislocation // J. Neurosurg Spine. – 2004. – Vol. 1. №1. – P.108-115.

45. *Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N., et al.* The complex diagnosis of cervical spinal stenosis and secondary neurologic failures // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10. №3. – С.28-33.

REFERENCES

1. *Abelskaya I.S., Mikhaylov O.A., Smichek V.B.* Cervical osteochondrosis: diagnostics and medical rehabilitation. – Minsk, 2007. – 347 p. (in Russian)

2. *Alekseyeva L.I.* Present-day approaches in treatment of osteochondrosis // Russkij Meditsinskij Zhurnal. – 2003. – №4. – P.85-88. (in Russian)

3. *Amirdzhanova V.N., Koylubayeva G.M.* Methodology of QOL evaluation in rheumatological practice // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2003. – №2. – P.72-76. (in Russian)

4. *Antonov I.P.* Classification and diagnostics of PNS disorders // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1984. – Vol. 84. №4. – P.498-502. (in Russian)

5. *Antonov I.P.* Pathogenesis and diagnostics of vertebral osteochondrosis and its neurological manifestations: state of the issue and research prospects // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1986. – Vol. 86. №4. – P.481-488. (in Russian)

6. *Bogachiova L.A., Snetkova E.P., Bakalova T.A., et al.* Dorsalgia: etiology, pathogenesis and general clinical manifestations // Klinicheskiy vestnik. – 1995. – №4. – P.29-31. (in Russian)

7. *Bogachiova L.A., Snetkova E.P.* Dorsalgia: classification, pathogenetic mechanisms and methods of treatment (experience of specialized pain treatment unit) // Nevrologicheskij zhurnal. – 1996. – №2. – http://www.vipmed.ru. Index. Sema?a=articles@pid=224.08.01.2005. (in Russian)

8. *Veselovskiy V.P.* Pathogenesis of vertebral osteochondrosis. – Leningrad-Moscow, 1984. – 28 p. (in Russian)

9. *Voznesenskaya T.G.* Dorsalgia: neurologist's view of the problem // Consilium medicum. – 2006. – Vol. 8. №2. – P.257-261. (in Russian)

10. *Golubev V.L.* Neurological syndromes: Guide for physicians // Ed. V.L. Golubeva, A.M. Vein. – 2nd ed., revised and corrected. – Moscow: MEDpress-inform, 2007. – 736 p. (in Russian)

11. *Galli R.L., Späite D.U., Simon R.R.* Emergency Orthopedics: the Spine / Transl. from English. – Moscow: Meditsina, 1995. – 432 p. (in Russian)

12. *Dmitriyeva A.M.* Comparative characteristics of radiological methods in diagnostics of degenerative-dystrophic disorders of lumbar intervertebral disks // In: II Vseross. sezdentgenologov. – Leningrad, 1966. – P.59-60. (in Russian)

13. *Dyachenko V.A., Tager I.L.* X-ray diagnostics of vertebral disorders. – Moscow: Meditsina, 1971. – 335 p. (in Russian)

14. *Epifanov V.A., Epifanov A.V.* Vertebral osteochondrosis: diagnostics, treatment and prevention (Guide for physicians). – Moscow: MEDpress-inform, 2004. – 271 p. (in Russian)

15. *Epifanov V.A., Rolik I.S., Epifanov A.V.* Vertebral osteochondrosis. – Moscow: Meditsina, 2000. – 344 p. (in Russian)

16. *Zharkov P.L.* Osteochondrosis and other dystrophic changes of supporting-motor system in adults and children. –

Moscow: Vidar-M, 2009. – 375 p. (in Russian)

17. *Zedgenidze G.A., Zharkov P.L.* Techniques of X-ray and radiological examination of the spine and major joints. – Tashkent: MeditsinaUzSSR, 1979. – 207 p. (in Russian)

18. *Kamalov I.I.* Comparative clinical-radiological characteristics of degenerative-dystrophic changes of various part of the vertebra // Jurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1989. – Vol. 89. №4. – P.28-33. (in Russian)

19. *Kamchatov P.R.* Acute spondylogenicdorsalgia – conservative treatment // Russkiy meditsinskiy zhurnal. – 2007. – Vol. 15. №10. – P.64-74. (in Russian)

20. *Kolesov S.V., Palatov A.E.* Pain syndrome in cervical part of the spine in children and teenagers with craniovertebral pathology // Vertebrologia – problem, poiski, resheniya: mater. nauch. konf. – Moscow, 1998. – P.112-113. (in Russian)

21. *Lutsik A.A., Shmidt I.R., Peganova M.A.* Dorsal spine osteochondrosis. – Novosibirsk: Izdatel, 1998. – 280 p. (in Russian)

22. *Marchuk V.P., Mikhaylov A.N., Ribin I.A., et al.* Urgent issues of radial diagnostics // Materialinauchno-prakt. konferentsii. – Minsk, 2001. – P.55-63. (in Russian)

23. *Mendel O.I., Nikiforov A.S.* Degenerative spine disorders, their complications and treatment // Russkij meditsinskij zhurnal. – 2006. – Vol. 14. №4. – P.34-39. (in Russian)

24. *Mikhaylov M.K., Volodina G.I., Laryukova K.N.* Differential X-ray diagnostics of vertebral disorders. – Kazan: Fen, 1993. – 139 p. (in Russian)

25. *Mikhaylov A.N., Zharnov A.M., Zharnova V.V.* Radiological-spondilometric characteristics of biomechanics in cervical vertebral-motor segments at vertical state of the patient's body // Miditsinskaya vizualizatsiya. – 2010. – №1. – P.98-103. (in Russian)

26. *Nasonova V.A.* Issue of osteoarthritis in the early XXI century // Consilium medicum. – 2000. – Vol. 2. №6. – P.61-64. (in Russian)

27. *Nikiforov A.S., Mendel O.I.* Osteochondrosis and spondylarthrosis of the spine as manifestations of a single degenerative process. Present-day methods of treatment // Russkij Meditsinskij Zhurnal. – 2006. – №23 (14). – P.1708-1713. (in Russian)

28. *Orlova M.A.* Diagnostics and treatment of cervical spine instability in children: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 1996. – 22 p. (in Russian)

29. *Osna A.I.* Pathogenetic grounds of vertebral osteochondrosis clinical manifestations // Osteohondroz pozvonochnika. – Novokuznetsk, 1973. – Vol. 1. – P.7-15. (in Russian)

30. *Prodan A.I.* Orthopedic aspects of surgical treatment of spinal stenosis // Ортопедия, травматология I protezirovaniye. – 2005. – №1. – P.93-97. (in Russian)

31. Prodan A.I., Radchenko V.A., Korzh N.A. Degenerative disorders of the spine. Volume 1. Semiotics. Classification. Diagnostics. – Kharkov: IPP Kontrast, 2007. – Vol. 1. – 272 p. (in Russian)
32. Practical neurosurgery: Guide for physicians / Ed. B.V. Gaydar. – Saint-Petersburg: Gippokrat, 2002. – 648 p. (in Russian)
33. Putilina M.V. Diagnostics and treatment of dorsopathy in neurological practice // Consilium medicum. – 2006. – Vol. 8. №8. – P.44-48. (in Russian)
34. Rameshvily T.E., Trufanov G.E., Gaydar B.V., Parfionov V.E. Degenerative-dystrophic disorders of the spine: Guide for physicians. – Saint-Petersburg: ELSBI-SPb, 2011. – 218 p.
35. Sorokovikov V.A. Developing of instability syndrome in a vertebral-motor segment and pathogenetically grounded methods of its correction: Dissertation of doctor of medical sciences. – Irkutsk, 2003. – 187 p. (in Russian)
36. Sorokovikov V.A., Malishev V.V. Posttraumatic syndrome of instability of vertebral-motor segment. – Irkutsk, 2003. – 117 p. (in Russian)
37. Sulaymanov Zh.D. Fusion and a method of treatment of unstable forms of osteochondrosis // Hirurgia pozvonochnika. – 2008. – №2. – P.36-40. (in Russian)
38. Tager I.L. X-ray diagnostics of the spine disorders. – Moscow: Meditsina, 1983. – 208 p. (in Russian)
39. Tolstokorov A.A., Pishchin E.M. X-ray methods of vertebral osteochondrosis diagnostics // Klinicheskayameditsina. – Vol. 66. №10. – P.75-79. (in Russian)
40. Ulrikh E.V., Mushkin A.Yu. Vertebrology in terms, figures and images. – Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2002. – 187 p. (in Russian)
41. Khelimskiy A.M. Chronic discogenic pain syndromes in cervical and lumbar osteochondrosis. – Khabarovsk: RIOTIP, 2000. – 256 p. (in Russian)
42. Tsementis S.A. Differential diagnostics in neurology and neurosurgery / Ed. E.I. Gusev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2005. – 368 p.
43. Eleraky M.A., Llanos C., Sonntag V.K. Cervical corpectomy: report of 185 cases and review of the literature // J.Neurosurg. – 1999. – Vol.90 (1 Suppl). – P.35-41.
44. Kim S.M., Lim T.J., Paterno J., et al. A biomechanical comparison of three surgical approaches in bilateral subaxial cervical facet dislocation // J. Neurosurg Spine. – 2004. – Vol. 1. №1. – P.108-115.
45. Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N., et al. The complex diagnosis of cervical spinal stenosis and secondary neurologic failures // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10. №3. – С.28-33.

Информация об авторах:

Кириенко Анна Николаевна – заведующая рентгенотделением, врач-рентгенолог, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова д.283-б, e-mail: Annakir1972@mail.ru; Сороковиков Владимир Алексеевич – директор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; Поздеева Надежда Алексеевна – заведующая отделением лучевой диагностики, к.м.н., врач высшей категории, 664003, г. Иркутск ул. Борцов Революции, 1.

Information About the Authors:

Kirienco Anna Nikolayevna – Head of Radiological Department, high level certificate roentgenologist, 664033, Russia, Irkutsk, Lermontova str., 283b, e-mail: Annakir1972@mail.ru; Sorokovikov Vladimir Alekseyevich – Director, Head of the Department, MD, PhD, DSc, Professor, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, tel. (3952) 290345; Pozdeeva Nadezhda A. – Head of the Radiological Department, PhD, high level certificate physician, tel.: (3952) 290356.

© ДОЛГИХ Д.В., ШИРОКОРАД В.И., ДОЛГИХ В.Т. – 2015
УДК: 616.62-006.6-089-053.9

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА)

Дмитрий Владимирович Долгих¹, Валерий Иванович Широкоград¹, Владимир Терентьевич Долгих²
(¹Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, гл. врач – д.м.н., проф. А.Н. Махсон;
²Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков)

Резюме. Проведен анализ современных данных, касающихся причин и условий, вызывающих рак мочевого пузыря. Описаны возможные патогенетические факторы формирования поверхностного, неинвазивно-мышечного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: онкоурология, рак мочевого пузыря, этиология, патогенез.

BLADDER CANCER (ETIOLOGY AND PATHOGENESIS)

D.V. Dolgikh¹, V.I. Shirokorad¹, V.T. Dolgikh²
(¹Moscow municipal clinical oncological hospital № 62, Russia; ²Omsk State Medical University, Russia)

Summary. An analysis of contemporary publications relating to the causes and conditions that cause bladder cancer has been conducted. The possible pathogenetic factors of the development of superficial, non-invasive-muscle and muscle-invasive bladder cancer have been described.

Key words: oncology, bladder cancer, etiology, pathogenesis.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и 4-5% случаев всех онкологических заболеваний [15,64], занимая 4-е по распространенности место среди злокачественных заболеваний у мужчин после поражения предстательной железы, легких, желудочно-кишечного тракта [2]. В 30-50% случаев впервые диагностированный РМП – это инвазивный рак; реже встречаются аденокарциномы и низкодифференцированный рак [28]. На момент установления диагноза у 30,4% заболевших диагностируют неоперабельные местно-распространенные, а у 11,6% – диссеминированные формы заболевания [8].

Для России характерно позднее выявление РМП, что

значительно затрудняет лечение больных и ухудшает прогноз. Выживаемость больных РМП напрямую зависит от глубины инвазии и наличия метастазов, т.е. стадии заболевания. Летальность в течение первого года наблюдения в России составляет 23,1% [15]. Таким образом, рак мочевого пузыря представляет собой не только медицинскую, но и социально значимую проблему [14]. Злокачественные новообразования мочевого пузыря в 2012 году составили 2,7% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 13-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов, причем среди мужского населения они составили 4,6% всех злокачественных новообразований.

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, подавляющее большинство злокачественных новообразований (до 90%) в той или иной мере связаны с неблагоприятными факторами внешней среды, накоплением в ней генотоксических соединений, в том числе канцерогенов и мутагенов [6]. Генетический дефект может быть вызван такими генотоксическими факторами, как бензол, мелфалан, азатиоприн, хлорбутил, бензпирен, анилиновые красители, неорганические соединения хрома, никеля, селена; физическими факторами (радиационное, ультрафиолетовое, лазерное облучение) и онкогенными вирусами [6]. Непосредственное действие канцерогена на клетку обуславливает повреждение ДНК, нарушая нормальную функцию генов и контролируемых белков, что называют инициацией опухолевого процесса. Многие из генов, вовлеченных в канцерогенез, кодируют белки, необходимые для пролиферации, дифференцировки и апоптоза [13].

В настоящее время известно большое количество генов и генных семейств, контролирующих синтез белков, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков и играющих важную роль в процессах токсичности и канцерогенности [50]. Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, подвергается биотрансформации и выводится из него. Однако нередко промежуточные продукты биотрансформации, особенно на начальных этапах этого процесса, могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной и канцерогенной активностью, чем исходные соединения, и вследствие этого являться причиной различных патологических состояний и болезней. Система биотрансформации ксенобиотиков представлена сложным процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение эндогенных и экзогенных токсичных соединений [9]. Фаза активации находится под контролем цитохромов P450, эстераз, амидаз, алкогольдегидрогеназ и т.д. [10]. Главное назначение фазы детоксикации ксенобиотиков – это нейтрализация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов, накопленных в организме. Ферменты детоксикации (глутатион-, глюкоронил- и ацетилтрансферазы) ксенобиотиков экспрессируются во многих тканях и функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков [66].

В процессе превращения нормальной клетки в злокачественную в ее генетическом аппарате накапливается большое количество различных изменений, происходящих как спонтанно, так и индуцированных канцерогенами, совокупность которых приводит к тому, что злокачественный потенциал опухоли у каждого конкретного пациента может значительно варьировать [17]. Происходящие в процессе малигнизации изменения в геноме клетки являются первичным событием по отношению к приобретаемому ею злокачественным свойством, поэтому обнаружение этих повреждений и установление связи между ними и клиническим поведением опухоли – приоритетное направление на современном этапе развития онкологии.

Применение современных генно-инженерных технологий, позволяющих направленно вводить онкогены или удалять супрессоры опухолей в заданной ткани [20,62,67], дает возможность с достаточной уверенностью утверждать, что при многих видах рака клетками зарождения являются взрослые стволовые клетки [22]. Только взрослые стволовые клетки присутствуют в ткани достаточно длительное время, чтобы накопить несколько мутаций, необходимых для развития рака. Клетка, в которой зарождается рак, может определяться множеством внешних и внутренних факторов, поскольку стволовая клетка сильно зависит от своей ниши, а также от повреждений или воспалительных процессов в области, где эта клетка располагается [67].

У человека существует генетический контроль метаболизма, поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут либо сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повы-

шенную чувствительность к повреждающим агентам. Индивидуальная предрасположенность к онкологическим заболеваниям также обусловлена различиями в детоксикации ксенобиотиков [9].

Еще одним фактором риска развития рака мочевого пузыря является ионизирующее излучение. Отмечено двукратное, четырехкратное увеличение риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря после применения дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы и гинекологических злокачественных опухолях [29].

Однако не все случаи взаимодействия организма с химическими и физическими канцерогенами запускают канцерогенез. Существуют многочисленные механизмы репарации поврежденной ДНК. Идентифицировано более 100 генов, регулирующих процессы репарации ДНК является ген *XRCC1*, но ассоциации полиморфных вариантов этого гена с развитием РМП еще недостаточно широко изучены. Белок, кодируемый геном *XRCC1*, является важным компонентом эксцизионной репарации оснований, исправляя поврежденные основания и одноцепочечные разрывы, вызванные ионизирующей радиацией и алкилирующими агентами. Наиболее часто встречающимся полиморфным вариантом является *Arg280His* [61]. Также *Arg280His* аллель связана с постоянным повреждением ДНК, появлением мутаций, остановкой клеточного цикла, вызванной ионизирующей радиацией.

Установлено, что *Ile/Val*, *Val/Val* и аллель *Val* полиморфного варианта *Ile462Val* гена *CYP1A1*; генотип *Val/Val* и аллель *Val* полиморфного локуса *Ile105Val* гена *GSTP1*; а также генотип *His/His* и аллель *His* полиморфного локуса *ARG 280His* гена *XRCC1* служат генетическими маркерами повышенного риска развития рака мочевого пузыря. Генотипы *Ilt/Ile* и аллель *Ile* полиморфного локуса *Ile462Val* гена *CYP1A1*; генотип *Arg/Arg* и аллель *Arg* полиморфного локуса *Arg280His* гена *XRCC1* являются факторами устойчивости к развитию злокачественных новообразований мочевого пузыря [9].

Среди факторов риска развития РМП 1-е место занимает курение. Риск этой опухоли у курильщиков разных стран примерно одинаков: заболевание напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [24]. Компоненты табачного дыма индуцируют экспрессию микросомальных ферментов (цитохрома *P450*, *1A1* и *1A2*) через активацию системы арил-гидрокарбонового рецептора, что может привести к нарушению равновесия между ксенобиотиками и скоростью их метаболизму и запуску механизмов канцерогенеза.

К факторам риска развития РМП относят привычку курить, особенности питания, профессиональную деятельность и качество воды. Все это наслаивается на различные нарушения обмена веществ и, возможно, на генетическую предрасположенность [33]. С возрастом тенденция увеличения частоты РМП возрастает [35]. Это может быть обусловлено тем, что с возрастом увеличивается частота нарушений уродинамики, развивающихся на фоне атеросклероза сосудов, заболеваний позвоночника, центральной нервной системы, сахарного диабета, развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы или склероза шейки мочевого пузыря.

На развитие рака мочевого пузыря влияют профессиональные вредности, алиментарные пристрастия пациентов, генетическая детерминация опухолевых образований, наличие воспалительных заболеваний мочеполовой системы и заболеваний, приводящих к интравезикальной обструкции. С возрастом у пациента в возникновении рака мочевого пузыря начинает преобладать наличие интравезикальной обструкции и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, меняется значимость и питьевого режима пациента, так как вне зависимости от питьевого режима наличие

остаточной мочи будет способствовать возникновению рака мочевого пузыря. В возрастной группе старше 70 лет среди факторов риска лидирующее место занимает курение сигарет, а инфравезикальная обструкция отходит на второе место.

П.Ф. Кику и соавт. [4] выявили высокую распространенность онкоурологической патологии в зонах критической и напряженной экологической ситуации, где расположены предприятия угольной, горно-химической промышленности, стройиндустрии, машиностроения и в районах с интенсивной химизацией сельского хозяйства. Рост заболеваемости населения злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки обусловлен ухудшением качества окружающей среды в связи с ростом техногенных нагрузок. РМП имеет тенденцию к нарастанию в направлении от континентальной биоклиматической зоны до побережья во всех экологических зонах, что в большей степени связано с различиями в структуре биоклимата побережья и континентальных районов края.

В этиологии РМП значительная роль отводится инфекции [63]. Сочетание нарушений уродинамики и хронической инфекции, часто наблюдаемых в клинике, являются фоном для развития хронического воспаления в стенке мочевого пузыря. Это увеличивает пролиферативную активность уротелия, и с этим связывают рост числа мутаций [60]. Длительное дренирование мочевого пузыря становится само по себе фактором риска развития инфекции. Кроме того, механическая травма катетером стенки мочевого пузыря на протяжении длительного времени поддерживает и усиливает воспалительную реакцию в слизистой оболочке мочевого пузыря, значительно увеличивая риск развития РМП [32].

Известно более 40 генитальных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), которые встречаются при доброкачественной и злокачественной патологии органов мужской мочеполовой сферы. Группу низкого онкогенного риска составляют в основном 6, 11, 42, 43, 44 типы, высокого онкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 типы [23]. Вопросам ассоциации рака мочевого пузыря с ВПЧ посвящен ряд работ, но результаты исследований остаются спорными. Высоко онкогенные типы ВПЧ идентифицированы у 52,4% мужчин со злокачественными заболеваниями мочевого пузыря, при этом персистенция 16 типа имела место в 95,5% гистологических образцов опухоли [43]. Наиболее часто при опухолях мочевого пузыря встречаются 16 и 18 типы ВПЧ [19]. Частота ассоциации ВПЧ с доброкачественной и злокачественной патологией органов мужской мочевыделительной системы позволяет рассматривать предстательную железу, половой член и мочевой пузырь как резервуар ВПЧ и свидетельствует о высоком риске их развития при персистенции папилломовирусов высокого онкогенного риска [3].

Оперативное лечение больных, страдающих РМП на фоне хронической задержки мочи, приводит к инфицированию госпитальными штаммами, с последующим развитием воспаления и усилением пролиферативной активности уротелия. Учитывая большое число рецидивов поверхностного РМП, и в целом не совсем удовлетворительные результаты оперативного лечения, роль госпитальной микрофлоры как фактора, провоцирующего воспалительную реакцию в слизистой оболочке мочевого пузыря, а следовательно усиливающего пролиферацию с увеличением числа мутаций имеет быть и требует дальнейшего изучения.

Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) относятся к системе трансмембранных циклинзависимых тирозинкиназ, которые при связывании с лигандами усиливают рост, пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток. Кроме того, эти рецепторы имеют ключевое значение в опухолевой трансформации и прогрессии. Гиперэкспрессия EGFR связана с прогрессией поверхностного РМП и безрецидивной выживаемостью больных [45], а совместная гиперэкспрессия

EGFR и онкопротеина *c-erb-B-2* характеризует агрессивный фенотип уротелиальных новообразований и связаны с высокой летальностью [34].

Как известно, коэкспрессия рецепторов EGFR и *c-erb-B-2* обладает чрезвычайной онкогенной активностью за счет включения *PI3K/PKB*-сигнального пути. Существенную роль во внутриклеточных процессах передачи сигнала рецепторов эпидермального фактора роста и интерферонов играют белки *STAT*. *STAT*-протеины наряду с *MAPK* и *Akt/mTOR* вовлечены в EGFR-опосредованные механизмы опухолевого роста [39].

Рецепторы EGFR играют ключевую роль в пролиферации не только мышечно-инвазивного РМП, но и *Ta-T1* уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Коэкспрессия EGFR и *c-erb-B-2* и последующее двукратное повышение пролиферативной активности может лежать в основе рецидивирования и прогрессии *Ta-T1* и должна учитываться наряду с другими неблагоприятными прогностическими факторами. В уротелиальных опухолях мочевого пузыря показатель пролиферативной активности положительно коррелирует с количеством *STAT1*-экспрессирующих клеток. В карциномах низкой степени злокачественности наблюдается прямая зависимость между пролиферацией опухолевых клеток и коэкспрессией *STAT1*, *c-erb-B-2*.

В последние годы активно дискутируется роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РМП. ВПЧ является онкогенным ДНК-содержащим вирусом. В настоящее время идентифицировано более 90 типов этого вируса, причем не менее 35 из них демонстрируют выраженный тропизм к клеткам слизистой оболочки урогенитальной области как мужчин, так и женщин. До 90% здоровых мужчин имеют в клетках половых органов последовательности ВПЧ, являясь, таким образом, резервуаром этого вируса [27]. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах – эписомальной (внехромосомной) и интегрированной. Эписомальная форма характерна для собственно инфицированных клеток и доброкачественных опухолей. Переход от предраковых состояний к раку сопровождается интеграцией вирусной ДНК в клеточный геном, а та, в свою очередь, делецией фрагмента вирусного генома и структурными перестройками, приводящими к изменению генетической программы вирусной и клеточной ДНК [1].

Как известно, геном вирусов группы ВПЧ представлен кольцевой ДНК и функционально разделен на два участка: ранний (*E*) и поздний (*L*). В раннем участке имеется 7 генов (*E1-E7*), контролирующих репликацию вирусной ДНК и трансформацию клеток. Интеграция вирусного генома сопровождается потерей *L*-участка и части *E*-участка, но при этом всегда сохраняются гены *E6* и *E7*. Основным онкогенным является ген *E6*, его продукт инактивирует противоопухолевый ген *Trp53* [59].

Характерной особенностью гена *E7* является его способность как к пролиферации клеток, так и к апоптозу. Несмотря на то, что продукты *E6* и *E7* по отдельности обладают определенным онкогенным потенциалом, совместная работа этих продуктов значительно усиливает онкогенное действие. Функции *E6* и *E7* также тесно связаны и на уровне нарушения регуляции клеточного цикла и размножения клеток [5].

Изучение полиморфных вариантов генов системы *Ahr-CYP* позволило выявить маркеры риска развития РМП: аллель *G* маркера *2454 A>G* гена *CYP1A1* (OR=2,940, аллель *delT* маркера *T-2467delT* гена *CYP1A2* (OR=2,83). Вместе с тем, исследования, проводимые при плоскоклеточном раке и кондиломе мочевого пузыря, выявляют лишь единичные ВПЧ-позитивные случаи, и авторы говорят об ограниченной роли вирусной инфекции в развитии РМП [36].

В литературе имеются публикации, указывающие на выявление лимфоцитов, содержащих вирус Эпштейн-Барр у пациентов с более высокими стадиями опухоле-

вого процесса мочевого пузыря [16,30]. Вирус Эпштейн-Барр относится к семейству герпес-вирусов, обладающих пантропностью к органам и тканям и способных вызывать многообразные манифестные формы заболевания, в том числе рак мочевого пузыря. О.Б. Лоран и соавт. [7] выявили статистически значимое повышение уровня вирусных антител у больных рецидивным, местно распространенным раком мочевого пузыря высокого потенциала злокачественности; статистически значимые коррелятивные связи между наличием вирусных ДНК в опухоли, уровнем их антител, стадией процесса и рецидивным характером опухоли. Онкогенные вирусы могут играть разную роль на определенных этапах онкогенеза: альтерация иммунной системы, онкогены, хромосомные транслокации и т.д.

В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток, а поэтому нарушения регуляции клеточного цикла – это неотъемлемый и основополагающий признак неопластической клетки. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клеток при новообразованиях является результатом дисрегуляции 2 основных путей контроля клеточного цикла: *p53/p21* и *p16/pRb* (*pRb* – белок ретинобластомы) [57].

В регуляции пролиферации большое значение имеет *p16/Rb*-контроль клеточного цикла. Фосфорилирование *pRb* комплексом “циклин-циклинзависимые киназы” (ЦЗК) способствует освобождению активатора транскрипции *E2F* в результате распада неактивного комплекса *pRb-E2F*, что приводит к входу клетки в синтетическую фазу клеточного цикла [31].

Продукты генов-супрессоров опухолевого роста *p15^{INK4b}* и *p16^{INK4a}* работают как негативные регуляторы клеточной пролиферации, взаимодействуя с ЦЗК-4 и подавляя ее киназную активность. В нормальных клетках эти молекулы действуют скоординированно в ответ на сигналы остановки клеточного цикла. В результате этого возникает задержка клетки в G₀-фазе для репарации поврежденной ДНК. В опухолевых клетках гены-супрессоры опухолевого роста часто бывают мутационно повреждены, а циклиновые комплексы – разрушены [25]. Вследствие этого опухолевые клетки проходят стадии клеточного цикла без репарации генетических повреждений.

В последние годы большое внимание уделяют исследованию *Arg/Pro*-полиморфизма 72-го кодона гена супрессора *p53*, который принимает участие в регуляции клеточного цикла и защите ДНК от мутаций при воздействии потенциальных канцерогенов [49]. В основе инактивации генов-супрессоров опухолей и селективного роста злокачественно измененных клеток лежат генетические и эпигенетические повреждения. Генетические изменения включают точковые мутации, делеции, перестройки, тогда как эпигенетические изменения (метилирование) влияют на временной и пространственный контроль экспрессии гена без изменения в последовательности ДНК. Механизмом эпигенетических изменений служит обратимое присоединение метильной группы к цитозину в СО-динуклеотидах, расположенных в регуляторных участках генов. Это явление получило название аномального метилирования генов в опухоли [В.Н. Попов и соавт., 2008]. Полагают, что эпигенетические нарушения являются наиболее ранними и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания.

Инактивация генов, регулирующих клеточный цикл посредством аномального метилирования, широко представлена при РМП. Для многих генов-супрессоров показано аномальное метилирование в опухоли мочевого пузыря, но с различной интенсивностью [56]. При РМП достаточно редко происходит аномальное метилирование гена *p16*, его инактивация в опухоли этого типа – чаще результат потери фрагмента *9p21* [52].

Важную роль в нарушении процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток при неопластической трансформации играют цитокины [11]. Установлено,

что полиморфизмы цитокинов *ИЛ-4*, *ИЛ-10* могут быть потенциальными генетическими факторами риска для РМП [21].

Подавляющую часть поверхностных форм РМП составляют преинвазивные папиллярные карциномы (*Ta*) – низкоккачественные по патоморфологическим критериям, склонные к рецидивированию, но при этом редко переходящие к инвазивному росту [41]. Реже встречаются карциномы *in situ* (*Tis*), потенциально высокозлокачественные опухоли, которые считаются предшественниками мышечно-инвазивного рака, склонными к мультифокальному росту с распространением на уретерий мочеточников и уретры, а также опухоли, распространяющиеся на субэндотелиальную соединительную ткань (*T1*) [42]. Значительные различия в клиническом течении этих форм поверхностного РМП отражают биологическую разновидность опухолей, т.е. особенности молекулярного патогенеза. Интенсивное изучение опухолевого процесса привело к формированию представления о двух основных путях молекулярного патогенеза РМП [54,58].

С молекулярно-генетической точки зрения *первая* патогенетическая группа (поверхностные папиллярной карциномы, т.е. стадия *Ta*) характеризуется ограниченным числом генетических изменений: делециями участков 9-й хромосомы (до 70% случаев) [38] и активацией мутации гена *FGFR3* [53] – до 80% случаев.

Вторая патогенетическая группа РМП характеризуется выраженной хромосомной нестабильностью, нарушением контроля клеточного цикла и апоптоза за счет мутаций и делеций генов, кодирующих белки *p53*, *Rb* и других участников их каскадов [65]. Наиболее информативными маркерами прогноза для поверхностного РМП служат мутации *FGFR3* и мутации/экспрессия *p53*, причем наличие этих нарушений являются взаимоисключающими [18].

FGFR3 участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки опухоли и ангиогенеза [54]. Показана прямая корреляция мутаций гена этого рецептора с низким уровнем злокачественности, хорошим прогнозом, низким риском прогрессирования поверхностного РМП [65]. Белок *p53* – основной участник одноименного каскада регуляции клеточного цикла и апоптоза и наиболее хорошо исследованный маркер прогноза при РМП [47]. Кроме того, при РМП выявлены мутации гена *Ras*, биологический эффект которых аналогичен мутации *FGFR* и заключается в конституитивной активации внутриклеточного сигнального каскада MAPK [40].

Процессы злокачественной трансформации уретерия происходят при нарушении молекулярных взаимодействий, регулирующих клеточный гомеостаз [37]. Выделено несколько ключевых молекул и путей, которые вовлечены в регуляцию важнейших клеточных процессов, а также в онкогенез и прогрессирование рака мочевого пузыря. Это регуляция клеточного цикла, апоптоз, рост клеток, опухолевый ангиогенез и инвазия. Ключевые молекулярные маркеры служат важными показателями исхода и чувствительности к проводимому лечению [48].

Изменения, происходящие в клеточном цикле, регулируются прежде всего сигнальными путями, вовлекающими белки *p53* и ретинобластомы, которые тесно связаны с процессами апоптоза и регуляцией генов. Ген супрессора опухоли *TP53* расположен в локусе *p13.1* хромосомы *17*, кодирует основной белок сигнального пути регуляции клеточного цикла *p53* [46]. Белок *p53* инициирует переход клетки из фазы *G1* в *S* клеточного цикла посредством транскрипционной активации *p21*. Хотя в большинстве случаев рака мочевого пузыря обнаруживается утрата *17p* только одной из хромосом, мутация в другой хромосоме может инактивировать *TP53*, приводя к потере супрессивной функции белка.

Способность к инвазии – главная особенность опухолевого роста. При раке мочевого пузыря инвазия

опухолевых клеток происходит в сосуды, лимфатические узлы и окружающие ткани. И здесь велика роль кадгеринов. Кадгерины присутствуют во всех тканях и являются основными медиаторами межклеточной адгезии. Отмечено, что сниженная экспрессия кадгерина У значимо коррелирует с повышенным риском рецидивирования и прогрессии опухоли, а также жизни больных раком мочевого пузыря [51].

Интегрины – трансмембранные гликопротеиновые гетеродимеры, которые регулируют клеточные процессы, являются рецепторами для белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как ламинин и коллаген, которые сохраняют нормальную архитектуру ткани. При раке мочевого пузыря изучается главным образом $\alpha\beta$ -интегрин. При мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря наблюдается потеря полярности $\alpha\beta$ -интегрина. Течение заболевания у пациентов с опухолями, имеющими слабую $\alpha\beta$ -иммунореактивность, более благоприятное, чем у больных с отсутствием экспрессии или с гиперэкспрессией [44].

Способность опухоли разрушать матрикс и проникать сквозь базальную мембрану опосредуется воздействием некоторых протеаз, в частности *uPA* (активатор плазминогена урокиназного типа) и *MMPs*.

Мутации в гене-онкосупрессоре *TP53* наблюдаются приблизительно в половине всех злокачественных новообразований человека. При раке мочевого пузыря молекулярные изменения *TP53* ассоциированы с более агрессивным опухолевым фенотипом, высокой степенью распространения, низкой степенью дифференцировки, большим размером опухоли, солидным характером роста, наличием метастазов. При анализе мутаций отдельных экзонов обнаружено, что молекулярные изменения в 8-м и 5-м экзонах ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в случае соответственно немышечно-инвазивным и мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [12].

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. Авторы самостоятельно участвовали в написании рукописи и не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Морозов А.А. и др. Выявление ДНК вируса папилломы человека в поверхностной уротелиальной карциноме мочевого пузыря // Онкоурология. – 2008. – №1. – С.34-35.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – №3. – С.52-89.
3. Каприн А.Д., Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. Актуальность поиска новых возможностей профилактики ВПЧ-ассоциированной доброкачественной и злокачественной патологии органов женской и мужской мочеполовой сферы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №3. – С.92-95.
4. Кику П.Ф., Морева В.Г., Юдин С.В. и др. Оценка эпидемиологического риска заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в биоклиматических зонах приморского края // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2015. – №4. – С.40-46.
5. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папилломы // Биохимия. – 2000. – №1. – С.79-91.
6. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №1. – С.8-12.
7. Лоран О.Б., Сиянова Л.А., Гундорова Л.В. и др. Латентная герпес-вирусная инфекция в онкогенезе рака мочевого пузыря // Современная онкология. – 2015. – Т. 17. №3. – С.96-99.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. – М.: Вердана, 2002. – 243 с.
9. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Викторова Т.В. и др. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №2. – С.30-33.
10. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. – Новосибирск, 2003. – 203 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С.8-15.
12. Смаль М.П., Ролевич А.И., Набебина Т.И. и др. Мутации гена *TP53* и их прогностическая значимость при раке мочевого пузыря // Молекулярная медицина. – 2015. – №6. – С.26-32.
13. Ставровская А.А. Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – 413 с.
14. Чернышев И.В., Самсонов Ю.В. Оценка качества жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С.38-42.
15. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М., 2012. – 260 с.
16. Abe T, Shinohara N, Tada M, et al. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers // Int. J. Urol. – 2008. – Vol. 15. №5. – P.429-434.
17. Ali-El-Dein B, Sarhan O, Hinev A, et al. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index // BJU Int. – 2003. – Vol. 92. №4. – P.393-399.
18. Bakkar A, Wallerand H, Radvanyi F, et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P.8108-8112.
19. Barghi M.R., Rahjoo T, Borghai M, et al. Association between the evidence of human papillomavirus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses // Arch. Iran. Med. – 2012. – Vol. 15. №9. – P.572-574.
20. Barker N. Adult intestinal stem cell; critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration // Nature Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15. №1. – P.19-33.
21. Basturk, et al. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy // Cytokine. – 2006. – Vol. 35. №1-2. – P.1-5.
22. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer // Nature Cell Biol. – 2013. – Vol. 15. №2. – P.126-134.
23. Bouwes J.N., Neale R.E., Abeni D, et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. №23. – P.9777-9786.
24. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 86. №2. – P.289-294.
25. Cairns P, Polascik T.J., Eby Y, et al. Frequency of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors // Nat. Genet. – 1995. – Vol. 11. №2. – P.210-212.
26. Cui L, Shi Y, Qian J, et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
27. Cecchini S, Cipparone I, Confortini M. Urethral cytology of cytobrush specimens // Acta Cytol. – 1998. – Vol. 32. – P.314-317.
28. Chahal R, Sundaram S.K., Fotman D.F, et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 43. №3. – P.246-257.
29. Chrouser K, Leibovich B. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer // J. Urol. – 2006. – Vol. 174. №1. – P.107-110.
30. Chuang K.L., Pang S.T., Liao S.K., et al. Epstein-Barr virus DNA load in tumor tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas // BJU Int. – 2011. – Vol. 107. №1. – P.150-154.

31. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // *Urol. Res.* – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
32. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., et al. Bladder Histological changes Associated with chronic indwelling urinary catheter // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. №4. – P.1106-1108.
33. Edward M., Messing M.D. Urothelial tumors of the urinary tract. Campbell's urology. – Eight edition. – N. York, 2002. – Vol. 4. – P.2741.
34. Gorgoulis V.G., Barbatis C., Poutias I., et al. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients // *Mod. Pathol.* – 1995. – Vol. 8. №7. – P.758-764.
35. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wings P. Cancer statistics // *Cancer J Clin.* – 2000. – Vol. 50. – P.7-12.
36. Guo C.C., Fine S.W., Epstein J.I. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30. №7. – P.883-891.
37. Hanahan D., Weinberg R.J. The hallmarks of cancer // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – P.57-70.
38. Hoglund M., Sall T., Heim S., et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways in transitional cell carcinoma // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P.8241-8246.
39. Jacobs M.A., Wotkowicz C., Baumgart E.D., et al. Epidermal growth factor receptor status and the response of bladder carcinoma cells to erlotinib // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 178. №4. Pt.1 – P.1510-1514.
40. Jebar A., Hurst C., Tomlinson D., et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24. – P.5218-5225.
41. Knowles M. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. №3. – P.361-373.
42. Lee R., Droller M. The natural history of bladder cancer. Implication for therapy // *Urol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 27. – P.1-13.
43. Li N., Yang I., Zhang Y., et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204. №2. – P.217-223.
44. Liebert M., Washington R., Wedemeyer G., et al. Loss of colocalization of $\alpha 6 \beta 4$ integrin and collagen VII in bladder cancer // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 144. – P.787-795.
45. Lipponen P., Esketinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erb-2, p53) expression and long-term prognosis // *Br. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 69. №6. – P.1120-1125.
46. Mitra A.P., Lin H., Datar R.H., et al. Molecular biology of bladder cancer: prognostic and clinical implications // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2006. – №5. – P.67-77.
47. Mitra A., Birkhahn M., Cote R. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer // *World J. Urol.* – 2007. – Vol. 25. №6. – P.563-571.
48. Mitra A.P., Cote R.J. Searching for novel therapeutics and targets: insights from clinical trials // *Urol. Jncol.* 2007. – Vol. 25. – P.341-343.
49. Mo L., Zheng X., Huang H.Y., et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. №2. – P.314-325.
50. Natagima A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility // *Can. Saude. Publica.* – 2002. – Vol. 18. №2. – P.357-377.
51. Nonomura N., Nakai Y., Nakayama M., et al. The expression of thymidine phosphorylase is a prognostic predictor for the intravesical recurrence of superficial bladder cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2006. – №11. – P.297-302.
52. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D., et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients // *Onkol Rep.* – 2004. – Vol. 11. №4. – P.745-751.
53. Ooi A., Herz F., Li S., et al. Ha-ras codon 12 mutation in papillary tumors of the urinary bladder: a retrospective study // *Int. J. Oncol.* – 1994. – Vol. 4. – P.85-90.
54. Ornitz D., Marie P. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease // *Genes Dev.* – 2002. – Vol. 16. – P.1446-1465.
55. Pasin E., Josephson D., Anirban P., et al. Superficial bladder cancer: An update on etiology, molecular development, classification, and natural history // *Rev Urol.* – 2008. – Vol. 10. №1. – P.31-43.
56. Pu R.T., Laitala L.E., Clark D.P. Methylation profiling of urothelial carcinoma in bladder biopsy and urine // *Acta Cytol.* – 2006. – Vol. 50. №5. – P.499-506.
57. Raspolini M.R., Nesi G., Baroni G., et al. p16 (INK4a) expression in urinary bladder carcinoma // *Urol. Androl.* – 2006. – Vol. 78. №3. – P.97-100.
58. Sanchez-Carbayo M., Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression // *Semin. Oncol.* – 2007. – Vol. 34. №2. – P.75-84.
59. Savelieva E., Belair C.D., Newton M.A., et al. 20q gain associates with immortalization: 20q13.2 amplification correlates with genome instability in human uroepithelial cells // *Oncogene.* – 1997. – Vol. 14. – P.551-560.
60. Shacter E., Sigmund A., Weitzman A. Chronic inflammation and cancer // *J Oncology.* – 2002. – Vol. 16. №2. – P.116-122.
61. Shen M., Hung R.J., Brennan P. Polymorphism of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3 < XPD interaction with environmental exposure and bladder cancer risk in a case-control study in Northern Italy // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention.* – 2003. – Vol. 12. – P.1234-1240.
62. Shibata M., Shen M.V. The roots of cancer: stem cells and the basis for tumor heterogeneity // *Bioessays.* – 2013. – Vol. 35. №3. – P.253-260.
63. Stanley B.M. Management of superficial bladder cancer // *Campbell's urology.* – 2002. – Vol. 4. – P.2785-2790.
64. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., et al. Update of the clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // *Actas Urol Esp.* – 2010. – Vol. 34. №1. – P.51-62.
65. Van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y., et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56. №3. – P.430-442.
66. Wang J., Deng Y., Li L., et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma case-control study in Chinese population // *Cancer Sci.* – 2003. – Vol. 94. – P.448-452.
67. White A.C., Lowry W.E. Refining the role for adult stem cells as cancer cells of origin // *Trends Cell Biol.* – 2015. – Vol. 25. №1. – P.11-20.

REFERENCES

1. Andreeva U.U., Zavalishina L.E., Morozov A.A., et al. Human papilloma virus DNA revelation in the superficial urothelial bladder carcinoma // *Onkourologiya.* – 2008. – №1. – P.34-35. (in Russian)
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2004 // *Vestnik RONTs N N. Blokhin RAMN.* – 2006. – №3. – P.52-89. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Trushina O.I., Novikova E.G., et al. Actuality of new possibilities for prevention of human papillomavirus infection associated benign and malignant diseases of the female and male urogenital tract // *Exsperimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* – 2014. – №3. – P.92-95. (in Russian)
4. Kiku P.F., Moreva V.G., Yudin S.V., et al. Assessment of the epidemiological risk of cancer of the kidney and bladder in bioclimatic zones of the primorsky territory // *Obsestvennoe zdravie i zdravookhranenie.* – 2015. – №4. – P.40-46. (in Russian)
5. Kiselev F.L. Virus-associated human tumor: cervical cancer and papilloma viruses // *Biokhimiya.* – 2000. – №1. – P.79-91. (in Russian)
6. Kulinsky V.I. Deactivation of xenobiotics // *Sorovskiy obrazovatelnyy zhurnal.* – 1999. – №1. – P.8-12. (in Russian)
7. Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V., et al. Latent Herpes virus infection in the carcinogenesis of bladder cancer // *Sovremennaya onkologiya.* – 2015. – Vol. 17. №3. – P.96-99. (in Russian)
8. Matveev B.P., Figurin K.M., Karjakin O.B. Bladder cancer. – Moscow: Verdana, 2002. – 243 p. (in Russian)
9. Pavlov V.N., Izmaylov A.A., Viktorova T.V., et al. Bladder cancer genetic risk factors // *Exsperimentalnaya i klinicheskaya*

- urologiya. – 2010. – №2. – P.30-33. (in Russian)
10. Rais R.X., Gulyaeva L.F. The biological effects of toxic compounds: lectures. – Novosibirsk, 2003. – 203 p. (in Russian)
11. Simbirtsev A.S. Cytokines – a new system of regulation of protective reactions of the organism // Tsitokini i vospalenie. – 2002. – №1. – P.8-15. (in Russian)
12. Smal M.P., Rolevich A.I., Nabebina T.I., et al. TP53 gene mutations and their prognostic significance in bladder cancer // Molekuljarnaja meditsina. – 2015. – №6. – P.26-32. (in Russian)
13. Stavrovskaya A.A. Carcinogenesis. – Moscow: Scientific world, 2000. – 413 p. (in Russian)
14. Chernyshev I.V., Samsonov Yu.V. Quality of life estimation in invasive bladder cancer patients after radical cystectomy // Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya. – 2010. – №1. – P.38-42. (in Russian)
15. Chissova V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). – Moscow, 2012. – 260 p. (in Russian)
16. Abe T., Shinohara N., Tada M., et al. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers // Int. J. Urol. – 2008. – Vol. 15. №5. – P.429-434.
17. Ali-El-Dein B., Sarhan O., Hinev A., et al. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index // BJU Int. – 2003. – Vol. 92. №4. – P.393-399.
18. Bakkar A., Wallerand H., Radvanyi F., et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P.8108-8112.
19. Barghi M.R., Rahjoo T., Borghei M., et al. Association between the evidence of human papillomavirus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses // Arch. Iran. Med. – 2012. – Vol. 15. №9. – P.572-574.
20. Barker N. Adult intestinal stem cell; critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration // Nature Rev. Mol. Cell. Biol. – 2014. – Vol. 15. №1. – P.19-33.
21. Basturk, et al. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy // Cytokine. – 2006. – Vol. 35. №1-2. – P.1-5.
22. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer // Nature Cell Biol. – 2013. – Vol. 15. №2. – P.126-134.
23. Bouwes J.N., Neale R.E., Abeni D., et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. №23. – P.9777-9786.
24. Brennan P., Bogillot O., Cordier S., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 86. №2. – P.289-294.
25. Cairns P., Polascik T.J., Eby Y., et al. Frequency of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors // Nat. Genet. – 1995. – Vol. 11. №2. – P.210-212.
26. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
27. Cecchini S., Cipparone L., Confortini M. Urethral cytology of cytobrush specimens // Acta Cytol. – 1998. – Vol. 32. – P.314-317.
28. Chahal R., Sundaram S.K., Fotman D.F., et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 43. №3. – P.246-257.
29. Chrouser K., Leibovich B. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer // J. Urol. – 2006. – Vol. 174. №1. – P.107-110.
30. Chuang K.L., Pang S.T., Liao S.K., et al. Epstein-Barr virus DNA load in tumor tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas // BJU Int. – 2011. – Vol. 107. №1. – P.150-154.
31. Cui L., Shi Y., Qian J., et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclindependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium // Urol. Res. – 2006. – Vol. 34. №5. – P.321-328.
32. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., et al. Bladder Histological changes Associated with chronic indwelling urinary catheter // J. Urol. – 1999. – Vol. 161. №4. – P.1106-1108.
33. Edward M., Messing M.D. Urothelial tumors of the urinary tract. Campbell's urology. – Eight edition. – N. York, 2002. – Vol. 4. – P.2741.
34. Gorgoulis V.G., Barbatis C., Poutias I., et al. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients // Mod. Pathol. – 1995. – Vol. 8. №7. – P.758-764.
35. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wings P. Cancer statistics // Cancer J Clin. – 2000. – Vol. 50. – P.7-12.
36. Guo C.C., Fine S.W., Epstein J.I. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30. №7. – P.883-891.
37. Hanahan D., Weinberg R.J. The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol. 100. – P.57-70.
38. Hoglund M., Sall T., Heim S., et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways in transitional cell carcinoma // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P.8241-8246.
39. Jacobs M.A., Wotkowicz C., Baumgardner E.D., et al. Epidermal growth factor receptor status and the response of bladder carcinoma cells to erlotinib // J. Urol. – 2007. – Vol. 178. №4. Pt.1 – P.1510-1514.
40. Jebar A., Hurst C., Tomlinson D., et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma // Oncogene. – 2005. – Vol. 24. – P.5218-5225.
41. Knowles M. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? // Carcinogenesis. – 2006. – Vol. 27. №3. – P.361-373.
42. Lee R., Droller M. The natural history of bladder cancer. Implication for therapy // Urol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 27. – P.1-13.
43. Li N., Yang L., Zhang Y., et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204. №2. – P.217-223.
44. Liebert M., Washington R., Wedemeyer G., et al. Loss of colocalization of $\alpha 6 \beta 4$ integrin and collagen VII in bladder cancer // Am. J. Pathol. – 1994. – Vol. 144. – P.787-795.
45. Lipponen P., Esketinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erb-2b, p53) expression and long-term prognosis // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol. 69. №6. – P.1120-1125.
46. Mitra A.P., Lin H., Datar R.H., et al. Molecular biology of bladder cancer: prognostic and clinical implications // Clin. Genitourin Cancer. – 2006. – №5. – P.67-77.
47. Mitra A., Birkhahn M., Cote R. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer // World J. Urol. – 2007. – Vol. 25. №6. – P.563-571.
48. Mitra A.P., Cote R.J. Searching for novel therapeutics and targets: insights from clinical trials // Urol. Jncol. 2007. – Vol. 25. – P.341-343.
49. Mo L., Zheng X., Huang H.Y., et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. №2. – P.314-325.
50. Natagima A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility // Can. Saude. Publica. – 2002. – Vol. 18. №2. – P.357-377.
51. Nonomura N., Nakai Y., Nakayama M., et al. The expression of thymidine phosphorylase is a prognostic predictor for the intravesical recurrence of superficial bladder cancer // Int. J. Clin. Oncol. – 2006. – №11. – P.297-302.
52. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D., et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients // Onkol Rep. – 2004. – Vol. 11. №4. – P.745-751.
53. Ooi A., Herz F., Li S., et al. Ha-ras codon 12 mutation in papillary tumors of the urinary bladder: a retrospective study // Int. J. Oncol. – 1994. – Vol. 4. – P.85-90.
54. Ornitz D., Marie P. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease // Genes Dev. – 2002. – Vol. 16. – P.1446-1465.
55. Pasin E., Josephson D., Anirban P., et al. Superficial bladder cancer: An update on etiology, molecular development, classification, and natural history // Rev Urol. – 2008. – Vol. 10. №1. – P.31-43.
56. Pu R.T., Laitala L.E., Clark D.P. Methylation profiling of urothelial carcinoma in bladder biopsy and urine // Acta Cytol. – 2006. – Vol. 50. №5. – P.499-506.
57. Raspolini M.R., Nesi G., Baroni G., et al. p16 (INK4a) expression in urinary bladder carcinoma // Urol. Androl. – 2006. – Vol. 78. №3. – P.97-100.
58. Sanchez-Carbayo M., Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression // Semin. Oncol. – 2007. – Vol. 34. №2. – P.75-84.
59. Savelieva E., Belair C.D., Nawton M.A., et al. 20q gain

associates with immortalization: 20q13.2 amplification correlates with genome instability in human uroepithelial cells // *Oncogene*. – 1997. – Vol. 14. – P.551-560.

60. Shacter E., Sigmund A., Weitzman A. Chronic inflammation and cancer // *J Oncology*. – 2002. – Vol. 16. №2. – P.116-122.

61. Shen M., Hung R.J., Brennan P. Polymorphism of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3 < XPD interaction with environmental exposure and bladder cancer risk in a case-control study in Northern Italy // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. – 2003. – Vol. 12. – P.1234-1240.

62. Shibata M., Shen M.V. The roots of cancer: stem cells and the basis for tumor heterogeneity // *Bioessays*. – 2013. – Vol. 35. №3. – P.253-260.

63. Stanley B.M. Management of superficial bladder cancer // *Campbells urology*. – 2002. – Vol. 4. – P.2785-2790.

64. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., et al. Update of the clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // *Actas Urol Esp*. – 2010. – Vol. 34. №1. – P.51-62.

65. Van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y., et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy // *Eur. Urol*. – 2009. – Vol. 56. №3. – P.430-442.

66. Wang J., Deng Y., Li L., et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma case-control study in Chinese population // *Cancer Sci*. – 2003. – Vol. 94. – P.448-452.

67. White A.C., Lowry W.E. Refining the role for adult stem cells as cancer cells of origin // *Trends Cell Biol*. – 2015. – Vol. 25. №1. – P.11-20.

Информация об авторах:

Долгих Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач отделения онкоурологии Московской городской клинической онкологической больницы № 62; Широкоград Валерий Иванович – д.м.н., зав. отделением онкоурологии Московской городской клинической онкологической больницы № 62; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. 8(3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Information About of the Authors:

Dolgikh Dmitry V. – MD, PhD, doctor oncurology the Moscow municipal clinical oncological hospital № 62; Shirocorad Valery I. – MD, PhD, DSc, department of onkourology the Moscow municipal clinical oncological hospital № 62; Dolgikh Vladimir T. – MD, PhD, DSc, Professor, Honouerd Scientist in Russia, Head of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, tel. (3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

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

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Олеся Владимировна Тирикова¹, Наталия Михайловна Козлова¹, Сергей Михайлович Елисеев^{2,3},
Руслан Рифович Гумеров³, Елена Владимировна Венцак¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова; ²Ангарская городская больница №1, гл. врач – И.В. Крывовязый, отделение хирургии, зав. – С.М. Елисеев; ³Научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сорокоиков, отделение ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии, зав. – к.м.н. Р.Р. Гумеров)

Резюме. Проведен аналитический обзор литературы по теме: диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Определены наиболее перспективные современные лабораторные и инструментальные методы исследования, проведен анализ их преимуществ и недостатков. Установлено, что основными проблемами диагностики НАЖБП является отсутствие, во-первых, определенных групп риска НАЖБП, что не обеспечивает своевременное выявление патологии, и во-вторых, отсутствие единого диагностического скрининга, который позволил бы в кратчайшие сроки с минимальными затратами подтвердить либо опровергнуть заболевание.

Ключевые слова: диагностика, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит.

DIAGNOSTIC PROBLEMS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O.V. Tirikova¹, N.M. Kozlova¹, S.M. Eliseev^{2,3}, R.R. Gumerov³, E.V. Ventsak¹

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

³Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. We have carried out an analytical review of the literature on the topic: diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The most promising modern laboratory and instrumental methods of investigation and the analysis of their advantages and disadvantages have been defined. It has been found that the main problems of diagnosis of NAFLD is the absence of certain risk groups NAFLD, therefore, can not be provided timely detection of this pathology. Also, there is no single diagnostic screening that would as soon as possible with minimal cost to confirm or deny the disease.

Key words: diagnostics, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время считается самой распространенной патологией печени в западных странах. Понятие НАЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом и циррозом, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [3,11,56]. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте

40-60 лет, имеющие признаки метаболического синдрома (МС) [56].

В РФ признаки жирового перерождения печени встречаются у 29,3% взрослого населения. Она тесно связана с дислипидемией, ожирением, резистентностью к инсулину (ИР) и гипертензией и в настоящее время рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. В этой связи стремительное распространение ожирения, приобретенное в последние десятилетия характер «пандемии» у взрослых и детей во

всем мире, способствует увеличению фундаментальных и клинических исследований данной патологии [35]. Доказано, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [48].

Об устойчивой корреляции между повышенным уровнем сывороточных ферментов и увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний также сообщается в популяционных исследованиях [27,56]. Учитывая, что патология сердечно-сосудистой системы занимает первое место в структуре заболеваемости и причин смерти населения, роль НАЖБП нельзя недооценивать. Так, в США за 2010 г. болезни сердца как причина смертности находились на первом месте и составляли 24,2% [32]. В России эта цифра гораздо выше и в 2012 году составила 56,7%.

Учитывая, что заболеваемость НАЖБ приобрела в последние десятилетия характер пандемии, чрезвычайно актуален вопрос о поиске повсеместно доступных инструментов скрининга данной патологии с целью последующей диспансеризации пациентов и оценки эффективности лечения [42].

Как это ни парадоксально – специфическим проявлением НАЖБП является отсутствие такового. Наиболее частый симптом – астения, реже отмечается не связанный с чем-либо дискомфорт в правом верхнем квадранте живота [5,37]. Поскольку клинические проявления болезни скудны, а болезненные явления отсутствуют, то пациенты, как правило, не предъявляют жалоб и НАЖБП выявляется случайно при исследовании по поводу другой патологии. Чаще всего болезнь диагностируется на основании повышения активности трансаминаз или «бессимптомной» гепатомегалии, которая выявляется более чем у половины (50-75%) больных [11,37]. Снижение мышечной массы имеет место у 15-30% больных, а такие признаки хронического заболевания печени, как телеангиоэктазии и пальмарная эритема, отмечаются еще реже [37,39].

Однако наличие каких-либо клинических проявлений и даже лабораторных данных еще не гарантирует, что диагностический скрининг НАЖБП будет проводиться. Причиной этого является недостаточная информированность врачей о данной патологии. В этой связи НАЖБП как самостоятельное заболевание клиницистами сильно недооценена [57]. В доказательство этого J.V. Kallman (2009) приводит результаты опроса врачей общей практики в США, который демонстрирует, что большинство из них не склонны рассматривать НАЖБП в качестве серьезного заболевания печени [35]. Аналогичное исследование, проведенное в Италии, показало, что лишь 4,7% респондентов указали метаболический синдром и НАЖБП, как возможную причину «неопределенной» упорной гипертрансаминаземии [43].

На первом этапе диагностики НАЖБП приходится дифференцировать от алкогольной жировой болезни печени (АЖБП), что представляет довольно серьезные трудности, поскольку объективных критериев на сегодняшний день не существует и единственный способ сделать это – анкетирование [53]. Доказано, что АЖБП развивается в случае длительного систематического приема алкоголя в суточной дозе более 20 г этилового спирта для женщин и 30 г для мужчин, либо других алкогольных напитков в эквивалентной дозе [8]. Однако субъективность данного диагностического теста заставляет относиться к нему критически.

Наряду с этим перед врачом стоит задача исключить другие внешние и внутренние причины, такие как вирусная инфекция, в том числе и вирусные гепатиты, аутоиммунные реакции, метаболические или наследственные факторы, а также наркотическое или токсическое воздействие, прием некоторых лекарственных препаратов (амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, дилтиазем, нифедипин, метотрексат, тамоксифен, кокаин, аспирин, пергекселена малеат) [46].

При анализе лабораторных данных, полученных в специализированных клиниках, цитоллиз описывается у 50-90% больных НАСГ. При этом соотношение АСТ/АЛТ редко превышает 2-х кратную величину. К сожалению, определение трансаминаз как метод диагностики НАЖБП обладает низкой чувствительностью и специфичностью [26]. Повышение их уровня не является постоянным симптомом и не может считаться самостоятельным маркером НАЖБП [26,43,58], а нормальный уровень не исключает наличие патологии печени [14,43].

У 30-60% больных НАСГ возможно повышение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутаминтранспептидазы обычно не более чем в 2 раза [20]. У 10-25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, роль которых, однако, еще не установлена [2,28].

Примерно у 20-80% больных НАСГ выявляется гиперлипидемия. Характерно, что при гипертриглицеридемии НАСГ развивается чаще, чем при гиперхолестеринемии [16].

Ряд исследований отмечают роль ферритина в диагностике жирового поражения печени [44,46]. Доказано, что повышение его уровня в 1,5 раза выше нормы коррелирует с тяжестью жирового поражения печени [46]. При этом уровень сывороточного железа зачастую обратно пропорционален, что может быть связано с уровнем гепсидина, вырабатываемого печенью, что способствует усилению поглощения и переработки железа из трансферрина в ферритин [44]. Однако значение ферритина как независимого маркера НАЖБ окончательно не доказано, а роль в комплексной оценке поражения печени еще предстоит установить.

Другим направлением диагностики НАЖБП является оценка выраженности фиброза печени. Основными биомаркерами которого являются гиалуриновая кислота и коллаген типа IV. При уровне гиалуриновой кислоты ≥ 1200 нг/мл фиброз сомнителен, но уже при значениях ≥ 2100 нг/мл весьма вероятен [40].

Инструментальные методы, такие как традиционные УЗС, КТ и МРТ, позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии [7,29].

Однако, учитывая, что не у всех пациентов с НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, имеется повышение трансаминаз, то для сортировки претендентов на УЗС D. Bedogni и соавт. (2006) был предложен индекс ожирения печени FLI – Fatty Liver Index. Алгоритм, предусматривает определение ИМТ, окружности талии, триглицеридов и ГГТ. При уровне FLI <30 вероятность жировой дистрофии низкая, а при FLI ≥ 60 высокая [9].

УЗС-признаками стеатоза является повышение эхогенности печени по сравнению с паренхимой коркового слоя почек, яркий рисунок с сосудистым размытием, легко определяемым глубоким затуханием волны, и очаговый гипостеатоз [18]. Наличие всех четырех знаков позволяет с уверенностью диагностировать жировую дистрофию печени.

Преимуществами ультразвукового исследования печени являются: безопасность и низкая стоимость, что делает возможным проведение повторных исследований [38]. Недостатками – невозможность определять начальный стеатоз, отличать его от НАСГ, а также зависимость от габитуса пациента и опыта исследователя, что снижает значимость метода [46]. По имеющимся данным чувствительность УЗС колеблется от 60% до 94%, а специфичность от 77% до 95% [34,55]. Это объясняется различным количеством содержания жира в печени, поэтому чувствительность ультразвука возрастает с увеличением степени жировой инфильтрации [18,38]. В то же время диагностическая точность снижается при ожирении. Так у пациентов с индексом массы тела >40 кг/м² чувствительность и специфичность УЗС снижается до 49% и 75% соответственно [41].

Поскольку между объемной и линейной скоростью кровотока и выраженностью фиброза печени имеется корреляция [30], то определенные надежды возлагаются на доплерографию [12]. Однако вскоре было установлено, что точность измерения показателей портального кровотока с целью диагностики фиброза сомнительна, а клиническое значение доплерографии для этой цели невысоко [54].

Высокими возможностями в выявлении стеатоза обладает КТ [36]. КТ-признаком жировой дистрофии печени считается плотность 50-75 ед. Н, а также уменьшение её на 10 и более ед. Н от плотности селезенки при внутривенном контрастном усилении [51,55]. Чувствительность и специфичность метода составляет 43-95% и 90% соответственно [55]. Основными недостатками метода являются: радиационное воздействие, невозможность выявлять начальный или умеренный фиброз и некротическое воспаление [46]. Кроме того, эффективность исследования резко снижается при содержании жира в печеночной паренхиме ниже 5-30% [50].

МРТ в сравнении с КТ имеет наибольшие перспективы в плане определения содержания жира и основан на способности протонов водорода менять спин (магнитный момент), в результате чего изменяется его пространственная ориентация. Метод позволяет определить не только качественное, но и количественное содержание жира [47]. Благодаря этому данный диагностический метод может рассматриваться как альтернатива биопсии для оценки эффективности терапии НАЖБП [33]. Благодаря высокой точности МРТ позволяет диагностировать стеатоз уже при 3% содержании жира в печени [24]. Чувствительность и специфичность МРТ составляет 81% и 100% соответственно [55].

Перспективным методом диагностики НАЖБП является МРТ-спектроскопия [13], позволяющая осуществить неинвазивное изучение не только химического состава печени, но и метаболических процессов, в ней протекающих [20].

Разновидностью МРТ является ³¹P ЯМР-спектроскопия, основанная на изучении магнитного резонанса ядер фосфора. Было установлено, что диффузные заболевания печени связаны с увеличением уровня фосфомоноэстеразы и снижением уровня фосфодиэфиров. Считается, что это связано с повреждением гепатоцитов и ведет к повышенному обмену фосфолипидов клеточных мембран и (или) изменению метаболизма глюкозы. При этом выраженность изменений, регистрируемых при ЯМР-спектроскопии, усиливается по мере нарастания тяжести заболевания и функциональных нарушений [17]. Было доказано, что количественная оценка содержания фосфодиэфиров позволяет судить о выраженности фиброза. Чувствительность и специфичность для отличия лёгкого (F0-2) и тяжелого (F3-4) фиброза составляет 81% и 69% соответственно [45]. Данный вид диагностики в настоящее время еще не нашел широкого клинического применения. Тем не менее, предполагается, что нарушение энергетического обмена гепатоцитов может быть неотъемлемой частью прогрессирования стеатоза в стеатогепатит, а учитывая, что эти изменения могут быть количественно оценены при ³¹P МР-спектроскопии, то в скором времени это может послужить основанием для дифференциальной диагностики этих двух состояний [36].

Однако, несмотря на столь внушительные показатели ни один из приведенных выше методов диагностики не позволяет значимо отличить легкий фиброз и некротическое воспаление от простого стеатоза [7,29]. Отчасти эту проблему решают новые неинвазивные методы диагностики: УЗС-эластография и МРТ-эластография.

Эластография (Фиброскан) является достаточно эффективным современным методом лучевой диагностики поражений печени. Метод основан на измерении жесткости путем регистрации отраженных низкочастотных волн от паренхимы органа, что позволяет с достаточно

высокой значимостью определить выраженность фиброза [25,52]. Нормальными значениями плотности являются $\leq 5,8$ кПа, что соответствует стадии фиброза F0 по шкале METAVIR [10]. Стадии F1 соответствует плотность в диапазоне 5,9-7,2 кПа, для F2 – 7,3-9,5 кПа, для F3 – 9,6-12,5 кПа, для F4 – $>12,5$ кПа. При циррозе печени значения жесткости колеблются в диапазоне от 12,5 до 75,4 кПа [25].

Однако существенным ограничением метода является снижение значимости результатов у пациентов с избыточным весом, а учитывая, что большинство больных НАЖБП страдают ожирением, данное обстоятельство является существенным недостатком [25]. Таким образом, несмотря на достаточно высокую эффективность, эластография также не может рассматриваться в качестве альтернативы биопсии [19]. Основными недостатками метода являются: дороговизна, зависимость от опыта специалиста, ограничение точности у пациентов с ИМТ >30 [46].

Некоторых из этих проблем лишена МРТ-эластография. Этот метод позволяет выявлять заболевания печени на основании изменения жесткости паренхимы [22]. Оценка выраженности фиброза и воспаления осуществляется посредством шкалы METAVIR (1994), которая изначально была разработана для морфологической оценки изменений печени, но впоследствии стала использоваться как эталон для оценки эффективности лучевых методов диагностики данной патологии [1]. По данным R. Rustogi (2012), чувствительность метода в дифференцировке фиброза F3-4 от F0-2 составляет 85,4%, специфичность – 88,4% [49]. В отличие от ультразвуковой эластографии, данный метод не требует акустического окна, не слишком зависит от опыта исследователя и относительно независим от габитуса пациента [59]. Недостатком метода являются его дороговизна [46]. Однако, основное противопоказание к использованию любой разновидности МРТ – это наличие металлических имплантов [12].

С целью облегчения диагностики НАЖБП были предложены диагностические шкалы: NFS [7] и BARD [31]. В NFS (NAFLD fibrosis score) используются легкодоступные независимые маркеры фиброза, такие как возраст, уровень глюкозы сыворотки крови, индекс массы тела (ИМТ), количество тромбоцитов, альбумин, и коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ). Использование шкалы позволяет с достаточно высокой долей вероятности выявлять фиброз примерно у 3/4 пациентов с НАЖБ, и лишь 25% требуется проведение биопсии. Диагностическая точность составляет 88%, специфичность – 82% [7].

Шкала BARD, предложенная S.A. Harrison и соавт. (2008), пожалуй, наиболее простая, а потому – наиболее надежная. Для диагностики фиброза в ней учитываются лишь три показателя: ИМТ, коэффициент де Ритиса, и наличие сахарного диабета 2 типа. Отрицательная прогностическая ценность, по заявлению авторов, составляет 96% [31].

Другие шкалы, такие как Original European Liver Fibrosis Panel (OELF) или Enhanced Liver Fibrosis (ELF), также являются достаточно точными неинвазивными средствами диагностики фиброза. Отрицательная прогностическая ценность составляет 82% и 89% соответственно [29].

Поскольку печеночные тесты не специфичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями (повреждение, воспаление, фиброз), а известные инструментальные методы диагностики имеют определенные ограничения и погрешность, то биопсия печени заслуженно занимает центральное место в диагностике НАЖБП и считается «золотым стандартом» оценки воспаления и фиброза [15]. Однако, ее применение ограничено инвазивностью, стоимостью и осложнениями [38,46]. Кроме того, для адекватной оценки необходимо получение биоптата длиной минимум 25 мм с захватом не менее 11 портальных трактов. Однако,

Министерством Здравоохранения РФ биопсия печени как средство диагностики НАЖБП не утверждена. В то же время, во многих странах Европы, Азии и США показаниями для её выполнения считается наличие предикторов фиброза: возраст старше 45 лет, ИМТ > 30, сахарный диабет типа 2, отношение АСТ/АЛТ > 1, повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л и уровень АЛТ, вдвое превышающие референтное значение [6].

Динамическое наблюдение за фиброзом печени с помощью биопсии затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза печени. В этой связи перспективным оказалось создание неинвазивных тестов, основанных на комбинации непрямых маркеров фиброза печени. Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов FibroTest-ActiTest (BioPredictive, Франция, определяет стадию фиброза) или FibroSURE (Labcorp, США) [1,4].

Серологические маркеры фиброза печени разделяют на прямые, отражающие динамику количества фиброзных волокон и веществ, их составляющих, и непрямые (суррогатные) – уровень ферментов печени: АЛТ, АСТ, свидетельствующие о нарушении функции печени при выраженном фиброзе и циррозе печени. Считается, что уровень АСТ имеет более сильную связь с фиброзом, чем уровень АЛТ. Соотношение АСТ/АЛТ > 1 является значимым показателем выраженной стадии фиброза печени [21].

Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики FibroTest-ActiTest (определяется стадия фиброза и индекс гистологической активности) предназначена для своевременной оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки воспалительного процесса в печеночной ткани.

FibroTest включает 5 биохимических показателей: альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин. ActiTest включает перечисленные выше 5 компонентов и дополнительно АЛТ. Диагностическая точность метода – более 70% [1,4,23].

Благодаря применению FibroTest число необходимых биопсий печени сокращается на 46% [23]. Особенно это актуально у больных, которым проведение БП сопряжено с определенными трудностями или риском геморрагических осложнений (коагулопатия, тромбоцитопения, заболевания крови) или при отказе пациента, а также для оценки стадии фиброза в динамике.

В заключение необходимо отметить, что несмотря на отсутствие сформированных стандартов диагностики НАЖБП, все пациенты, имеющие высокую вероятность наличия данной патологии, и особенно НАСГ, должны быть прицельно обследованы на предмет морфофункционального состояния печени с использованием имеющихся диагностических средств. Своевременная диагностика НАЖБП и выявление возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания чрезвычайно важны, поскольку позволяют выбрать адекватный метод лечения, препятствующий дальнейшему прогрессированию заболевания.

Таким образом, не существует объективного метода дифференциальной диагностики НАЖБП с алкогольной болезнью печени. Требуют уточнения группы риска НАЖБП и разработка диагностического алгоритма. Актуален вопрос выбора оптимального метода неинвазивной оценки стеатоза, НАСГ и фиброза. Решение всех перечисленных проблем может быть достигнуто в ходе масштабных многоцентровых РКИ, включающих обязательную биопсию печени, а также последующего их мета-анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.07.2015 г

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялов С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14. №5. – С.41-45.
2. Гогин Е.Е., Бубнова М.Г., Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Как предотвратить трагическое развитие событий у кардиологического больного? // Лечащий врач. – 2007. – №3. – С.34-35.
3. Давыдова А.В. Неалкогольный стеатогепатит: современные данные // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №6. – С.96-101.
4. Малова Е.С., Еремина О.Ф., Юшук Н.Д., Балмасова И.П. Метаанализ неинвазивных способов определения стадий фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №8. – С.118-126.
5. Сайфутдинов Р.Г. Неалкогольный стеатогепатит // Практическая медицина. – 2008. – №32. – С.22-24.
6. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – №1. – С.3-9.
7. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. №6 – P.1356-1362.
8. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. №4. – P.846-854.
9. Becker U., Deis A., Surenson T.I., et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P.1025-1029.
10. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // BMC Gastroenterology. – 2006. – Vol. 6. – P.33-38.
11. Bedossa P., Poynard T. The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. – P.289-293.
12. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Annals of Hepatology. – 2009. – Vol. 8. №1 – P.4-8.
13. Bonekamp S., Kamel I., Solga S., Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 50. №1. – P.17-35.
14. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Breathhold 1H-magnetic resonance spectroscopy for intrahepatic lipid quantification at 3 Tesla // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2010. – Vol. 34. №3. – P.372-376.
15. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P.1387-1395.
16. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 7. – P.195-203.
17. Dagnelie P.C., Leij-Halfwerk S. Magnetic resonance spectroscopy to study hepatic metabolism in diffuse liver diseases, diabetes and cancer // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16. №13. – P.1577-1586.
18. Dasarathy S., Dasarathy J., Khyami A., et al. McCullough Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 51. №6. – P.1061-1067.

19. Delgado J.-S. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease // *European Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 19. – P.75-82.
20. Dezortova M., Taimr P., Skoch A., et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by 31P MR spectroscopy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11. – P.6926-6931.
21. Dinesen L., Caspary W. F., Chapman R. W., et al. 13C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C // *Digestive and Liver Disease*. – 2008. – Vol. 40. №9. – P.743-748.
22. Ehman R.L., Kim D., Kim W.R., et al. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography // *Radiology*. – 2013. – Vol. 268. №2. – P.411-419.
23. Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15 (44). – P.5525-5532.
24. Fishbein M., Castro F., Cheruku S., et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 39. – P.619-625.
25. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P.403-408.
26. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease // *American Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 121. – P.72-78.
27. Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S., et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. №6. – P.1935-1944.
28. Gordon F.D., Sheth S.G., Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – Vol. 126. №2. – P.137-145.
29. Guha I.N., Parkes J., Roderick P., et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. №2. – P.455-460.
30. Haktanir A., Cihan B. S., Çelenk Ç., Cihan S. Value of doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2005. – Vol. 24. – P.311-321.
31. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. №10. – P.1441-1447.
32. Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care – Hyattsville, MD, 2014. – 489 p.
33. Hussain H.K., Chenevert T.L., Londy F.J., et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display-early experience // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237. – P.1048-1055.
34. Joseph A.E., Saverymuttu S.H., Al-Sam S., et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease // *Clinical Radiology*. – 1991. – Vol. 43. – P.26-31.
35. Kallman J.B., Arsalla A., Park V., et al. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians // *Alimentary Pharmacology and Therapeutic*. – 2009. – Vol. 29. №9. – P.1019-1024.
36. Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *American Journal of Roentgenology*. – 2008. – Vol. 190. №4. – P.993-1002.
37. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // *Human Pathology*. – 1989. – Vol. 20. – P.594-598.
38. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – Vol. 42. – P.272-282.
39. Ludwig J., Mc Gill D.B., Lindor K.D. Nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1997. – Vol. 12. – P.398-403.
40. Miele L., Forgiione A., La Torre G., et al. Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Translational Research*. – 2009. – Vol. 154. – P.194-201.
41. Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V., et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients // *Obesity Surgery*. – 2004. – Vol. 14. – P.635-637.
42. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non invasive tests for liver disease severity // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43. №8. – P.617-649.
43. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C.P. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 59. №4. – P.859-871.
44. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. – 2004. – Vol. 306. – P.2090-2093.
45. Noren B., Forsgren M.F., Dahlqvist Leinhard O., et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using 31P magnetic resonance spectroscopy // *European Journal of Radiology*. – 2008. – Vol. 66. №2. – P.313-320.
46. Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clinics in Liver Disease*. – 2012. – Vol. 16. №2. – P.397-419.
47. Qayyum A., Goh J.S., Kakar S., et al. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237. – P.507-511.
48. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 49. №4. – P.608-612.
49. Rustogi R., Horowitz J., Harmath C., et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 35. №6. – P.1356-1364.
50. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P.745-750.
51. Sanyal A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P.1705-1725.
52. Sasso M., Miette V., Sandrin L., Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 36. – P.13-20.
53. Scaglioni F., Ciccio S., Marino M., Bedogni G. ASH and NASH // *Digestive Diseases*. – 2011. – Vol. 29. №2. – P.202-210.
54. Shen L., Li J.Q., Zenget M.D., et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12. – P.1292-1295.
55. Strauss S., Gavish E., Gottlieb P., Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver // *American Journal of Roentgenology*. – 2007. – Vol. 189. – P.320-323.
56. Targher G., Chonchol M., Miele L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2009. – Vol. 35. – P.277-287.
57. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. №3. – P.274-285.
58. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P.124-131.
59. Xanthakos S.A., Podberesky D.J., Serai S.D., et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease // *Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 164. №1. – P.186-188.

REFERENCES

1. Vyalov S. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome: fatty liver and atherosclerosis // *Consilium medicum*. – 2012. – Vol. 14. №5 – P.41-45. (in Russian)

2. *Going E.E., Bubnov M.G., Tkachev O., Vertkin A.L.* How to prevent the tragic developments in cardiac patients? // *Therapevt.* – 2007. – №3. – P.34-35. (in Russian)
3. *Davydova A.V.* Nonalcoholic steatohepatitis: modern data // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2006. – №6. – P.96-101. (in Russian)
4. *Malova E.S., Eremina O.F., Yushchuk N.D., Balmasova I.P.* A meta-analysis of non-invasive methods of determining the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C // *Kubanskij Meditsinskij Zhurnal.* – 2010. – №8. – P.118-126. (in Russian)
5. *Saifutdinov R.G.* Nonalcoholic steatohepatitis // *Practicheskaja Meditsina.* – 2008. – №32. – P.22-24. (in Russian)
6. *Truhan D.I.* Nonalcoholic fatty liver disease in the practice of the first contact // *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* – 2012. – №1. – P.3-9. (in Russian)
7. *Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. №6 – P.1356-1362.
8. *Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. №4. – P.846-854.
9. *Becker U., Deis A., Surenson T.I., et al.* Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23. – P.1025-1029.
10. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al.* The Fatty Liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 6. – P.33-38.
11. *Bedossa P., Poynard T.* The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P.289-293.
12. *Bellentani S., Marino M.* Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Annals of Hepatology.* – 2009. – Vol. 8. №1 – P.4-8.
13. *Bonekamp S., Kamel I., Solga S., Clark J.* Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? // *Journal of Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. №1. – P.17-35.
14. *Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al.* Breath-hold 1H-magnetic resonance spectroscopy for intrahepatic lipid quantification at 3 Tesla // *Journal of Computer Assisted Tomography.* – 2010. – Vol. 34. №3. – P.372-376.
15. *Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P.1387-1395.
16. *Brunt E.M.* Pathology of nonalcoholic fatty liver disease // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. – Vol. 7. – P.195-203.
17. *Dagnelie P.C., Leij-Halfwerk S.* Magnetic resonance spectroscopy to study hepatic metabolism in diffuse liver diseases, diabetes and cancer // *World Journal of Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 16. №13. – P.1577-1586.
18. *Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., et al.* McCullough Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study // *Journal of Hepatology.* – 2009. – Vol. 51. №6. – P.1061-1067.
19. *Delgado J.-S.* Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease // *European Journal of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 19. – P.75-82.
20. *Dezortova M., Taimr P., Skoch A., et al.* Etiology and functional status of liver cirrhosis by 31P MR spectroscopy // *World Journal of Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 11. – P.6926-6931.
21. *Dinesen L., Caspary W. F., Chapman R. W., et al.* 13C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C // *Digestive and Liver Disease.* – 2008. – Vol. 40. №9. – P.743-748.
22. *Ehman R.L., Kim D., Kim W.R., et al.* Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography // *Radiology.* – 2013. – Vol. 268. №2. – P.411-419.
23. *Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al.* Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis // *World Journal of Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 15 (44). – P.5525-5532.
24. *Fishbein M., Castro F., Cheruku S., et al.* Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 39. – P.619-625.
25. *Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P.403-408.
26. *Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., et al.* Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease // *American Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 121. – P.72-78.
27. *Goessling W., Massaro J.M., Vasan R.S., et al.* Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 135. №6. – P.1935-1944.
28. *Gordon F.D., Sheth S.G., Chopra S.* Nonalcoholic steatohepatitis // *Annals of Internal Medicine.* – 1997. – Vol. 126. №2. – P.137-145.
29. *Guha I.N., Parkes J., Roderick P., et al.* Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. №2. – P.455-460.
30. *Haktanir A., Cihan B. S., Çelenk Ç., Cihan S.* Value of doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis // *Journal of Ultrasound in Medicine.* – 2005. – Vol. 24. – P.311-321.
31. *Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., et al.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. №10. – P.1441-1447.
32. *Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care* – Hyattsville, MD, 2014. – 489 p.
33. *Hussain H.K., Chenevert T.L., Londy F.J., et al.* Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display—early experience // *Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P.1048-1055.
34. *Joseph A.E., Saverymuttu S.H., Al-Sam S., et al.* Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease // *Clinical Radiology.* – 1991. – Vol. 43. – P.26-31.
35. *Kallman J.B., Arsalla A., Park V., et al.* Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians // *Alimentary Pharmacology and Therapeutic.* – 2009. – Vol. 29. №9. – P.1019-1024.
36. *Lall C.G., Aisen A.M., Bansal N., Sandrasegaran K.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *American Journal of Roentgenology.* – 2008. – Vol. 190. №4. – P.993-1002.
37. *Lee R.G.* Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // *Human Pathology.* – 1989. – Vol. 20. – P.594-598.
38. *Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Digestive and Liver Disease.* – 2010. – Vol. 42. – P.272-282.
39. *Ludwig J., Mc Gill D.B., Lindor K.D.* Nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 1997. – Vol. 12. – P.398-403.
40. *Miele L., Forgiione A., La Torre G., et al.* Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Translational Research.* – 2009. – Vol. 154. – P.194-201.
41. *Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V., et al.* The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients // *Obesity Surgery.* – 2004. – Vol. 14. – P.635-637.
42. *Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G.* Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non invasive tests for liver disease severity // *Annals of Medicine.* – 2011. – Vol. 43. №8. – P.617-649.
43. *Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., Day C.P.* From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *Journal of Hepatology.* – 2013. – Vol. 59. №4. – P.859-871.
44. *Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al.* Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science.* – 2004. – Vol. 306. – P.2090-2093.
45. *Noren B., Forsgren M.F., Dahlqvist Leinhard O., et al.* Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using 31P magnetic resonance spectroscopy // *European Journal of Radiology.* – 2008. – Vol. 66. №2. – P.313-320.
46. *Paredes A.H., Torres D.M., Harrison S.A.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clinics in Liver Disease.* – 2012. – Vol. 16. №2. – P.397-419.
47. *Qayyum A., Goh J.S., Kakar S., et al.* Accuracy of liver

fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237. – P.507-511.

48. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 49. №4. – P.608-612.

49. Rustogi R., Horowitz J., Harmath C., et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 35. №6. – P.1356-1364.

50. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P.745-750.

51. Sanyal A.J. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123. – P.1705-1725.

52. Sasso M., Miette V., Sandrin L., Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 36. – P.13-20.

53. Scaglioni F., Ciccio S., Marino M., Bedogni G. ASH and NASH // *Digestive Diseases*. – 2011. – Vol. 29. №2. – P.202-210.

54. Shen L., Li J.Q., Zeng M.D., et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to

chronic virus hepatitis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12. – P.1292-1295.

55. Strauss S., Gavish E., Gottlieb P., Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver // *American Journal of Roentgenology*. – 2007. – Vol. 189. – P.320-323.

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

57. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 34. №3. – P.274-285.

58. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P.124-131.

59. Xanthakos S.A., Podberesky D.J., Serai S.D., et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease // *Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 164. №1. – P.186-188.

Информация об авторах:

Тирикова Олеся Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра факультетской терапии, e-mail: otirikova@mail.ru; Козлова Наталия Михайловна – д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии, тел. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru; Елисеев Сергей Михайлович – врач-хирург, заведующий хирургическим отделением, 665830, г. Ангарск, ул. Горького, д. 24, тел. (3955) 523787, e-mail: esm_74@mail.ru; Гумеров Руслан Рифович – врач-хирург, к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 469566; e-mail: rgumerov@mail.ru; Венцак Елена Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра факультетской терапии.

Information About the Authors:

Tirikova Olesia V. – physician, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania Str., 1, ISMU, e-mail: otirikova@mail.ru; Kozlova Natalia M. – MD, PhD, head of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University, tel. (3952) 243433, e-mail: natkova@yandex.ru; Eliseev Sergey M. – MD, the head of the Surgical Department of the Angarsk City Hospitals, 665830, Russia, Angarsk, Gorky Str., 24, tel. (3955) 523787, e-mail: esm_74@mail.ru; Gumerov Ruslan R. – MD, PhD, the head of the Department of Ultrasound Diagnostics and Miniinvasive Surgery, Scientific Center of Surgery and Traumatology, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy Str., 1, tel. (3952) 469566; e-mail: rgumerov@mail.ru; Vencak Elena V. – physician, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy of Irkutsk State Medical University.

© ШУСТ Ю.А., ЖЕСТОВСКАЯ С.И. – 2015

УДК 616.8-07

НЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКИМИ И ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ В АСПЕКТЕ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Юлия Александровна Шуст, Светлана Ивановна Жестовская

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра лучевой диагностики, зав. – д.м.н., проф. С.И. Жестовская)

Резюме. В представленном обзоре описаны основные современные методы функциональной диагностики периферических нейропатий у пациентов с травматическими повреждениями конечностей и соматической патологией (сахарный диабет, множественная миелома, хроническая почечная недостаточность, болезнь Шарко-Мари Тутта). Приводится сравнение диагностических возможностей различных методов исследования – электронейромиографии, термографии, рентгенологических методов, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансной томографии с методом ультразвукового исследования. Анализ литературы проводится в аспекте информативности, доступности, необременительности для пациентов, возможности использования ультразвукового сканирования в качестве скринингового метода, а также для динамического наблюдения за состоянием периферических нервных стволов и сплетений, в том числе при туннельных синдромах.

Ключевые слова: периферические нейропатии, ультразвуковая диагностика, туннельный синдром.

NEUROPATHY IN PATIENTS WITH SOMATIC AND TRAUMATIC INJURIES IN TERMS OF RADIATION DIAGNOSTICS

Yu.A. Shust, S.I. Zhestovskaya

(Krasnoyarsk Medical State University named after V.F. Vojno-Yasensky, Russia)

Summary. This review describes the basic modern methods of functional diagnostics of peripheral neuropathies in patients with traumatic injuries of limbs and somatic diseases (diabetes, multiple myeloma, chronic renal failure, a disease of Charcot-Marie Tutta). It contains the comparison of the diagnostic capabilities of different research methods –

electroneuromyography, thermography, X-ray techniques, including computed tomography, magnetic resonance imaging against ultrasound examination method. Analysis of the literature is carried out in terms of information content, availability, easiness of performing for patients, the possibility of using ultrasound scanning as a screening method as well as for the dynamic monitoring of the state of the peripheral nerve trunks and plexus, including the tunnel syndrome.

Key words: peripheral neuropathy, ultrasound diagnostics, carpal tunnel syndrome.

Этиология и эпидемиология нейропатий

Нейропатии – группа заболеваний периферических нервов конечностей, проявляющихся нарушением функций или патологическими структурными изменениями в нерве [12]. Среди этиологических факторов повреждения периферических нервов часто встречается травматизм. Число травматических невропатий варьирует в пределах от 1,5 до 6% от числа всех травм конечностей [5,6,13]. Повреждения нервов являются одним из тяжелых видов травм, которые обуславливают полную или частичную нетрудоспособность, вынуждают больных менять профессию и нередко становятся причиной инвалидности [11,45]. Количество пациентов с травмами нервов в последние годы неуклонно увеличивается [10,24,26,33]. В большинстве случаев встречаются сочетанные травмы нервов и сухожилий, а в 24,4% случаев повреждаются все анатомические структуры – нервы, кости, магистральные сосуды и сухожилия [10,18,22,26,29,58,77], что в значительной мере способствует неблагоприятному прогнозу, ухудшает результаты лечения и заметно снижает качество жизни пациентов. По статистике чаще всего поражаются нервы верхних конечностей – 41,9% от всех повреждений периферических нервов [3,24,25,33].

Важными в этиологии периферических нейропатий являются соматические заболевания. Поражения периферической нервной системы встречаются почти у половины пациентов с соматической патологией. При этом периферические нейропатии при различных заболеваниях имеют ряд общих характеристик. Как правило, это симметричные поражения периферических нервов, дистальных отделов конечностей (чаще нижних, особенно при диабете и терминальной почечной недостаточности). В нервных стволах определяются диффузные очаги демиелинизации и, как следствие, развиваются дистрофические изменения в мышцах, связанная с ними слабость дистальных отделов конечностей, болевой, парестетический и другие синдромы [67]. Неврологические расстройства, сопутствующие основным заболеваниям и синдромам – сахарному диабету, хронической почечной недостаточности (ХПН), множественной миеломе, существенно утяжеляют течение заболевания. Неврологические расстройства при соматической патологии преимущественно представлены туннельными синдромами [7,27,33].

Причины туннельных синдромов

К причинам возникновения компрессионных (туннельных) синдромов по данным разных авторов в 15-85% случаев относятся профессиональная и/или бытовая нагрузка на мышцы и фасции в районе туннеля (постоянная микротравматизация, вызывающая хроническое воспаление), травматические поражения костей и мягких тканей, аномалии и варианты строения тканей, и, как уже указывалось, соматические и наследственные заболевания (эндокринопатии, болезни обмена, полиартриты ревматической и иной природы, наследственная болезнь Шарко-Мари-Тута), сопровождаемые морфологическими изменениями в области туннеля [44,70].

Диагностика туннельных синдромов

Диагностика туннельных синдромов, особенно в начальной стадии заболевания, представляет определенные трудности. Диагноз основывается на данных анамнеза, клинической картины и тщательного неврологического обследования [2,5,11,13,22].

Зарубежные исследователи считают, что именно ультразвуковое исследование, позволяющее непосредственно визуализировать компрессию нерва в туннельном канале и последующие структурные изменения

внутри нервного ствола, является наиболее перспективным методом [78].

Вопросы неинвазивной инструментальной диагностики повреждений периферических нервов неоднократно освещались в отечественной и зарубежной литературе [5,8,10,11,39,43,46,76]. Основная масса публикаций была посвящена таким функциональным методам диагностики состояния нервов, как электронейромиография (ЭНМГ) и термография [17,19,21,36,39,43,55,76]. Именно электрофизиологические методы, состоящие в регистрации электрической активности (биопотенциалов) скелетных мышц, иннервируемых интересующим нервным стволом, наряду с обязательным клинико-неврологическим обследованием являлись основными методами диагностики повреждений периферической нервной системы, определяющими дальнейшую тактику лечения пациента, вплоть до конца XX-го века. Эти методы долгое время являлись одними из основных в диагностике повреждения периферических нервов для определения локализации поражения и динамического наблюдения за нарушением проводимости нервного ствола. Точность ЭНМГ-диагностики зависит от многих факторов, включая степень повреждения нерва [88]. В случае тяжелого поражения потенциалы могут вообще не определяться, поэтому скорость проведения возбуждения установить в данной ситуации не представляется возможным. В то же время, отсутствие биоэлектрического ответа можно получить и вследствие тяжелой атрофии мышц при сохранности большей части нервного ствола, т.е. ответ может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным в отношении степени повреждения искомого нерва [31]. Для определения локализации повреждения нерва возможно применение игольчатой электромиографии [14,23], являющейся уже не только инвазивным, но к тому же и трудоемким методом, при котором исследуются несколько мышц, иннервируемых данным нервом. Однако и в этом случае невозможно получить четкий топографический ответ и указание на полный или частичный разрыв нервного ствола [20]. Существенно ограничивает ценность применения метода ЭНМГ для диагностики периферических нейропатий и фактор времени, прошедшего с момента травмы нерва. Электровозбудимость мышц в первые часы, как правило, резко ограничена и частично восстанавливается в более поздние сроки, поэтому точная диагностика повреждений нервного ствола возможна только примерно через месяц после травмы, но не в ранние сроки, когда необходимо экстренно решать вопросы о соответствующем лечебном пособии [20,38].

В ряду дополнительных функциональных методов обследования пациентов с нейропатиями определенное место занимает термография – диагностический метод, регистрирующий изменения степени инфракрасного излучения различными анатомическими структурами тела человека. Безусловными его достоинствами как метода предварительной диагностики являются абсолютная безвредность и неинвазивность, доступность и экономичность исследования [35]. В то же время неспецифичность интенсивности и локализации инфракрасного свечения в зависимости от природы происходящего процесса, в том числе, воспалительного, в зоне иннервации поврежденного нерва, делает метод недостаточно информативным. Исследования показали, что область высокого интенсивного свечения практически не различается в острой фазе травмы нерва и после его сшивания в течение 3-4-х недель. Более того, зона свечения распространяется не только на область иннервации искомого нерва, но охватывает значительные дополни-

тельные пространства [32,34], что делает затруднительной идентификацию происходящих местных процессов и ставит под сомнение диагностическую ценность термографии, по крайней мере, в качестве референтного метода.

Электронейромиографические методы и термография не являются визуализирующими, поэтому даже их совокупная оценка дает недостаточно полное представление о точной локализации, степени и характере изменений нервных стволов.

Рентгенографические методы исследования, в том числе, компьютерная томография (КТ) являются визуализирующими и позволяют выявить практически любые костные дефекты, переломы и пр. [82], которые могут стать причиной повреждения нервных стволов. Однако получить изображение самих нервов и сплетений рентгенографические методы не позволяют, что делает их практически не информативными для диагностики периферических невропатий [69], а серьезное ионизирующее облучение при применении метода КТ еще больше ограничивает его применение. Долгое время полноценная визуализация нервных стволов находилась за гранью технических возможностей.

Впоследствии, методом выбора в исследованиях нервных сплетений и периферических стволов стала магнитно-резонансная томография (МРТ) [28]. Возможности метода весьма широки и заключаются, прежде всего, в непосредственной визуализации изображения крупных нервных стволов и сплетений, их повреждений, таких как полный разрыв, дегенеративные изменения, внутривольные образования, скальпированные раны корешков спинно-мозговых нервов и другие поражения периферической нервной системы [4,28,81,82,86]. К преимуществам МРТ, безусловно, относится отсутствие лучевой нагрузки и неинвазивность данного метода визуализации.

В то же время, техническая сложность быстро устаревающей применяемой аппаратуры, высокая трудоемкость и стоимость метода, невозможность проведения исследования у пациентов с металлическими имплантатами [1,36], а также крайне низкая повсеместная доступность, особенно в urgentных ситуациях, существенно ограничивают применение данного метода [4].

Поиск доступных методов своевременной и информативной визуализации поражений периферической нервной системы, привел врачей и ученых к выбору метода ультразвукового сканирования, и сегодня для обследования периферических нервов ультразвуковой метод можно считать основным методом неинвазивной визуализации. Однако его применение в этой области насчитывает немногим более 2-х десятилетий.

Одно из первых сообщений об информативном ультразвуковом исследовании нескольких периферических нервов было опубликовано В.Д. Foghage в 1988 г. [83], где впервые было показано, что нерв имеет трубчатую структуру с крапчатостью внутри, а идентификация самих нервов облегчается путем исследования окружающих анатомических ориентиров. В последующих классических исследованиях М. Holsbeeck, J.H. Introcaso [83] описаны конкретные примеры ультразвуковой диагностики повреждения периферических нервов и обнаружения опухолей нервных стволов. Данные эхографического и гистологического сопоставления строения нервов окончательно подтвердили возможность идентификации архитектоники пучков периферических нервов методом ультразвукового исследования [89].

На современном этапе развития УЗ диагностики применительно к исследованиям периферических нервных стволов и сплетений, доказано, что: 1) ультразвуковое исследование является высоко информативным методом диагностики состояния периферических нервов и должно включать поперечное и продольное сканирование; 2) существует ряд эхографических признаков, позволяющих четко дифференцировать нервы от сухожилий; 3) эхография должна применяться для

исследования нервов в качестве первичного метода, после проведения которого возможно назначение дополнительных методов, таких как электронейромиография, а в некоторых случаях магнитно-резонансная томография [47,51].

В нашей стране эхографическое исследование периферических нервов получило распространение существенно позже, чем за рубежом. В 2002 г. были опубликованы первые данные об ультразвуковой диагностике повреждений сухожилий и нервов дистальных отделов верхней конечности и возможностях послеоперационного эхографического контроля у пациентов [40]. Впоследствии, благодаря фундаментальным работам отечественных ученых по изучению возможностей метода ультразвукового сканирования для диагностики различных повреждений периферических нервов и сплетений, была подробно изучена нормальная УЗ характеристика большого числа периферических (локтевой, лучевой, седалищный и пр.), а также черепно-мозговых нервов [48,49,50,53]. Разработан и дополнен ряд основополагающих подходов к методике серо-шкального и доплеровского эхографического исследования периферической нервной системы, дан сравнительный анализ существующих инструментальных диагностических методов исследования периферических нервов, описаны их поражения при травматических повреждениях и ряде патологических состояний и заболеваний [16,18,30,64,85,87].

В отечественной литературе [6,15] отмечено, что короткая сегментарная стимуляция (стимуляция нерва с последовательными приращениями (1 см)) и электромиография позволяют определить локализацию места поражения, а также оценить протяженность и тяжесть поражения нерва с целью принятия решения относительно выбора методов лечения. Однако информативность ЭНМГ исследования для туннельных синдромов составляет 49-84% [21,22,26]. В то время согласно данным исследования А.И. Финешина, чувствительность ультразвуковой диагностики повреждений и заболеваний периферических нервов верхней конечности составляет 98%, специфичность – 89%, точность – 97%, предсказанное значение положительного результата – 99%, предсказанное значение отрицательного результата – 80% [60].

Современный инструментальный диагностический комплекс обследования больных с повреждением периферических нервов включает различные электрофизиологические, биофизические, ультразвуковые и рентгенорадиологические методы исследования, которые, несмотря на значительные колебания их информативности, в совокупности обеспечивают получение достаточно четкого представления о характере, локализации, распространенности патологического процесса и связанных с его развитием структурно-функциональных изменений [6,7,9,11]. Формирование плана инструментального обследования (оптимальный набор диагностических методов и последовательность их применения) в каждом конкретном случае определяется получаемыми врачом ориентировочными клинико-неврологическими данными относительно вероятного вида патологии, общего состояния больного, а также наличием соответствующего диагностического оборудования в лечебном учреждении [15,27,57,61].

Возможности ультразвукового сканирования в принципе позволяют визуализировать и оценивать состояние как нервных сплетений, так и периферических стволов нервов конечностей [46,55,56,59], целостность нервных стволов, образующих, в частности, плечевое сплетение, от места выхода до дистальных отделов конечности [71,79].

Важным положительным аспектом проведения эхографии является доступность, необременительность для пациента и неинвазивность самой процедуры исследования. Исследование легко выполнить непосредственно в месте локализации болевых ощущений или

непосредственно в области травмированной конечности, оно выполняется быстро и без дискомфорта, вызванного, например, болевыми ощущениями при электростимуляции или введении игл, необходимых при электродиагностике, либо продолжительным вынужденным положением больного при МРТ [41,73,75]. Нет необходимости в предварительной подготовке пациента и проведении обезболивания во время эхографического исследования [33,42,46]. Ультразвуковое сканирование можно выполнить в любом отделе тела человека: начиная непосредственно с уровня места выхода нервных корешков из спинномозгового канала и прослеживая за ходом нервных стволов на протяжении [58,65,66,71,80]. Возможность взаимосвязи больного и исследователя с одновременным выяснением истории заболевания является еще одним дополнительным преимуществом. При исследовании периферических нервов в процессе ультразвукового сканирования могут быть диагностированы сопутствующие повреждения магистральных сосудов при травме конечностей [61,63,72,74].

Учитывая данные отечественной и зарубежной литературы, следует отметить, что ультразвуковое сканирование является наиболее актуальным, безопасным и доступным методом для диагностики повреждений периферических нервов и сплетений при травмах, а так же для выявления изменений структуры нервных волокон при серьезных соматических заболеваниях и патологических состояниях, таких как: множественная миелома, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, характерным осложнением которых являются периферические нейропатии [52]. Поражения периферических нервов при перечисленных состояниях преимущественно проявляются в виде туннельных синдромов, и метод УЗИ здесь легко применим и высоко информативен. Следует отметить, что в отечественной литературе крайне мало публикаций о возможностях ультразвука в диагностике патологических изменений и особенностей периферических нервов и нервных сплетений у пациентов с гематологическими заболеваниями, болезнями обмена веществ, уремическим синдромом. УЗИ при этих заболеваниях является одним

из наиболее актуальных и информативных современных методов обнаружения поражения периферической нервной системы, в том числе, на ранних (доклинических) стадиях развития, когда своевременная корректирующая коррекция лечения позволяет остановить прогрессирование неврологических осложнений [67]. Поэтому исследования особенностей периферических нервов и их повреждений, не только травматического характера, представляются своевременными и актуальными для выявления специфики повреждения нервных волокон, характерной для определенного заболевания [26,27,54,62].

Таким образом, поражения периферической нервной системы встречаются у пациентов как с травматическим повреждением, так и с соматической патологией периферических нервов. Большая часть неврологических расстройств представлена туннельными синдромами [54,62,68]. Наиболее перспективным, быстро развивающимся методом исследования поражений периферических нервов сегодня становится метод сонографии.

Совершенствование существующих методик УЗИ, разработка и внедрение новых/модифицированных методов ультразвукового сканирования периферической нервной системы с целью детальной визуальной диагностики поражений нервных стволов и сплетений, по-прежнему, остаются в центре внимания врачей и исследователей и диктуют необходимость новых алгоритмов обследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 28.06.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Г.А., Шапкин В.И., Живолупов С.А. и др. Современные методы диагностики и классификации травм периферической нервной системы // Военно-медицинский журнал. – 1992. – №1. – С.38-41.
2. Аникеева О.Ю., Лоран Е.А., Смирнова Е.Н. Возможности ранней диагностики нейропатии с использованием количественного сенсорного тестирования и кардиоинтервалографии у пациентов с метаболическим синдромом // Уральский медицинский журнал. – 2013. – №7(112). – С.97-104.
3. Багрянская М.Ф. Внутривольная структура плечевого сплетения человека // Вопросы морфологии нервной системы. – М., 1960. – С.136-143.
4. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. – М.: Видар, 1996. – С.9-59.
5. Берснев В.П., Кокин Г.С., Гюев П.М. и др. Диагностика и лечение компрессионных невропатий: Методические рекомендации. – СПб., 1995. – 9 с.
6. Бисенков Н.П., Попович М.И. Анатомо-функциональные особенности дегенерации и регенерации нервов при их тракционных повреждениях // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1980. – Т. 79. Вып. 11. – С.28-35.
7. Быков Ю.Н., Калягин А.Н. Дифференциальная диагностика нейропатической боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – №1. – С.4-10.
8. Васильев С.А., Зуев А.А. Нейрохирургические аспекты нейрофиброматоза 2-го типа // Нейрохирургия. – 2008. – №4. – С.69-72.
9. Вахитов Ш.М. Анализ связей в социальнo-гигиенических исследованиях с использованием таблиц сопряженности. – Л., 1990. – 30 с.
10. Виноградова В.Г. Внутривольное строение пери-

ферических нервов: Внутривольное пучковое строение корешков шейного утолщения спинного мозга / Под ред. А.Н. Максименкова. – Л.: Медгиз, 1963. – С.88-95.

11. Воронова Н.В., Климова Н.М., Менджеричкий А.М. Анатомия центральной нервной системы. – М.: Аспект Пресс, 2005. – 128 с.

12. Гольдберг Д.Г., Томп А.И. О повреждениях периферических нервных стволов при огнестрельных переломах плеча // Вопросы нейрохирургии. – 1941. – Т. 5. №5-6. – С.7-13.

13. Грачев Ю.В. Патогенетические механизмы и клинические особенности тригеминальных лицевых болей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99. №8. – С.38-42.

14. Гусев Е.И. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей. – М., 2000. – 330 с.

15. Давляттов А.А. Хирургическое лечение последствий одновременного повреждения срединного и локтевого нервов: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 123 с.

16. Джумагишиев Д.К., Нинель Р.П., Горшков Р.П. Комплексная диагностика травм периферических нервов // Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии: Материалы Средне-Волжской межрегиональной научно-практической конференции. – Тамбов, 2006. – С.33-40.

17. Джумагишиев Д.К. Контрастная нейрография в комплексной диагностике повреждений периферических нервов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 24 с.

18. Еськин Н.А., Матвеева Н.Ю., Приписнова С.Г. Возможности ультразвукового исследования в диагностике повреждений и заболеваний периферических нервов верхней конечности // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – №2. – С.82-87.

19. Ельцин А.Г., Меркулов В.Н. Оперативное лечение кон- трактур плечевого сустава у детей с натальными и постна- тальными повреждениями плечевого сплетения // Технологии живых систем. – 2008. – Т. 5. №2-3. – С.98-104.
20. Живолупов С.А. Травматические поражения нервных стволов конечностей и сплетений (клинические, экспери- ментальные и морфологические исследования): Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб., 2000. – 28 с.
21. Жулев Н.М., Осетров Б.А., Жулев С.Н., Лалаян Т.В. Невропатии: руководство для врачей. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 415 с.
22. Зайцев Е.И. Внутривставочное строение перифериче- ских нервов: Количество и процентное содержание мякот- ных нервных волокон разных диаметров в нервах нижней конечности / Под ред. А.Н. Максименкова. – Л.: Медгиз, 1963. – С.301-336.
23. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных бо- лезней: руководство для врачей / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 488 с.
24. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Хохлова Е.А. и др. Эластография – инновационный метод поиска рака различ- ный локализаций // Радиология – практика. – 2008. – №6. – С.6-18.
25. Ирисханов И.Р., Баканов А.А., Джумагишиев Д.К., Стадников В.В. Комплексное лечение переломов костей верхней конечности, осложненных повреждений нервов // Травматология и ортопедия XXI века: Материалы научно- практической конференции молодых учёных, посвящённой 80-летию проф. Н.П. Решетникова. – Саратов, 2007. – С.46-48.
26. Истратов С.Н. Особенности клиники, диагностика и лечение туннельных невропатий: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 188 с.
27. Истомина И.С., Левин А.Н., Кузьмин В.И. и др. Болезнь Мортона как туннельный синдром интерметатарзально- го канала // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2006. – №1. – С.75-81.
28. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. – М.: Видар, 1997. – 560 с.
29. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. Компьютерная то- мография в нейрохирургической клинике. – М.: Медицина, 1985. – 296 с.
30. Косов И.С., Голубев В.Г., Кхир Бек М. Роль ультрасо- нографии в оценке денервационного синдрома при невропа- тии лучевого нерва // 1 съезд общества кистевых хирургов России. – Ярославль, 2006. – С.49-50.
31. Коуэн Х., Брумлик Дж. Руководство по электромио- графии и электродиагностике. – Пер. с англ. – М.: Медицина, 1975. – 192 с.
32. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиоло- гия конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Научный Мир, 2003. – 328 с.
33. Меркулов М.В. Диагностика и лечение туннельных синдромов верхних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 103 с.
34. Миронов С.П., Крупаткин А.И., Голубев В.Г., Панов Д.Е. Диагностика и выбор тактики лечения при поврежде- ниях периферических нервов // Вестник травматологии и орто- педии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – №2. – С.33-39.
35. Мирошников М.М., Адипов В.И., Гершанович М.А., Мельникова В.П. Тепловидение и его применение в медици- не. – М.: Медицина, 1981. – 183 с.
36. Неврология лица / Под ред. В.А. Карлова. – М.: Медицина, 1991. – 281 с.
37. Нейротравматология. Справочник / Под ред. А.Г. Коновалова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 576 с.
38. Неотложная медицинская помощь / Под ред. Дж.Э. Тинтинalli, Рл. Кроума, Э. Руиза – Пер. с англ. – М.: Медицина, 2001. – 999 с.
39. Носов О.Б. Направленная васкуляризация в реконструктивно-восстановительном лечении последствий повреждений срединного и локтевого нервов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2004 – 22 с.
40. Носов О.Б., Щедрина М.А., Комкова О.В., Петров С.В. Ультразвуковые признаки перерыва срединного и локтевого нервов на уровне предплечья и их регенерации после шва // VII Международный симпозиум «Новые технологии в ней- рохирургии». – СПб., 2002. – С.248-249.
41. Омеляненко Н.П., Хорошков Ю.А., Жеребцов Л.Д. Особенности пространственной организации коллагеновых волокон ахиллова сухожилия человека // Архив анатомии, ги- стологии и эмбриологии. – 1981. – Т. 81. Вып. 8. – С.77-82.
42. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Под ред. В.В. Кованова. – М.: Медицина, 1985. – 367 с.
43. Орловская Г.В., Зайдес А.Л., Тустановский А.А. Микроскопическое и субмикроскопическое строение колла- геновых пучков сухожилий // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1956. – Т. 33. Вып. 3. – С.19-25.
44. Периферические невропатии. Доклад исследователь- ской группы ВОЗ. – Пер. с англ. – М.: Медицина, 1982. – С.64-68.
45. Рехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография нервно-мышечных заболеваний. – Таганрог: Изд-во ТГРУ, 1997. – 370 с.
46. Салтыкова В.Г. Комплексное ультразвуковое исследо- вание в диагностике повреждений плечевого сустава: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 166 с.
47. Салтыкова В.Г. Нормальная эхографическая картина периферических нервов // Ультразвуковая и функциональ- ная диагностика. – 2007. – №3 – С.74-81.
48. Салтыкова В.Г. Высокоразрешающее ультразвуковое исследование локтевого нерва в норме и при развитии син- дрома кубитального канала // Ультразвуковая и функцио- нальная диагностика. – 2009. – №6. – С.61-74.
49. Салтыкова В.Г. Методика ультразвукового исследо- вания и нормальная эхографическая картина седалищного нерва // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №6. – С.75-81.
50. Салтыкова В.Г. Методика ультразвукового исследо- вания и эхографическая картина блуждающего нерва // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №1. – С.74-79.
51. Салтыкова В.Г., Митькова М.Д. Роль эхографии в исследовании периферических нервов конечностей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №3. – С.93-106.
52. Салтыкова В.Г. Роль ультразвукового исследования в диагностике туннельных невропатий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №4. – С.43-56.
53. Салтыкова В.Г. Ультразвуковая диагностика состоя- ния периферических нервов (норма, повреждения, заболева- ния): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 394 с.
54. Самохвалова В.В. Редкие формы диабетической по- линейропатии // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – №1. – С.39-41.
55. Сапин М.Р. Анатомия человека: Учебник для студ. мед. вузов. / Под ред. М.Р. Сапина, Г.Л. Билич. – В 3-х т. Т.2. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с.
56. Синько И.В. Лабораторный практикум по анатомии, физиологии и гигиене человека – Новокузнецк, 2001. – №35. – С.5.
57. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагности- ка заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2007. – 400 с.
58. Соков Л.П., Соков Е.Л., Соков С.Л. Клиническая ней- ротравматология и нейроортопедия. – М.: Камерон, 2004. – 528 с.
59. Удинцева Е.В., Перетолчина Т.Ф. Клинико- функциональные особенности кровоснабжения при синдро- ме кубитального канала по данным ультразвуковой доплеро- графии локтевой артерии // Сибирский медицинский жур- нал (Томск). – 2008. – Т. 23. №4-2. – С.99-102.
60. Финешин А.И. Ультразвуковая диагностика при забо- леваниях и повреждениях мягких тканей кисти и предпле- чья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
61. Фокин А.А., Куклин А.В., Вельская Г.Н. и др. Клиническая диагностика повреждений черепных нервов при операциях на сонных артериях // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. №2. – С.114.
62. Храмылин В.Н. Диабетическая полинейропатия: грани проблемы // Доктор.ру. – 2012. – №7. – С.100-107.
63. Чехонацкий А.А., Коршунова Г.А. Способ диагностики уровня повреждения седалищного нерва // Актуальные во- просы неврологии и нейрохирургии в практическом здраво- охранении. – Саратов, 1993. – С.46-48.
64. Чуловская И.Г., Скороглядов А.В., Еськин Н.А. и др. Возможности методов лучевой диагностики в визуализа- ции периферических нервов предплечья и кисти // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – № 2. – С.64-68.

65. Шарипова Э.Ш. Оптимизация восстановительного лечения травм верхних и нижних конечностей, осложненных повреждением нервов: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 120 с.

66. Шевелев И. Н. Травматические поражения плечевого сплетения (диагностика, микрохирургия). – М.: Москва, 2005. – 383 с.

67. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: МИА, 2009. – 482 с.

68. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. – М.: НИЦСХ им. Бакулева РАМН. 2012. – 384 с.

69. Aagaard B.D., Maravilla K.R., Kliot M. MR neurography. MR imaging of peripheral nerves // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 1998. – Vol. 6. №1. – P.179-194.

70. Assmus H. Invited commentary on the article of M. Stohr: entrapment neuropathies – quality requirements for neurological and neurophysiological diagnosis // Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. – 2002. – Vol. 34. №5. – P.275-276.

71. Barrington M.J., Lai S.L., Briggs C.A., et al. Ultrasound-guided mid-thigh sciatic nerve block - a clinical and anatomical study // Reg Anesth Pain Med. – 2008. – Vol. 33. – P.369-376.

72. Bencardino J., Rosenberg Z.S., Beltran J., et al. Morton's neuroma: is it always symptomatic // Am J. Roentgenol. – 2000. – Vol. 175. – P.649-653.

73. Bendix N., Wolf C., Gruber H., Bodner G. Ultrasound of tumours and tumour-like lesions of peripheral nerves // Ultraschall Med. – 2005. – Vol. 26. – P.318-324.

74. Benson C.B. Sonography of the musculoskeletal system // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 1991. – Vol. 17. №3. – P.487-504.

75. Bernhardt M. Neuropathologische Beobachtungen // Deutsches Archiv für klinische Medizin. – Leipzig, 1878. – Vol. 22. – P.362-393.

76. Bjurlin M.A., Davis K.E., Allin E.F., Ibrahim D.T. Anatomic variations in the lateral femora cutaneous nerve with respect to pediatric hip surgery // Am J. Orthop. – 2007. – Vol. 36. – P.146.

77. Bodack M.P., Tunkel R.S., Marini S.G., Nagler W. Spinal accessory nerve palsy as a cause pain after whiplash injury: case

report // J Pain Symptom Manage. – 1998. – Vol. 15. – P.321-328.

78. Bodner G., Harpf C., Meirer R., et al. Ultrasonographic appearance of supinator syndrome // J. Ultrasound Med. – 2002. – Vol. 21. №11. – P.1289-1293.

79. Bozentka D.J. Cubital tunnel syndrome pathophysiology // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1998. – Vol. 351. – P.90-94.

80. Campbell W.W., Sahni S.K., Pridgeon R.M., et al. Intraoperative electroneurography: management of ulnar neuropathy at the elbow // Muscle Nerve. – 1988. – Vol. 11. №1. – P.75-81.

81. Chien A.J., Jamadar D.A., Jacobson J.A., et al. Sonography and MR imaging of posterior interosseous nerve syndrome with surgical correlation // Am. J. Roentgenol. – 2003. – Vol. 181. №1. – P.219-221.

82. Doi K., Otsuka K., Okamoto Y., et al. Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 96. №3. Suppl. – P.277-284.

83. Fornage B.D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US // Radiology. – 1988. – Vol. 167. №1. – P.179-182.

84. Holsbeek M., Introcaso J.H. Musculoskeletal Ultrasound. – St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby Year Book, 1991. – P.174-175.

85. Leijten F.S., Arts W.F., Puylaert J.B. Ultrasound diagnosis of an intraneural ganglion cyst of the peroneal nerve // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 76. – P.538-540.

86. Monagle K., Dai G., Chu A. et al. Quantitative MR imaging of carpal tunnel syndrome // Am. J. Roentgenol. – 1999. – Vol. 172. №6. – P.1581-1586.

87. Pedrazzini M., Pogliacomini F., Cusmano F. et al. Bilateral ganglion cyst of the common peroneal nerve // Eur. Radiol. – 2002. – Vol. 12. – P.2803-2806.

88. Robinson L.R. Traumatic injury to peripheral nerves // Suppl. Clin. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 57. – P.173-186.

89. Silvestri E., Martinoli C., Derchi L.E., et al. Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons // Radiology. – 1995. – Vol. 197. №1. – P.291-296.

REFERENCES

1. Akimov G.A., Shapkin V.I., Zhivolupov S.A., et al. Modern methods of diagnosis and classification for trauma of peripheral neural system // Voenno-Meditsinskij Zurnal. – 1992. – №1. – P.38-41 (in Russian)

2. Anikeeva O.Y., Lauran Y.A., Smirnova E.N. The possibility of early diagnosis of neuropathy using quantitative sensory testing and cardiointervalography in patients with metabolic syndrome // Uralskij Meditsinskij Zhurnal. – 2013. – №7. – P.97-104. (in Russian)

3. Bagryanskaya M.F. Internal structure of the human brachial plexus // Questions of the nervous system morphology – Moscow, 1960. – P.136-143 (in Russian)

4. Belenkov Yu.N., Ternovoy S.K., Belichenko O.I. Clinical usage by the magnetic resonance tomography with contrast enhancement. – Moscow: Vidar, 1996. – P.9-59 (in Russian)

5. Bersnev V.P., Kokin G.S., Gioev P.M. et al. // Diagnostics and curing of compressional neuropathy: Methodical recommendations. – St. Petersburg, 1995. – 9 p. (in Russian)

6. Bisenkov N.P., Popovich M.I. Anatomic and functional features of the nervous degeneration and regeneration in case of their tractional damages // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. – 1980. – Vol. 79. №11. – P.28-35. (in Russian)

7. Bykov Yu.N., Kalyagin A.N. Differential diagnosis of neuropathic pain // Nevrologia, Nejrpsikhiatria, Psikhosomatika. – 2015. – №1. – P.4-10. (in Russian)

8. Vasiliev S.A., Zuev A.A., Neurosurgical aspects of neurofibromatosis type 2 // Nejrpkhirurgia. – 2008. – №4. – P.69-72. (in Russian)

9. Vahitov Sh.M. Analysis of relations in the socio-sanitary studies using contingency tables. – Leningrad, 1990. – 30 p. (in Russian)

10. Vinogradova V.G. Internal trunk structure of peripheral nerves: Internal trunk particle beam structure of the roots of the cervical spinal cord thickening / Ed. A.N. Maksimenkov. – Leningrad: Medgiz, 1963. – P.88-95. (in Russian)

11. Voronova, N.V., Klimova N.M., Mendzheritsky A.M. Anatomy of the central nervous system. – Moscow: Aspect Press, 2005. – 128 p. (in Russian)

12. Goldberg D.G., Tomp A.I. About damage of peripheral nerve trunks driven by gunshot fractures of the shoulder // Voprosy Nejrpkhirurgii. – 1941. – Vol. 5. №5-6. – P.7-13. (in Russian)

13. Grachev Yu.V. Pathogenetic mechanisms and clinical features of trigeminal facial pain // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 1999. – Vol. 99. №8. – P.38-42. (in Russian)

14. Gusev E.I. Methods of research in neurology and neurosurgery: A Guide for Physicians. – Moscow, 2000. – 330 p. (in Russian)

15. Davlyatov A.A. Surgical treatment of the consequences of simultaneous damage to the median and ulnar nerves: Thesis PhD (Medicine). – Saratov, 2007. – 123 p. (in Russian)

16. Dzhumagishiev D.K., Ninel R.P., Gorshkov R.P. Complex diagnostics of injuries of peripheral nerves // Actual problems of neurosurgery and neurology: Materials Mid-Volga multiregional scientific and practical conference. – Tambov, 2006. – P.33-40. (in Russian)

17. Dzhumagishiev D.K. Contrast neurography in the complex diagnosis for injuries of peripheral nerves (clinical and experimental research): Thesis PhD (Medicine). – Saratov, 2007. – 24 p. (in Russian)

18. Eskin N.A., Matveeva N.Yu., Pripisnova S.G. Features of ultrasonic research for diagnosis of upper limbs peripheral nerves lesions. // Vestnik travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova. – 2008. – №2. – P.82-87. (in Russian)

19. Yeltsin A.G., Merkulov V.N. Surgical treatment of the shoulder joint contractures in children with natal and postnatal lesions of the brachial plexus // Tehnologii zhivyh sistem. – 2008. – Vol. 5. №2-3. – P.98-104. (in Russian)

20. Zhivolupov S.A. Traumatic damage to nerve trunks and limbs plexus (clinical, experimental and morphological studies): Thesis PhD (Medicina). – St. Petersburg, 2000. – 28 p. (in Russian)

21. Zhulev N.M., Osetrov B.A., Zhulev S.N., Lalayan T.B. Neuropathy: a guide for doctors. – St. Petersburg: MAPO Publishing House, 2005. – 415 p. (in Russian)

22. Zaitsev E.I. Intratrunk structure of peripheral nerves: The

- number and percentage of myelinated nerve fibers of different diameters in the nerves of the lower limb / Ed. A.N. Maksimenkov. – Leningrad: Medgiz, 1963. – P.301-336. (in Russian)
23. *Zenkov L.R.* Functional diagnosis of nervous diseases: guidance for doctors / L.R. Zenkov, M.A. Ronkin. – 5th ed. – Moscow: MEDpress-Inform, 2013. – 488 p. (in Russian)
24. *Zubarev A.V., Gazonova V.E., Khokhlova E.A., et al.* Elastography – an innovative method of finding cancer of different localization // *Radiologiya – praktika.* – 2008. – №6. – P.6-18. (in Russian)
25. *Iriskhanov I.R., Bakanov A.A., Dzhumagishiev D.K., Stadnikov V.V.* Comprehensive treatment of fractures of the upper limb, complicated nerve injury // *Traumatology and Orthopedics of the XXI century: materials of scientific and practical conference of young scientists dedicated to 80th anniversary of prof. N.P. Reshetnikov.* – Saratov, 2007. – P.46-48. (in Russian)
26. *Istratov S.N.* Features of clinic, diagnosis and treatment of tunnel neuropathies: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 1999. – 188 p. (in Russian)
27. *Istomina I.S., Levin A.N., Kuzmin V.I., et al.* The Morton disease as the tunnel syndrome of the intermetatarsal channel // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova.* – 2006. – №1 – P.75-81. (in Russian)
28. *Konovalov A.N., Kornienko V.N., Pronin I.N.* Magnetic resonance imaging in neurosurgery. – Moscow: Vidar, 1997. – 560 p. (in Russian)
29. *Konovalov A.N., Kornienko V.N.* Computed tomography in the neurosurgical clinic. – Moscow: Medicine, 1985. – 296 p. (in Russian)
30. *Kosov I.S., Golubev V.G., M. Khir Beck.* Role of ultrasonography in the evaluation of denervation syndrome in the radial nerve neuropathy // 1st congress of Russian society of hand surgery. – Yaroslavl, 2006. – P.49-50. (in Russian)
31. *Cowan H., Brumlik J.* Guide to electromyography and electrodiagnostics. Translated from English. – Moscow: Medicine, 1975. – 192 p. (in Russian)
33. *Krupatkin A.I.* Clinical neuroangiophysiology of limbs (perivascular innervation and trophic nervous). – Moscow: Science World, 2003. – 328 p. (in Russian)
33. *Merkulov M.V.* Diagnosis and treatment of tunnel syndrome of the upper limbs: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2004. – 103 p. (in Russian)
34. *Mironov S.P., Krupatkin A.I., Golubev V.G., Panov D.E.* Diagnosis and choose of treatment tactics in injuries of peripheral nerves // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova.* – 2005. – №2. – P.33-39 (in Russian)
35. *Miroshnikov M.M., Adipov V.I., Gershanovich M.A., Melnikova V.P.* Thermography and its application in medicine. – Moscow: Medicine, 1981. – 183 p. (in Russian)
36. *Facial neurology / Ed. V.A. Karlov.* – Moscow: Medicine, 1991. – 281 p. (in Russian)
37. *Neurotraumatology: Reference book / Ed. A.G. Konovalov.* – Rostov-on-Don: Phoenix, 1999. – 576 p. (in Russian)
38. *Emergency Care / Ed. J.E. Tintinalli, R. Crome, E. Ruiza.* – Translated from English. – Moscow: Medicine, 2001. – 999 p. (in Russian)
39. *Nosov O.B.* Directed vascularization in the reconstructive treatment of the consequences of damage to the median and ulnar nerves: The thesis abstract to PhD Dissertation (Medical sciences). – Nizhni Novgorod, 2004. – 22 p. (in Russian)
40. *Nosov O.B., Shedrina M.A., Komkova O.V., Petrov S.V.* Ultrasonic signs of a break median and ulnar nerves at forearm and their regeneration after seam // VII International symposium “New technologies in neurosurgery”. – St. Petersburg, 2002. – P.248-249. (in Russian)
41. *Omelyanenko N.P., Khoroshkov Yu.A., Zherebtsov L.D.* Features of the spatial organization of the collagen fibers of the Achilles tendon // *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii.* – 1981. – Vol. 81. №8. – P.77-82. (in Russian)
42. *Operative surgery and topographic anatomy / Ed. V.V. Kovanova.* – Moscow: Medicine, 1985. – 367 p. (in Russian)
43. *Orlovskaya G.V., Zaydes A.L., Tustanovsky A.A.* The microscopic and submicroscopic structure of the collagen bundles of tendons // *Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii.* – 1956. – Vol. 33. №3. – P.19-25. (in Russian)
44. *Peripheral neuropathy. Report of a WHO Research group.* – Translated from English. – Moscow: Medicine, 1982. – P.64-68. (in Russian)
45. *Recht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I. et al.* Electromyography of the neuromuscular diseases. – Taganrog: Publishing house TGRU, 1997. – 370 p (in Russian)
46. *Saltykova V.G.* Comprehensive ultrasound in the diagnosis of lesions of the shoulder joint: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2003. – 166 p. (in Russian)
47. *Saltykova V.G.* Normal echography picture of peripheral nerves // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* – 2007. – №3. – P.74-81 (in Russian)
48. *Saltykova V.G.* High-resolution ultrasound of the ulnar nerve in normal conditions and in the development of the cubital channel syndrome // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* – 2009. – №6. – P.61-74. (in Russian)
49. *Saltykova V.G.* Methods of ultrasound and normal ultrasound picture of the sciatic nerve // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* – 2009 – №6. – P.75-81 (in Russian)
50. *Saltykova V.G.* Methods of ultrasound study and echographic picture of the vagus nerve // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* – 2009. – №1. – P.74-79. (in Russian)
51. *Saltykova V.G., Mitkova M.D.* The role of ultrasound in the study of peripheral nerves of limbs // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* – 2011. – №3. – P.93-106. (in Russian)
52. *Saltykova V.G.* The role of ultrasound in the diagnosis of neuropathies tunnel // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika.* – 2011. – №4. – P.43-56. (in Russian)
53. *Saltykova V.G.* Ultrasound diagnosis of the state of the peripheral nerves (norm, damage, disease): Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 2011. – 394 p. (in Russian)
54. *Samohvalova V.V.* Rare forms of diabetic polyneuropathy // *Krymskij terapevticheskij zhurnal.* – 2013. – №1. – P.39-41. (in Russian)
55. *Sapin M.R.* Human Anatomy: A Textbook for students of medical universities; 3 Vols. V.2. / Ed. M.R. Sapin, G.L. Bilic. – 3rd edition. – Moscow: GEOTAR Media, 2009. – 496 p. (in Russian)
56. *Sinko I.V.* Laboratory workshop on the anatomy, physiology and hygiene of the human. – Novokuznetsk, 2001. – №35. – P.5. (in Russian)
57. *Skoromets A.A., Skoromets T.A.* Topical diagnosis of diseases of the nervous system: A Guide for Physicians – St. Petersburg: Polytechnic, 2007. – 400 p. (in Russian)
58. *Sokov L.P., Sokov E.L., Sokov S.L.* Clinical neurotraumatology and neuroorthopedics. – Moscow: Cameron publishing house, 2004. – 528 p. (in Russian)
59. *Udintseva E.V., Peretolchina T.F.* Clinical and functional features of the blood supply in the cubital canal syndrome according to Doppler ultrasound ulnar artery // *Siberskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk).* – 2008. – Vol. 23. №4-2. – P.99-102. (in Russian)
60. *Fineshin A.I.* Ultrasound diagnosis for diseases and injuries of soft tissue of hand and forearm: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2006. – 24 p. (in Russian)
61. *Fokin A.A., Kuklin A.V., Velskaya G.N., et al.* Clinical diagnosis of cranial nerve damage during operations on the carotid arteries // *Angiologija i sosudistaja khirurgija.* – 2005. – Vol. 11. №2. – P.114. (in Russian)
62. *Khramilin V.N.* Diabetic polyneuropathy: problem borders // *Doktor.ru.* 2012. – №7. – P.100-107. (in Russian)
63. *Chekhonatsky A.A., Korshunova G.A.* A method of diagnosing the level of damage to the sciatic nerve // *Topical Issues of Neurology and Neurosurgery in practical public health.* – Saratov, 1993. – P.46-48. (in Russian)
64. *Chulovskaya I.G., Skoroglyadov A.V., Eskin N.A., et al.* Possibilities of methods of radiation diagnosis in the visualization of the peripheral nerves of the forearm and hand // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova.* – 2008. – №2. – P.64-68. (in Russian)
65. *Sharipova E.Sh.* Optimization of Rehabilitation injuries upper and lower extremities, complicated by damage to the nerves: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2003. – 120 p. (in Russian)
66. *Shevelev I.N.* Traumatic lesions of the brachial plexus (diagnostics, microsurgery). – Moscow: Moscow publishing house, 2005. – 383 p. (in Russian)
67. *Shestakova M.V., Dedov I.I.* Diabetes mellitus and chronic kidney disease. – Moscow: MIA, 2009. – 482 p. (in Russian)
68. *Shumilin M.V.* Integrated ultrasound diagnosis of peripheral vascular disease. – Moscow: NTSSSH them. Bakuleva RAMS, 2012. – 384 p. (in Russian)
69. *Aagaard B.D., Maravilla K.R., Kliot M.* MR neurography. MR imaging of peripheral nerves // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 1998. – Vol. 6. №1. – P.179-194.
70. *Assmus H.* Invited commentary on the article of M. Stohr:

entrapment neuropathies – quality requirements for neurological and neurophysiological diagnosis // *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* – 2002. – Vol. 34. №5. – P.275-276.

71. *Barrington M.J., Lai S.L., Briggs C.A., et al.* Ultrasound-guided mid-thigh sciatic nerve block - a clinical and anatomical study // *Reg Anesth Pain Med.* – 2008. – Vol. 33. – P.369-376.

72. *Bernardino J., Rosenberg Z.S., Beltran J., et al.* Morton's neuroma: is it always symptomatic // *Am J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175. – P.649-653.

73. *Bendix N., Wolf C., Gruber H., Bodner G.* Ultrasound of tumours and tumour-like lesions of peripheral nerves // *Ultraschall Med.* – 2005. – Vol. 26. – P.318-324.

74. *Benson C.B.* Sonography of the musculoskeletal system // *Rheum. Dis. Clin. North An.* – 1991. – Vol. 17. №3. – P.487-504.

75. *Bernhardt M.* Neuropathologische Beobachtungen // *Deutsches Archiv für klinische Medizin.* – Leipzig, 1878. – Vol. 22. – P.362-393.

76. *Bjurlin M.A., Davis K.E., Allin E.F., Ibrahim D.T.* Anatomic variations in the lateral femora cutaneous nerve with respect to pediatric hip surgery // *Am J. Orthop.* – 2007. – Vol. 36. – P.146.

77. *Bodack M.P., Tunkel R.S., Marini S.G., Nagler W.* Spinal accessory nerve palsy as a cause pain after whiplash injury: case report // *J Pain Symptom Manage.* – 1998. – Vol. 15. – P.321-328.

78. *Bodner G., Harpf C., Meirer R., et al.* Ultrasonographic appearance of supinator syndrome // *J. Ultrasound Med.* – 2002. – Vol. 21. №11. – P.1289-1293.

79. *Bozontka D.J.* Cubital tunnel syndrome pathophysiology // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1998. – Vol. 351. – P.90-94.

80. *Campbell W.W., Sahni S.K., Pridgeon R.M., et al.* Intraoperative electroneurography: management of ulnar

neuropathy at the elbow // *Muscle Nerve.* – 1988. – Vol. 11. №1. – P.75-81.

81. *Chien A.J., Jamadar D.A., Jacobson J.A., et al.* Sonography and MR imaging of posterior interosseous nerve syndrome with surgical correlation // *Am. J. Roentgenol.* – 2003. – Vol. 181. №1. – P.219-221.

82. *Doi K., Otsuka K., Okamoto Y., et al.* Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography // *J. Neurosurg.* – 2002. – Vol. 96. №3. Suppl. – P.277-284.

83. *Fornage B.D.* Peripheral nerves of the extremities: imaging with US // *Radiology.* – 1988. – Vol. 167. №1. – P.179-182.

84. *Holsbeeck M., Introcaso J.H.* Musculoskeletal Ultrasound. – St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby Year Book, 1991. – P.174-175.

85. *Leijten F.S., Arts W.F., Puylaert J.B.* Ultrasound diagnosis of an intraneural ganglion cyst of the peroneal nerve // *J. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 76. – P.538-540.

86. *Monagle K., Dai G., Chu A. et al.* Quantitative MR imaging of carpal tunnel syndrome // *Am. J. Roentgenol.* – 1999. – Vol. 172. №6. – P.1581-1586.

87. *Pedrazzini M., Pogliacomini F., Cusmano F. et al.* Bilateral ganglion cyst of the common peroneal nerve // *Eur. Radiol.* – 2002. – Vol. 12. – P.2803-2806.

88. *Robinson L.R.* Traumatic injury to peripheral nerves // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* – 2004. – Vol. 57. – P.173-186.

89. *Silvestri E., Martinoli C., Derchi L.E., et al.* Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons // *Radiology.* – 1995. – Vol. 197. №1. – P.291-296.

Информация об авторах:

Шуст Юлия Александровна – аспирант кафедры лучевой диагностики Института последипломного образования, e-mail: yuliashust@yandex.ru; Жестовская Светлана Ивановна – заведующий кафедрой лучевой диагностики Института последипломного образования, д.м.н., профессор, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. (391) 2201602, e-mail: uzikkb@yandex.ru

Information About the Authors:

Shust Julia A. – postgraduate student of beam diagnostics Institute of Postgraduate Education, e-mail: yuliashust@yandex.ru; Zhestovskaya Svetlana Ivanovna – head of the department of radiation diagnosis of the Institute of Postgraduate Education, MD, professor, 660022, Krasnoyarsk, ul. Partizan Zheleznyaka, 1, tel. (391) 2201602, e-mail: uzikkb@yandex.ru

© КУРЕНКОВА Г.В., СУДЕЙКИНА Н.А., ЛЕМЕШЕВСКАЯ Е.П. – 2015
УДК 613.6:613.6.027

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ

Галина Владимировна Куренкова, Наталья Александровна Судейкина, Елизавета Петровна Лемешевская
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская)

Резюме. Оценка профессионального риска по общепринятым показателям не в полной мере отражает все аспекты воздействия производственных факторов на здоровье работников, особенно сложно рассчитать возможный ущерб в случае отсутствия зарегистрированных профессиональных заболеваний. Целью работы является обзор применяемых в отечественной гигиенической практике методических подходов к оценке профессионального риска. Установлено, что перспективность оценки риска как инструмента способного определять приоритетность и эффективность профилактических мероприятий актуальна при дополнении традиционной методики разносторонними результатами биохимических, иммунологических, функциональных, психосоциальных исследований.

Ключевые слова: гигиеническая оценка, профессиональный риск, психосоциальные факторы, риски основных общепатологических синдромов, канцерогенный риск, класс условий труда.

METHODICAL ASPECTS OF HYGIENIC ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL RISK TO HEALTH WORKERS

G. V. Kurenkova, N. A. Sudeikin, E. P. Lemeshevskaya
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Professional risk assessment on conventional indicators do not fully reflect all aspects of the impact of production factors on health of workers, it is especially difficult to calculate possible damage in the absence of the registered occupational diseases. The aim of this work is overview of used in domestic hygienic practice methodical approaches to the assessment of professional risk. It has been established that the perspective of risk assessment as a tool able to prioritize and effectiveness of preventive interventions is actual in the relevant supplement of traditional methods with versatile results of biochemical, immunological, functional and psycho-social research.

Key words: hygienic assessment, professional risk, psychosocial factors, risk of major pathology syndromes, cancer risk, class of working conditions.

Усложнение взаимоотношений «работник – работодатель – государство» привели к поиску новых форм охраны и укрепления здоровья, социальной защиты работающих [18].

Среди зарубежных и отечественных учёных [40,50] наиболее перспективной в настоящее время считается система оценки профессионального риска. В России концепция профессионального риска направлена на количественную оценку возможного ущерба здоровью работников и обоснованное принятие управленческих решений по ограничению риска, проведения профилактических мероприятий. Вместе с тем, существует ряд нерешённых вопросов при выявлении взаимосвязи между условиями труда и проблемами со здоровьем у работника, особенно в случае с заболеваниями, имеющими длительный латентный период или многофакторные причины.

Профессиональный риск принято подразделять на априорный и апостериорный, индивидуальный и групповой (популяционный) [6,34].

Проблема комбинированного и сочетанного воздействия факторов производственной среды на организм работников относится к числу наиболее актуальных в гигиене труда и профессиональной патологии [17]. Процесс установления причинно-следственных связей можно разделить на следующие составляющие: выявление имеющихся нарушений здоровья, оценка экспозиции, установление степени связи между расстройством здоровья и производственным фактором [1]. В настоящее время «наблюдается усиление тенденции сокрытия имеющихся рисков развития профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости, а также допуска работников к профессиональной деятельности без учета медицинских заключений» [9].

На современном этапе понятие профессионального риска, в зависимости от области исследований, имеет различное толкование, а используемые показатели плохо поддаются сопоставлению и сравнительной количественной оценке [42]. По мнению А.Г. Федорца, наиболее логично выглядит систематизация рисков в сфере трудовых отношений, где «профессиональный риск» – это личный риск работника, владельца той части общего риска для работника, обусловленного трудовой деятельностью, за которую работник несет персональную ответственность и перед собой, и перед своей семьей, и перед другими работниками, и перед третьими лицами [40].

В целях снижения опасности и высокого уровня риска, создаваемых человеком, для предприятий угольной промышленности А.И. Фоминым и соавт. предлагается другой подход к определению профессионального риска – как возможности повреждения здоровья различной степени тяжести (цена риска) при выполнении трудовой функции. При этом, основным фактором, влияющим на профессиональный риск, является компетентность работника, а условия труда и меры по снижению цены риска остаются на втором плане [41].

Ряд авторов рассматривает показатели здоровья работников в отраслевом аспекте, что позволяет судить о разной степени профессионального риска в той или иной отрасли экономики – отраслевой риск [19].

Изучение условий труда в шахтах Крайнего Севера С.Ф. Шахметовым [43] нашло отражение в дальнейшем развитии теории профессиональных рисков, были предложены количественные критерии риска пневмокониоза, основанные на выявленных закономерностях в изменении функций внешнего дыхания.

Современные учёные смогли получить качественные и количественные характеристики влияния ряда факторов на здоровье, опираясь на данные социально-гигиенического мониторинга на железнодорожном транспорте, который включает в себя наблюдение,

анализ, оценку и прогноз состояния здоровья железнодорожников, а также установление причинно-следственных связей между состоянием здоровья и воздействием факторов окружающей среды [23,24].

Для системного подхода к определению профессионального риска современного химического производства входит расчет экспозиционных токсических нагрузок с определением ассоциированных с ней рисков по данным медицинского обследования и количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов [28].

Н.П. Головкина и соавт., оценивая профессиональный риск для работников горного производства (угледобычи), указали, что критериями профессионального риска для здоровья работающих являются: на индивидуальном уровне – жалобы, клинические признаки заболевания, иммунологические, функциональные показатели, нарушения репродуктивной функции; на уровне трудового коллектива – производственный травматизм, профессиональная заболеваемость (ПЗ), заболеваемость с временной утратой трудоспособности, частота хронической патологии, инвалидность, смертность, средняя продолжительность жизни [7].

Для оценки производственного травматизма [39], ПЗ и связанных с работой заболеваний применяются несколько различных по своей сути показателей, которые не создают единой, целостной картины о состоянии условий труда на производстве. Идентификация опасностей подразумевает процесс обнаружения и установления их количественных, временных, пространственных и иных характеристик с применением численных и балльных оценок, причём детализированный количественный анализ частот и последствий не всегда осуществим [35,38].

От 20 до 40% всех трудов потерь в нашей стране обусловлено заболеваниями, прямо или косвенно связанными с неудовлетворительными условиями труда. Система вторичной профилактики (медицинское обслуживание работающего населения) практически полностью разрушена, а первичная профилактика (прикладные аспекты гигиены) не обеспечивает необходимой эффективности.

В процессе анализа риска осуществляется реальная количественная оценка его уровня; оценивается ущерб здоровью, социальный и экономический ущерб; появляется возможность обоснованно ранжировать очередность реализации эффективных профилактических мер с учётом фактического уровня риска, т.е. управлять риском. На практике оценка риска включает следующие этапы и методы: оценку условий труда; анализ структуры и степени профессионального риска (количественные характеристики экспозиции); расчёт доз вредных производственных факторов; оценку эффективной экспозиции ведущего фактора с учётом остального комплекса факторов; этиологический анализ связи нарушений здоровья с вредными профессиональными факторами; прогноз вероятности развития профессионального заболевания; анализ степени профессионального обусловленности общих заболеваний. Конечной целью управления риском является разработка мер по его минимизации, в том числе оздоровительные мероприятия. Чем выше риск, тем больше должно быть профилактики [16,20,21]. На современном этапе первоочередное значение приобретает система качественного медицинского обслуживания работающего населения.

По мнению Э.И. Денисова и П.В. Чесалина, в зависимости от цели и выбранного метода исследования в качестве рабочего инструмента каждый раз должен выбираться специфический алгоритм установления связи. Авторы отмечают необходимость управления риском на донозологическом этапе формирования болезней,

связанных с работой. В ряде случаев ранние признаки патологии, выявляемые при периодических медицинских осмотрах (ПМО), – это профессионально обусловленные заболевания или ещё несформировавшиеся профессиональные заболевания, когда стажевая доза ещё мала, а признаки нарушений здоровья ещё не являются специфичными. Также отмечена целесообразность введения в задачи ПМО выявление профессионально обусловленных заболеваний путём комбинирования качественных и количественных подходов групповых и индивидуальных оценок [10,11,12]. В то же время, не всегда информативными и объективными оказываются данные ПМО и углубленных медицинских осмотров, в ряде случаев отсутствуют данные персонализированных сведений о накопленной патологии. На сегодняшний день более надежным источником информации о здоровье работников является амбулаторная карта или паспорт здоровья [27].

Принятая в России методика расчета профессионального риска (Р 2.2.1766-03) основывается на показателях априорной оценки (класс условий труда по степени вредности и опасности), заболеваемости с временной утратой трудоспособности, результатах ПМО и углублённых медицинских осмотров, ПЗ, инвалидности, смертности. Для установления доказанного профессионального риска исследователи дополняют вышеперечисленные показатели результатами биохимических, иммунологических, функциональных, психосоциальных исследований. При этом используется арсенал статистических методов для выявления связей нарушения здоровья с профессией, что особенно актуально при комплексном воздействии производственных факторов, относительно низких их уровней, а также в случае отсутствия зарегистрированной ПЗ [13,15,31,44,48,49].

По мнению ряда авторов, основополагающим критерием для определения степени профессионального риска повреждения здоровья работника является «класс условий труда» [5]. В этой связи предложена оценка суммарной вредности и опасности условий труда на рабочих местах при комплексном воздействии различных производственных факторов – метод взвешивания классов условий труда с помощью присвоения им баллов в зависимости от возможного воздействия факторов рабочей среды на организм работника, характеризующего индексом профзаболевания. Чем выше балл, тем больше несоответствие фактического состояния условий труда по данному фактору действующим гигиеническим нормативам и тем более выраженным становится опасное и/или вредное его воздействие на организм [22].

В.О. Красовский и соавт. предлагают использовать термин «сочетанный профессиональный риск» [25]. Сопоставление величин сочетанного риска в абсолютно разных предприятиях показало высокую чувствительность моделей клинко-гигиенических зависимостей. При этом «сочетанный профессиональный риск» предполагает более глубокий подход к изучению проблемы управления профессиональным риском для здоровья работников, чем в существующей концепции.

С.Ф. Шаяхметовым и М.П. Дьякович [45] указывается, что при оценке профессионального риска на предприятиях с относительно низкими уровнями воздействия, затрудняющими связать нарушения здоровья с воздействием фактором, не всегда прослеживаются взаимосвязи между показателями состояния условий труда и уровнями заболеваемости работающих. Реальную значимость риска искажают неудобствительная выявляемость заболеваний, в связи с чем необходимо в систему критериев оценки профессионального риска включать комплексную оценку рисков основных общепатологических синдромов, которая позволяет изучить влияние производственных и социально-психологических факторов [29]. Такой подход был оправдан при оценке профессионального риска работников железнодоржных тоннелей [14,27].

Мы согласны с мнением Е.Л. Базаровой [4], отме-

чающей, что системный подход при оценке профессионального риска на крупных промышленных предприятиях должен включать кроме общепринятых гигиенических, медико-биологических критериев, индекса ПЗ, ещё и социально-психологические методики и медико-статистические критерии доказательной медицины. В её работе показана роль социально-психологических критериев, которые могут использоваться как самостоятельные показатели, характеризующие состояние здоровья профессиональных групп, в комплексе с традиционными гигиеническими и медико-биологическими критериями.

В ряде случаев, под влиянием интенсивного воздействия факторов, особенно в разных сочетаниях и комбинациях, в организме человека протекают неспецифические изменения, и доказать их зависимость именно от производственной среды с применением официально признанных методов не всегда представляется возможным. Несмотря на многочисленные работы в направлении комплексного мониторинга состояния здоровья работающих, вопросы многофакторного воздействия производственных вредностей и оценки риска возникновения производственно обусловленных нарушений состояния здоровья остаются нерешёнными [32,47].

Н.И. Симоновой и соавт. был проведен сравнительный анализ существующих моделей оценки профессионального риска. В работе показано, что в условиях современной России целесообразно использовать на федеральном уровне единую методику оценки индивидуального профессионального риска с учётом условий труда и состояния здоровья работника, разработанную НИИ медицины труда РАМН совместно с Клиническим институтом охраны и условий труда [36]. На примере предприятия авиационного машиностроения впервые с позиции медицины труда проведен анализ значимости психосоциальных факторов, стресса и психического истощения как нового фактора непроизводственной, производственной среды и трудового процесса в условиях рыночной экономики. Получена прямая корреляционная связь между распределением работников по группам индивидуального профессионального риска и классам значимости психосоциальных факторов [3].

Л.Н. Шпагиной, В.В. Захаренковым отмечено, что вклад в развитие общесоматической патологии работающих лиц вносят вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курением и др.) [46]. Поэтому при оценке профессионального риска нельзя отрицать указанный факт, а также значимость профилактических мероприятий по формированию здорового образа жизни. В работе Н.Х. Амирова и соавт. изложены подходы к реализации корпоративных Программ по борьбе с курением и оценке их эффективности на производстве [2]. Вредные условия труда, не соблюдение здорового образа жизни, неблагоприятные психосоциальные факторы и др. приводят к тому, что около 70% работающих россиян за 10 лет до наступления пенсионного возраста уже имеют серьёзную патологию [8].

Немаловажным в оценке профессионального риска является канцерогенный риск – вероятность получения работником онкологического заболевания, связанного с загрязнением рабочей зоны. В отличие от химических веществ, обладающих токсическим действием, оценка риска воздействия канцерогенов, как правило, не может базироваться только на величинах пороговых доз и концентраций. Даже небольшое число молекул химического соединения способно вызвать изменения в единичной клетке с последующей неконтролируемой клеточной пролиферацией и развитием в отдаленные периоды после воздействия клинических признаков злокачественных новообразований [30]. Оценка профессионального канцерогенного риска на горнорудных и металлургических предприятиях Заполярья позволила определить дозовую нагрузку и проследить роль производственных канцерогенов в морфогенезе злокачественных новообразований [33].

Кроме общегосударственных мер по реализации безопасных условий труда, следует отметить как эффективную модель управления и оценки профессиональными рисками – региональную систему медицины труда, на различных уровнях: областном (региональном), муниципальном, в организациях и предприятиях. Так, в Свердловской области разработана и принята концепция на 2004–2015 гг. многопрофильной системы «Медицина труда» для сохранения и укрепления здоровья работающих. В рамках концепции реализуются программы по добровольному медицинскому страхованию работников, занятых во вредных условиях труда [26].

На примере пилотного проекта производственной системы «Бережливое производство», внедренном на Тверском вагоностроительном заводе, установлено снижение показателей индивидуального профессионального риска по ряду основных профессий в 1,12–1,67 раза, так доля рабочих мест с классом 3.4 снизилась с 13,4 до 1,9%, с классом 3.3 – с 47,3 до 20,6% [37].

Таким образом, в настоящее время общепринятые и устоявшиеся методики гигиенической оценки профессиональных рисков здоровью работников для разных комбинаций факторов производственной среды и тру-

дового процесса дополняются разносторонними, более чувствительными, исследованиями. Процесс объективной оценки риска повреждения здоровья на производстве невозможен без определения интегральной структуры профессионального риска, которая значительно меняется в различных отраслях промышленности и видах трудовой деятельности. Сегодня нет четкого ответа на вопрос, какие из перечисленных рисков необходимо учитывать при принятии организационно-технических решений, направленных на снижение риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 22.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Х., Фатхутдинова Л.М. Доказательная медицина как основополагающий принцип организации охраны здоровья работников // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №9. – С.1-4.
2. Амиров Н.Х., Берхеева З.М., Мазитова Н.Н. и др. Обоснование подходов к реализации корпоративных программ по борьбе с курением на промышленных предприятиях // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №2. – С.42-45.
3. Андреева Е.Е. Система оценки и управления профессиональными рисками на предприятии авиационного машиностроения // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2012. – №8. – С.24.
4. Базарова Е.Л. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников производства титановых сплавов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №3. – С.14-20.
5. Верецагин А.И., Зайцев В.И., Степанов С.А., Глушкова Н.Ю. Класс условий труда как один из критериев оценки профессионального риска // Здоровье население и среда обитания. – 2010. – №5. – С.8-13.
6. Вступительный доклад МОТ: Достойный труд – безопасный труд. – Женева: Международное бюро труда, 2006. – 56 с.
7. Головкова Н.П., Чеботарёв А.Г., Хелковский-Сергеев Н.А., Каледина Н.О. Оценка условий труда, профессионального риска, состояния профессиональной заболеваемости и производственного травматизма рабочих угольной промышленности // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2011. – №5. – С.9-40.
8. Головкова Н.П., Королева Е.П., Чеботарев А.Г., Лескина Л.М. Анализ действующего порядка предоставления компенсаций за работу во вредных и (или) опасных условиях труда и разработка предложений по их устранению // Актуальные проблемы «Медицины труда»: Сборник трудов НИИ медицины труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – 416 с.
9. Горский А.А., Почтарева Е.С. О состоянии условий труда и профессиональной заболеваемости работников в Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – №2. – С.8-11.
10. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Доказательность в медицине труда: принципы и оценка связи нарушений здоровья с работой // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №11. – С.6-14.
11. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость: основы методологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №8. – С.5-10.
12. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость и её доказательность // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №10. – С.1-9.
13. Денисов Э.И., Илькаева Е.Н., Прокопенко Л.В. и др. Логика и архитектура построения прогнозных моделей в медицине труда // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – №1 (65). – С.20-29.
14. Дьякович М.П., Куренкова Г.В. Профессиональное здоровье работников, обслуживающих подземные железнодорожные магистрали Прибайкалья: функциональные резервы и риск донозологических состояний // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – №3. – С.65-69.
15. Зайцева Н.В., Шур П.З., Клименко А.Р. и др. Гигиеническая оценка факторов риска на производствах порошковой металлургии // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №11. – С.16-19.
16. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Данилов И.П. и др. Новая медицинская технология оценки профессионального риска для здоровья работников // Опыт использования методологии оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: труды Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. участием. – Ангарск: РИО АГТА, 2012. – С.3-5.
17. Измайлова О.А., Синева Е.Л. Оценка профессионального риска при комплексном воздействии физических факторов производственной среды // Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение») / Под ред. Г.П. Онищенко, А.И. Потапова. – М., 2007. – С.112-114.
18. Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Методические особенности оценки риска в медицине труда // Медицина труда. – М.: Медицина, 2002. – С.127-144.
19. Измеров Н.Ф., Халепко А.И., Радионов Г.К. и др. Профессиональный риск при воздействии химического фактора // Вестник РАМН. – 2002. – №9. – С.11-15.
20. Измеров Н.Ф. Оценка профессионального риска и управление им – основа профилактики в медицине труда // Гигиена и санитария. – 2006. – №5. – С.14-16.
21. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Прокопенко Л.В. и др. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №9. – С.1-7.
22. Измеров Н.Ф., Прокопенко Л.В., Симонова Н.И. и др. Методика расчета индивидуального профессионального риска в зависимости от условий труда и состояния здоровья работников: методические рекомендации. – М., 2012. – 29 с.
23. Капцов В.А., Вильк М.Ф. Современные научные проблемы железнодорожной гигиены // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №12. – С.5-10.
24. Капцов В.А., Кривуля С.Д., Коротич Л.П. Актуальные вопросы ведения социально-гигиенического мониторинга на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. – 2003. – №2. – С.65-66.
25. Красовский В.О., Янбухтина Г.А. О сочетанном профессиональном риске здоровья работников // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №1. – С.39-40.

26. Кузьмин С.В., Гурвич Б.В., Климин В.Г. и др. Региональная «система медицины труда» – эффективная модель оценки и управления профессиональными рисками // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №2. – С.1-4.
27. Куренкова Г.В., Дьякович М.П., Лемешевская Е.П. Методические подходы к оценке профессионального риска работников железнодорожных тоннелей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121. №7. – С.25-28.
28. Мецакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф. Системная оценка рисков нарушения здоровья у работников современного химического производства с учетом экспозиционной токсической нагрузки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №12. (ч.1). – С.93-97.
29. Мецакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Сорокина Е.В. Профессиональный риск и особенности формирования хронической патологии у работников современных химических производств // Опыт использования методологии оценки риска здоровья населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: труды Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. участием – Ангарск: РИО АГТА, 2012. – С.128-131.
30. Минаева Е.В. Канцерогенный риск при работе со смазочно-охлаждающими техническими средствами // Охрана труда и техника безопасности на промышленных предприятиях. – 2011. – №8. – С.36-39.
31. Пиктушанская Т.Е., Семенихин В.А. Сравнительный анализ риска развития профессиональных заболеваний у шахтеров двух угледобывающих регионов с различными способами добычи угля // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №11. – С.16-19.
32. Покровский В.И. Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – №1. – С.2-6.
33. Серебряков П.В., Рушкевич О.П., Луценко Л.А. и др. Профессиональный канцерогенный риск на горнорудных и металлургических предприятиях Заполярья // Профессиональные канцерогены и рак. – 2008. – №11. – С.67-71.
34. Симонова Н.И., Денисов Э.И. Отечественные и международные подходы к оценке и управлению профессиональными рисками. Законодательство Российской Федерации и нормативно-правовые акты, касающиеся профессионального риска // Актуальные проблемы «Медицины труда». Сборник трудов НИИ медицины труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – 416 с.
35. Симонова Н.И., Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Тихонова Г.И. Качественная и количественная оценка состояния здоровья работников в процессе оценки профессионального риска // Актуальные проблемы медицины труда: сборник трудов института / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Реинфор, 2010. – С.163-172.
36. Симонова Н.И., Низяева И.В., Назаров С.Г. и др. Сравнительный анализ результатов оценки профессиональ-

ного риска на основе различных методических подходов // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №1. – С.13-19.

37. Синода В.А. Гигиеническая оценка профиля и уровня профессионального риска у рабочих основных профессий вагоностроительного производства // Здравоохранение РФ. – 2015. – №2. – С.52-61.

38. Терентьев М.В., Терентьев Р.П. Уровни облучения шахтеров неурановых шахт России // АНРИ. – 1996/97. – №3(9). – С.74-80.

39. Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю. Профессиональный риск по показателям производственно-травматизм в России // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – №3. – С.9-14.

40. Федорев А.Г. Понятие «профессиональный риск» в международной и национальной практике // Безопасность труда. – 2014. – №2. – С.40-47.

41. Фомин А.И., Макарова Е.В., Войтенкова Ю.С., Седелников Г.Е. Профессиональный риск: выявление, оценка, управление // Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности. – 2010. – №2. – С.112-115.

42. Хрупачева А.Г. Хадарцева А.А. Профессиональный риск. Теория и практика расчета. – Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. – С.330.

43. Шаяхметов С.Ф. Медицина труда на рудных и россыпных шахтах Крайнего Севера: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2002. – 43 с.

44. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мецакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №8. – С.27-33.

45. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Методические аспекты оценки профессионального риска работающих // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №6. – С.21-26.

46. Шпагина Л.Н., Захаренков В.В. Профессиональная патология у рабочих промышленных предприятий // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. – 2010. – №4. – С.158-160.

47. Эльгаров А.А., Муртазов А.М., Шогенов А.Г. Медицина труда лиц опасных профессий // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №5. – С.1-6.

48. Potocka A., Merez-Kot D. What do we know about psychosocial risks at work? Part II. The analysis of employee's knowledge of sources and consequences of stress at work // Medycyna Pracy. – 2010. – Vol. 61. №4. – P.393-411.

49. Saliba M.L., Iarmarcovai G., Souville M., et al. Physicians and occupational health: a qualitative study in south-eastern France // Rev Epidemiol Sante Publique. – 2007. – Vol. 55. №5. – P.376-381.

50. Strengthening the Role of Employment Injury Schemes to Help Prevent Occupational Accidents and Diseases // Programme on Safety and Health at Work and the Environment. – Geneva: International Labour Office, 2012. – 64 p.

REFERENCES

1. Amirov N.Kh., Fatkhutdinova L.M. Evidence-based medicine as the fundamental organizing principle of health workers // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2011. – №9. – P.1-4. (in Russian)
2. Amirov N.Kh., Berkheeva Z.M., Mazitova N.N., et al. Justification of approaches to implementation of corporate programs in tobacco control at industrial enterprises // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2011. – №2. – P.42-45. (in Russian)
3. Andreeva E.E. Evaluation and management of occupational risks in the enterprise aeronautical engineering // Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh. – 2012. – №8. – P.24. (in Russian)
4. Bazarova E.L. Assessment of occupational exposure of health workers the production of titanium alloys // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2007. – №3. – P.14-20. (in Russian)
5. Vereshchagin A.I., Zaytsev V.I., Stepanov S.A., Glushkova N.Yu. Class of working conditions as one of the criteria of assessment of professional risk // Zdorov'e naselenie i sreda obitaniya. – 2010. – №5. – P.8-13. (in Russian)
6. Vstupitel'nyy doklad MOT: Decent work – safe work.

– Zheneva: Mezhdunarodnoe byuro truda, 2006. – 56 p. (in Russian)

7. Golovkova N.P., Chebotaryev A.G., Khelkovskiy-Sergeev N.A., Kaledina N.O. The assessment of working conditions, occupational risk, state occupational illness and injury of workers of the coal industry // Gornyy informatsionno-analiticheskiy byulleten'. – 2011. – № S. – P.9-40. (in Russian)

8. Golovkova N.P., Koroleva E.P., Chebotarev A.G., Leskina L.M. The analysis of the existing order of granting of indemnifications for work in harmful and (or) dangerous working conditions and develop proposals for their elimination // Aktual'nye problemy «Meditsiny truda»: Sbornik trudov NII meditsiny truda / Ed. N.F. Izmerova. – Moscow: Reinfor, 2010. – 416 p. (in Russian)

9. Gorskiy A.A., Pochtareva E.S. Status of working conditions and occupational morbidity in workers of the Russian Federation // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. – 2014. – №2. – P.8-11. (in Russian)

10. Denisov E.I., Chesalin P.V. Evidence in occupational medicine: principles and evaluate the relationship between health disorders with work // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2006. – №11. – P.6-14. (in Russian)

11. Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related

morbidity: the basics of methodology // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2006. – №8. – P.5-10. (in Russian)

12. Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related morbidity and validity // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2007. – №10. – P.1-9. (in Russian)

13. Denisov E.I., Il'kaeva E.N., Prokopenko L.V., et al. Logic and architecture build predictive models in occupational medicine // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. – 2009. – №1. – P.20-29. (in Russian)

14. D'yakovich M.P., Kurenkova G.V. Professional health workers serving the underground railway of Baikal region: functional reserves and risk of prenosological States // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. – 2013. – №3. – P.65-69. (in Russian)

15. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Klimenko A.R., et al. Hygienic assessment of risk factors in industries of powder metallurgy // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2011. – №11. – P.16-19. (in Russian)

16. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Danilov I.P., et al. New medical technology assessment of professional risk for health of workers // *Opyt ispol'zovaniya metodologii otsenki riska zdorov'yu naseleniya dlya obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya: trudy Vserossiyskoy nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem – Angarsk: RIO AGTA, 2012. – P.3-5. (in Russian)*

17. Izmaylova O.A., Sineva E.L. Evaluation of occupational risk at complex influence of physical factors of production environment // *Materialy III Vserossiyskogo foruma «Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniya Rossii» (razdel «Zdorov'e natsii i zdravookhranenie»)* / Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. – Moscow, 2007. – P.112-114. (in Russian)

18. Izmerov N.F., Kasparov A.A. Methodological aspects of risk assessment in occupational medicine // *Meditsina truda*. – M.: Meditsina, 2002. – P.127-144. (in Russian)

19. Izmerov N.F., Khalepo A.I., Radionov G.K., et al. Occupational risk caused by chemical factor // *Vestnik RAMN*. – 2002. – №9. – P.11-15. (in Russian)

20. Izmerov N.F. Professional risk assessment and management is the basis of prevention in occupational medicine // *Gigiena i sanitariya*. – 2006. – №5. – P.14-16. (in Russian)

21. Izmerov N.F., Denisov E.I., Prokopenko L.V., et al. The methodology for the detection and prevention of diseases, work-related // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2010. – №9. – P.1-7. (in Russian)

22. Izmerov N.F., Prokopenko L.V., Simonova N.I., et al. The method of calculation of individual risk based on working conditions and health workers: guidelines. – Moscow, 2012. – 29 p. (in Russian)

23. Kaptsov V.A., Vil'k M.F. Modern scientific problems of railway hygiene // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2008. – №12. – P.5-10. (in Russian)

24. Kaptsov V.A., Krivulya S.D., Korotich L.P. Topical issues of social and hygienic monitoring at the railway transport // *Gigiena i sanitariya*. – 2003. – №2. – P.65-66. (in Russian)

25. Krasovskiy V.O., Yanbukhtina G.A. The combined risk of professional health workers // *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. – 2009. – №1. – P.39-40. (in Russian)

26. Kuz'min S.V., Gurvich B.V., Klimin V.G., et al. Regional "system of medicine" is an effective model for the assessment and management of occupational risks // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2010. – №2. – P.1-4. (in Russian)

27. Kurenkova G.V., D'yakovich M.P., Lemeshovskaya E.P. Methodical approaches to the assessment of occupational exposure of workers in railway tunnels // *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. – 2013. – Vol. 121. №7. – P.25-28. (in Russian)

28. Meshchakova N.M., D'yakovich M.P., Shayakhmetov S.F. Systematic assessment of the risks of health disorders in workers of a modern chemical production taking into account the exposure of toxic load // *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. – 2014. – №12 (ch.1). – P.93-97. (in Russian)

29. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P., Sorokina E.V. Occupational risk and chronic disease in workers in modern chemical production // *Opyt ispol'zovaniya metodologii otsenki riska zdorov'yu naseleniya dlya obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya: trudy Vserossiyskoy nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem – Angarsk: RIO AGTA, 2012. – P.128-131. (in Russian)*

30. Minaeva E.V. Carcinogenic risk with lubricating-cooling

technical means // *Okhrana truda i tekhnika bezopasnosti na promyshlennykh predpriyatiyakh*. – 2011. – №8. – P.36-39. (in Russian)

31. Piktushanskaya T.E., Semenikhin V.A. Comparative analysis of risk of development of occupational diseases in miners of two coal regions with different ways of coal mining // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2011. – №11. – P.16-19. (in Russian)

32. Pokrovskiy V.I. Modern problems of environmentally and occupationally related diseases // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2003. – №1. – P.2-6. (in Russian)

33. Serebryakov P.V., Rushkevich O.P., Lutsenko L.A., et al. Occupational cancer risk in the mining and metallurgical enterprises of the polar region // *Professional'nye kantserogeny i rak*. – 2008. – №11. – P.67-71. (in Russian)

34. Simonova N.I., Denisov E.I. Domestic and international approaches to the assessment and management of occupational risks. The legislation of the Russian Federation and regulatory legal acts on occupational risk // *Aktual'nye problemy «Meditsiny truda»*. Sbornik trudov NII meditsiny truda / Ed. N.F. Izmerov. – Moscow: Reinfor, 2010. – 416 p. (in Russian)

35. Simonova N.I., Izmerova N.I., Kuz'mina L.P., Tikhonova G.I. Qualitative and quantitative assessment of the health status of workers in the process of occupational risk assessment // *Aktual'nye problemy meditsiny truda: sbornik trudov instituta / Ed. N.F. Izmerov. – Moscow: Reinfor, 2010. – P.163-172. (in Russian)*

36. Simonova N.I., Nizyaeva I.V., Nazarov S.G., et al. Comparative analysis of the results of occupational risk assessment based on different methodological approaches // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2012. – №1. – P.13-19. (in Russian)

37. Sinoda V.A. Hygienic evaluation profile and level of occupational risk in workers of main professions-building facilities // *Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii*. – 2015. – №2. – P.52-61. (in Russian)

38. Terent'ev M.V., Terent'ev R.P. The exposure levels of miners of Russia non-uranium mines // *ANRI*. – 1996/97. – №3(9). – P.74-80. (in Russian)

39. Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu. Professional risk indicators of occupational injuries in Russia // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2012. – №3. – P.9-14. (in Russian)

40. Fedorets A.G. The concept of "professional risk" in international and national practice // *Bezopasnost' truda*. – 2014. – №2. – P.40-47. (in Russian)

41. Fomin A.I., Makarova E.V., Vojtenkova Ju.S., Sedel'nikov G.E. Professional risk: identification, assessment, management // *Vestnik nauchnogo tsentra po bezopasnosti rabot v ugol'noy promyshlennosti*. – 2010. – №2. – P.112-115. (in Russian)

42. Khrupacheva A.G., Khadartseva A.A. Professional risk. Theory and practice of calculation – Tula: Izd-vo TulGU, 2011. – P.330. (in Russian)

43. Shayakhmetov S.F. Occupational medicine ore and placer mines of the far North: Thesis DSc. – Irkutsk, 2002. – 43 p.

44. Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P., Meshchakova N.M. Assessment of occupational exposure of health workers of the chemical industry // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2008. – №8. – P.27-33. (in Russian)

45. Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P. Methodical aspects of occupational risk assessment working // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2007. – №6. – P.21-26. (in Russian)

46. Shpagina L.N., Zakharenkov V.V. Occupational pathology among workers of industrial enterprises // *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. – 2010. – №4. – P.158-160. (in Russian)

47. Elgarov A.A., Murtazov A.M., Shogenov A.G. Medicine of labour of persons of dangerous professions // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. – 2007. – №5. – P.1-6. (in Russian)

48. Potocka A., Merecz-Kot D. What do we know about psychosocial risks at work? Part II. The analysis of employee's knowledge of sources and consequences of stress at work // *Medycyna Pracy*. – 2010. – Vol. 61. №4. – P.393-411.

49. Saliba M.L., Iarmarcovai G., Souville M., et al. Physicians and occupational health: a qualitative study in south-eastern France // *Rev Epidemiol Sante Publique*. – 2007. – Vol. 55. №5. – P.376-381.

50. Strengthening the Role of Employment Injury Schemes to Help Prevent Occupational Accidents and Diseases // *Programme on Safety and Health at Work and the Environment*. – Geneva: International Labour Office, 2012. – 64 p.

Информация об авторах:

Куренкова Галина Владимировна – профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., доцент;
Судейкина Наталья Александровна – аспирант кафедры гигиены труда и гигиены питания;
Лемешевская Елизавета Петровна – заведующая кафедрой гигиены труда и гигиены питания, д.м.н., профессор,
664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 241294,
e-mail: gigtrud@rambler.ru

Information About the Authors:

Kurenkova Galina V. – MD, PhD, DSc, professor, the Department of occupational health and of nutrition hygiene;
Sudeikina Natalia Aleksandrovna – graduate student the Department of industrial hygiene and food hygiene;
Lemeshevskaja Elizaveta P. – MD, PhD, DSc, professor, Head of Department of occupational health and of nutrition hygiene, ph.
(3952) 241294, e-mail: gigtrud@rambler.ru; 1, Krasnogo Vosstaniya St., State Medical University, Irkutsk, 664003, Russia.

© ПЛАХОВ А.И., ВИНОГРАДОВ В.Г., АНГАРСКАЯ Е.Г. – 2015
УДК 617.52-001-053.2

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРНЫХ ДОППЛЕРОВСКИХ ФЛОУМЕТРОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ

Алексей Игоревич Плахов, Валентин Георгиевич Виноградов, Екатерина Геннадьевна Ангарская
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра
травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.Г. Виноградов)

Резюме. В работе представлены отечественные и зарубежные литературные данные об использовании лазерных доплеровских флоуметров в экспериментальной и клинической травматологии. Подчеркивается важность объективной регистрации микроциркуляторных расстройств для оценки системных и регионарных нарушений гемодинамики как критерия жизнеспособности тканей, так и варианты нарушений репаративной регенерации поврежденных тканей и воспалительных процессов.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, жизнеспособность тканей.

THE USE OF LASER DOPPLER FLOUMETROV IN TRAUMATOLOGY

A.I. Plakhov, V.G. Vinogradov, E.G. Angarskaya
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the work presented to the Russian and foreign literature data on the use of laser Doppler floumetrov in experimental and clinical Traumatology. Stresses the importance of objective registration Microcirculatory disorders to assess systemic and regional hemodynamics violations as the criterion of viability of tissue and options for violations of reparative regeneration of damaged tissue and inflammation.

Key words: laser Doppler floumetria, microcirculation, the viability of tissue.

В настоящее время повреждения опорно-двигательной системы приобретают все более тяжелый и сложный характер вследствие усиления процессов урбанизации, роста частоты дорожно-транспортных происшествий и общего количества травм, нанесенных движущимися механизмами на производстве [9]. За последние 10 лет первичная инвалидность вследствие травм и заболеваний костно-мышечной системы выросла почти на 20%, имея тенденцию к «омоложению», и в настоящее время вышла на третье место после болезней органов кровообращения и злокачественных новообразований [8]. Несмотря на достижения медицины, процент неудовлетворительных исходов лечения, таких как замедленная консолидация и несращение переломов, формирование ложных суставов и дефектов костей конечностей, не имеет тенденции к уменьшению. Переломы длинных костей конечностей в процессе лечения в 6-25% случаев осложняются несращениями и формированием ложных суставов [9]. Неудовлетворительные результаты лечения ложных суставов составляют, по данным современных источников, от 5 до 40% [10].

На наш взгляд, одним из ведущих факторов осложнений в травматологии является нарушение микроциркуляции в пораженном сегменте конечности, которое обусловлено не только повреждениями мягких тканей, но и объемом оперативного вмешательства, нарушением технологии при выполнении самой операции и других факторов.

Состояние микроциркуляции конечностей в значительной степени определяет поддержание жизнеспособности поврежденных тканевых структур, течение воспалительных и репаративных процессов. Объективная регистрация микроциркуляторных расстройств важна

для оценки системных и регионарных нарушений гемодинамики, что является критерием жизнеспособности тканей. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) как высокочувствительный метод предоставляет в этом отношении уникальные диагностические возможности [5].

Первый прибор, реализующий принципы метода ЛДФ, был создан шведской группой исследователей G.E. Nilsson, T. Tenland, P.A. Oberg в 1982 году. В настоящее время налажен серийный выпуск приборов ЛДФ. Они выпускаются в ряде стран мира – России (приборы серии «ЛАКК»), Швеции («PeriFlux»), США («Transonic Systems»), Великобритании («Moor Instrumens») [1].

Световодный зонд анализатора ЛАКК обеспечивает доставку зондирующего излучения от лазера к области исследований и транспортировку к фотоприемникам отраженного от ткани излучения, содержит три моноволоконка, ориентированных при измерениях перпендикулярно исследуемой поверхности.

При взаимодействии с тканью в отраженном сигнале имеется составляющая, обусловленная отражением от движущихся эритроцитов, пропорциональная скорости движения (эффект Доплера). Амплитуда сигналов в приборе формируется от всех эритроцитов, находящихся в области зондирования, движущихся с разными скоростями и по разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериовенулярных анастомозах. На выходе анализатора ЛАКК формируется сигнал, показатель микроциркуляции (ПМ):

$$ПМ = N_{эр} \times V_{ср},$$

где: $N_{эр}$ – количество эритроцитов в зондируемом объеме, $V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов.

Таким образом, в неинвазивном методе ЛДФ результирующий параметр определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови – изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в зондируемом объеме.

В англоязычных публикациях встречаются разные названия измеряемого параметра при ЛДФ – это red (blood) cell flux, blood flux (flow), volume flux. В 1992 году в Лондоне European Laser Doppler User Group (ELDUG) было рекомендовано применять при исследованиях единый термин «Laser Doppler Perfusion» (перфузия) для описания выходного сигнала, определяемый как произведение линейной скорости эритроцитов на их концентрацию (Almond N., 1994), и обозначаются в относительных или перфузионных единицах (пф. ед.) [1].

В отечественной литературе различают активные и пассивные факторы контроля микроциркуляции.

Активные факторы контроля микроциркуляции (факторы, непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции) – это эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосудов, тонуса сосудов. Эти факторы контроля регуляции модулируют поток крови со стороны сосудистой стенки и реализуются через ее мышечный компонент [1].

Пассивные факторы (факторы, вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции) – это пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Эти колебания проникают с кровотоком в зондируемую область, так как микроциркуляторное русло, являющееся составной частью системы кровообращения, топографически расположено между артериями и венами [1].

По данным отечественной и зарубежной литературы, впервые ЛДФ в травматологии и ортопедии использована в 1989 году учеными из США (M.F. Swionkowski и др.). Ими опубликована работа по использованию лазерного доплеровского флоуметра во время операции с целью дифференцирования жизнеспособной и нежизнеспособной костной ткани во время хирургической обработки при хроническом остеомиелите и острой инфекции костей после травмы [30].

В 1992 году другой группой ученых (P.J. Duwelius, A.H. Schmidt) из США опубликована работа об использовании метода ЛДФ для определения жизнеспособности костной ткани при остеомиелите в отдаленном результате лечения [13].

В 1994 году группой ученых из Канады и США E.H. Schemitsch и соавт. при исследовании кортикального кровотока кости у овец при моделировании перелома большеберцовой кости и фиксации отломков блокируемым гвоздем с рассверливанием и без рассверливания костномозгового канала (КМК) измерения проводились до перелома и в различные этапы после перелома, в проксимальном отделе диафиза, дистальном отделе диафиза и в месте перелома. В результате эксперимента выявлено, что в группе с рассверливанием костномозгового канала кости регистрируемая костная перфузия была снижена по сравнению с группой без рассверливания КМК [29]. Этой же группой ученых в 1995 году был проведен эксперимент при интрамедуллярном блокируемом остеосинтезе с влиянием рассверливания КМК на эндостальную перфузию кости и на прочность консолидации перелома у овец. Подтверждены прошлые результаты, с уточнением, что сама методика операции не влияет на микроциркуляцию в костной мозоли и на прочность консолидации перелома [28].

Группа ученых из США (P.J. Kregor и соавт.) проводила исследования совместно с ученым из Канады (M.F. Swionkowski) по изучению влияния погружного экстрамедуллярного остеосинтеза при переломе на костную перфузию. В исследовании сравнивался кортикальный кровоток, проводилась рентгенологическая денситометрия при моделировании перелома большеберцовой кости голени овец с использованием трех видов пластин: динамическая компрессионная пластина с огра-

ниченным контактом, частичная контактная пластина и стандартная динамическая компрессионная пластина (limited contact dynamic compression plate, partial contact plate и standard dynamic compression plates). Существенной разницы изменения костной перфузии, а также разницы результатов денситометрии в месте стояния пластины выявлено не было [25].

В 1996 году была опубликована работа канадскими учеными Университета Торонто по исследованию кровотока мягких тканей при интрамедуллярном остеосинтезе с рассверливанием КМК и без на модели перелома большеберцовой кости овцы. Была выявлена закономерность, что кровоток мышц при использовании ЛДФ выше при остеосинтезе с рассверленным КМК. При измерении перфузии на коже значимой разницы изменения кровотока в 2-х группах выявлено не было [27]. Одновременно проводились исследования в США совместно с канадскими учеными из Университета Торонто по влиянию надкостницы на костную перфузию. В эксперименте у животных (овца) по медиальной стороне голени была удалена надкостница, уровень костной перфузии измеряли ЛДФ. Было установлено: костная перфузия после удаления надкостницы снизилась до 20% по сравнению с измерениями до удаления надкостницы [24].

Другие группы ученых при участии E.H. Schemitsch из Канадского Университета в Торонто использовали для своих работ собак, эксперименты проводили по единой методике и опубликовывали свои работы с 1997 по 2010 гг. Так, ученые R. Jain и соавт. в 1997 году выполнили работу по исследованию пластины (LCDCP) из нержавеющей стали и титана методом с использованием ЛДФ для изучения костной перфузии и проверкой механических свойств кортикальной кости после перелома. Измерения проводились на кости в 5 зонах в период до перелома, после перелома, после постановки пластины и на 10 неделю после операции. После эвтаназии животных сломанная большеберцовая кость была испытана на нагрузку в сравнении с симметричным участком кости здоровой конечности. В результате определили, что значимой разницы в микроциркуляции кости и ее прочности сращения от использования пластин из хирургической стали и титана выявлено не было [21].

В 1999 году этой группой авторов была опубликована работа по влиянию структуры пластины на кортикальный кровоток кости и сращению перелома большеберцовой кости у собак. Было выявлено, что при использовании ЛДФ кровотока кости был идентичен в группах с пластиной LCDCP и DCP на всем протяжении эксперимента. Проверка на прочность сращения перелома после эвтаназии животных значимых различий не выявила, но была определена тенденция к ускорению образованию новой костной ткани в группе LCDCP [22].

Группой ученых Канадского Университета, проводившей эксперименты на собаках (N.M. Hupel и соавт.), в 1998 году опубликован ряд статей по исследованию кровотока кости при фиксации перелома блокируемыми гвоздями. В начале исследования по методу ЛДФ исследовался кровоток кости при сегментарном переломе большеберцовой кости и фиксации блокируемыми гвоздями, свободно находящимися в КМК и плотно прилегающих к КМК, без рассверливания КМК. В результате зафиксировано снижение костного кровотока в группе с гвоздями, плотно прилегающими в КМК, на 72% и в группе свободно находящимися в КМК на 58% в послеоперационном периоде, и более значительное снижение в группе с плотно прилегающим гвоздем в период перед выведением животных из эксперимента. Биомеханические свойства костной мозоли у животных значимо не различались в обеих группах [18]. Следующий эксперимент этой группы авторов был посвящен изучению кровотока в мышцах собак с сегментарным переломом большеберцовой кости с использованием гвоздей для интрамедуллярного остеосинтеза,

свободно находящихся в КМК и плотно прилегающих в костно-мозговом канале, с рассверливанием КМК и без рассверливания. Результаты показали, что у групп с рассверленным КМК кровотоков в мышцах выше, чем без рассверливания, а степень подгонки размера гвоздей не влияет на мышечную перфузию [19]. В продолжении исследования была опубликована статья об измерении костной перфузии с помощью метода ЛДФ в сегменте кости после фрагментарного перелома диафиза и интрамедуллярного остеосинтеза в группах с ограниченным рассверливанием и со стандартным рассверливанием КМК. Оба вида рассверливания негативно повлияли на костную перфузию. При постановке гвоздя костная перфузия была лучше в группе с ограниченным рассверливанием. В отдаленных результатах ограниченное рассверливание значимых преимуществ не дало. При исследовании костной мозоли на нагрузку значимой разницы между группами выявлено не было [20].

В 1998 году была опубликована работа E.I. Maraghy и соавт. об измерении кровообращения дистального отдела бедренной кости и крестообразных связок собак при выполнении ретроградного интрамедуллярного остеосинтеза. Были получены следующие результаты: в послеоперационном периоде микроциркуляция в дистальном отделе бедренной кости была увеличена, а в области крестообразных связок – снижена: у передней крестообразной связки – на 52%, а у задней крестообразной связки – на 49% [14].

В 2007 году была опубликована работа D.J. Di Pasquale и соавт. по изучению влияния высокого и низкого давления на костный кровоток и кровоток мягких тканей при промывании фрагментарно сломанной плечевой кости у собак. Было выявлено снижение микроциркуляции в кости после травмы и в послеоперационный период, значимого уменьшения кровотока кости и мягких тканей при промывании с помощью высокого и низкого давления выявлено не было, также не выявлено разницы между способами промывания [12].

В 2010 году выполнена работа по изучению влияния мышечной контузии на кровообращение в мышечной ткани и кости, при фрагментарном переломе голени собак. Было выявлено, что в послеоперационном периоде мышечная перфузия в группе с контузией мышц увеличена, а костная перфузия снижена, с последующим выравниванием значений в сравнении двух групп [23].

В Германии проводили эксперименты на животных разными коллективами авторов с 2002 по 2008 гг.

Так в 2002 году L. Herzog и соавт. проводят эксперименты на кроликах по изучению перфузии кости при открытом переломе и пересадке мышечного лоскута к месту перелома на 3 и 7 сутки. Было доказано, что при операции по пересадке мышечного лоскута до 3 суток значимо увеличивается кровоток по сравнению с операцией на 7 сутки. В группе с пересадкой мышечного лоскута до 3 суток уровень некроза и остеомиелита был значительно ниже, чем в группе прооперированных на 7 сутки. В этой работе метод ЛДФ доказал свою эффективность в определении нежизнеспособной ткани [17].

Коллектив ученых из Германии в 2008 году изучал влияние повреждения мягких тканей на заживление перелома у крыс. Выявлено, что в группе с повреждением мягких тканей кровоток в месте перелома был снижен, по сравнению с группой с переломом кости крысы без повреждения мягких тканей в раннем послеоперационном периоде, прочность консолидации кости в группах значимо не отличалась [26].

В 2008 году в Германии Ch. Hackenbroich и соавт. изучали зависимость локальной температуры от микроциркуляции кости в группах кроликов с переломом голени и без перелома. Получены следующие результаты: микроциркуляция кости в группе с моделью перелома голени была увеличена в месте перелома, локальная температура в точках измерения при сравнении двух групп значимо не изменялась [15].

Работы по изучению микроциркуляции с помощью

ЛДФ при переломах в травматологии и ортопедии в основном занимались в России и Швейцарии.

Так в 2004 году в Швейцарии опубликована работа по изучению прогнозирования ишемии головки плечевой кости у человека по виду перелома проксимального отдела кости с ЛДФ для подтверждения ишемии структуры кости с точностью до 97% [16].

В Российской Федерации изучение микроциркуляции с помощью метода ЛДФ в травматологии и ортопедии начато с 2008 года. Л.А. Шпагина и соавт. изучали состояние микроциркуляции конечностей у пациентов с повреждениями длинных костей опорно-двигательной системы при острой травме, после операции и на 10 сутки. Было выявлено, что острый период травмы характеризуется развитием застойно-стазистического гемодинамического типа нарушения микроциркуляции, снижением резерва капиллярного кровотока при окклюзионной пробе, снижением показателя микроциркуляции (ПМ). После операции уменьшается резервная ёмкость капилляров, усиливаются вазоконстрикторные реакции. Тип реакции кровотока на окклюзионную пробу был гиперреактивный (гиперемический тип микроциркуляции). К 10 суткам превалирующим сохранился гиперемический тип микроциркуляции. В сравнении с контрольной группой гемодинамические показатели при переломах нижних конечностей (ПНК) были значимо снижены [11].

А.М. Мироманов и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты работы по исследованию значения показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в развитии тромбозных осложнений при переломах длинных костей. Исследования проводились в первые сутки после травмы, в последующем – на вторые, пятые и десятые сутки после оперативного вмешательства.

В исследовании доказано, что применение метода лазерной доплеровской флоуметрии при переломах длинных костей конечностей позволяет контролировать течение процессов тромбообразования в послеоперационном периоде и предвидеть возможность развития тромбозных осложнений на стадии доклинических проявлений, что может позволить своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия данной категории пациентов [2].

Также была проведена серия работ по исследованию динамики показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса у пациентов с неосложненным и осложненным течением переломов длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. Исследования проводились по той же методике в те же временные промежутки. Это позволило применять метод ЛДФ при переломах длинных костей конечностей для контроля течения репаративного процесса в послеоперационном периоде и предвидеть возможность нарушения регенерации костной ткани на стадии доклинических проявлений, что позволяет вносить необходимую коррекцию в лечение данной категории пациентов [3,4,5,6].

В 2012 году С.П. Миронов и соавт. проводили исследования по изучению микроциркуляции в зоне локтевого сустава и сравнение результатов с группой здоровых людей. Представленные данные свидетельствуют о том, что в процессе остеогенеза не происходит изолированных изменений костного кровообращения, а мобилизуются возможности кровотока сегмента конечности в целом. Это подтверждает важную роль кровообращения тканей, окружающих кость, в обеспечении адекватного остеогенеза. В случаях формирования ложных суставов именно система микроциркуляции, особенно его нутритивное звено, наиболее «чутко» реагирует на изменения регионарного метаболизма и регенерацию кости, так как физиологически активность нутритивного кровотока напрямую связана с метаболическими процессами в тканях по принципу «доставка-потребление». Это обуславливает диагностическую и прогностическую значимость исследования микроциркуляции мягких

тканей в проекции ложных суставов. Состояние микроциркуляции, соответствующее параметрам группы риска, может служить показателем как для дооперационной подготовки, направленной на активацию микроциркуляции, так и для разработки индивидуальной тактики операции [7].

Таким образом, метод лазерной доплеровской флоуметрии, пройдя пошаговый путь в определении микроциркуляции мягких тканей и костей до изучения микроциркуляции при накостном и внутрикостном остеосинтезе в эксперименте, завоевывает свое место в клинической травматологии: при выявлении осложнений переломов, определении жизнеспособности тканей, при операциях и остеомиелите. Несмотря на это, указанный метод требует детального изучения для выявления закономерностей изменения микроциркуляции

в поврежденном сегменте конечности в зависимости от тяжести повреждения и способа фиксации костных фрагментов с использованием ЛДФ в динамике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 19.08.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркулярно-тканевых систем: Руководство для врачей. – М., 2013. – 146 с.
2. Миromanов А.М., Гушченко И.А., Миromanова Н.А., Шаповалов К.Г. Значение показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса в диагностике тромбозомических осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №4. Ч. 1. – С.127-132.
3. Миromanов А.М., Миromanова О.Б., Бусоедов А.В. и др. Способ прогнозирования развития хронического остеомиелита длинных костей конечностей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV. №4. – С.751-755.
4. Миromanов А.М., Миromanова О.Б., Миromanова Н.А., Шаповалов К.Г. Значение показателей микроциркуляции в оценке развития хронического посттравматического остеомиелита длинных костей конечностей // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – №2. – С.60-65.
5. Миromanов А.М., Миromanова О.Б., Усков С.А. и др. Динамика показателей микроциркуляции и компонентов сосудистого тонуса у больных с неосложненным и осложненным течением переломов длинных трубчатых костей в раннем послеоперационном периоде // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31. №3. – С.12-17.
6. Миromanов А.М., Усков С.А., Миromanова О.Б. и др. Значение параметров микроциркуляции в диагностике замедленной консолидации переломов длинных трубчатых костей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV. №1. – С.101-106.
7. Миromanов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И. и др. Патологические аспекты микроциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2012. – №4. – С.22-26.
8. Складчик Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Просвиринов А.А. Транскортикальная комбинированная пластика ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2009. – №3. – С.80-85.
9. Уразильдеев Р.З., Кесян Г.А., Берченко Г.Н. Современные аспекты лечения ложных суставов длинных костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2013. – №1. – С.81-88.
10. Уразильдеев Р.З., Кесян Г.А., Варфоломеев В.Н., Штолько В.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ложных суставов длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2013. – №2. – С.54-59.
11. Шпагина Л.А., Карпенко А.Г., Колосов Н.Г. и др. Состояние микроциркуляции у больных со скелетной травмой в динамике лечения // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. №1. – С.107-110.
12. Di Pasquale D.J., Bhandari M., Tov A., Schemitsch E.H. The effect of high and low pressure pulsatile lavage on soft tissue and cortical blood flow: a canine segmental humerus fracture model // Arch Orthop Trauma Surg. – 2007. – Vol. 127. №10. – P.879-884.
13. Duwelius P.J., Schmidt A.H. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1992. – Vol. 6. №3. – P.327-332.
14. El Maraghy A.W., Schemitsch E.H., Richards R.R. Femoral and cruciate blood flow after retrograde femoral reaming: a canine study using laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №4. – P.253-258.
15. Hackenbroich Ch., Wagner S., Windhagen H., Meyer-Lindenberg A. Continual measurement of intramedullary blood perfusion with laser Doppler flowmetry in intact and osteotomized tibiae of rabbits // Lab Anim. – 2008. – Vol. 42. №3. – P.305-319.
16. Hertel R., Hempfing A., Stiehler M., Leunig M. Predictors of humeral head ischemia after intracapsular fracture of the proximal humerus // J Shoulder Elbow Surg. – 2004. – Vol. 13. №4. – P.427-433.
17. Herzog L., Huber F.X., Meeder P.J., et al. Laser doppler flow imaging of open lower leg fractures in an animal experimental model // J Orthop Surg (Hong Kong). – 2002. – Vol. 10. №2. – P.114-119.
18. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Cortical bone blood flow in loose and tight fitting locked unreamed intramedullary nailing: a canine segmental tibia fracture model // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №2. – P.127-135.
19. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Muscle perfusion after intramedullary nailing of the canine tibia // J Trauma. – 1998. – Vol. 45. №2. – P.256-262.
20. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Effect of limited and standard reaming on cortical bone blood flow and early strength of union following segmental fracture // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №6. – P.400-406.
21. Jain R., Podworny N., Hearn T., et al. Effect of stainless steel and titanium low-contact dynamic compression plate application on the vascularity and mechanical properties of cortical bone after fracture // J Orthop Trauma. – 1997. – Vol. 11. №7. – P.490-495.
22. Jain R., Podworny N., Hupel T.M., et al. Influence of plate design on cortical bone perfusion and fracture healing in canine segmental tibial fractures. // J Orthop Trauma. – 1999. – Vol. 13. №3. – P.178-186.
23. Koo H., Hupel T., Zdero R., et al. The effect of muscle contusion on cortical bone and muscle perfusion following reamed, intramedullary nailing: a novel canine tibia fracture model // J Orthop Surg Res. – 2010. – Vol. 5. – P.89.
24. Kowalski M.J., Schemitsch E.H., Kregor P.J., et al. Effect of periosteal stripping on cortical bone perfusion: a laser doppler study in sheep // Calcif Tissue Int. – 1996. – Vol. 59. №1. – P.24-26.
25. Kregor P.J., Senft D., Parvin D., et al. Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №5. – P.715-724.
26. Melnyk M., Henke T., Claes L., Augat P. Revascularization during fracture healing with soft tissue injury // Arch Orthop Trauma Surg. – 2008. – Vol. 128. №10. – P.1159-1165.
27. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F. Soft-tissue blood flow following reamed versus unreamed locked intramedullary nailing: a fractured sheep tibia model // Ann Plast Surg. – 1996. – Vol. 36. №1. – P.70-75.
28. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Harrington R.M. Comparison of the effect of reamed and unreamed locked intramedullary nailing on blood flow in the callus and strength of union following fracture of the sheep tibia // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №3. – P.382-389.
29. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Senft

D. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep // J Orthop Trauma. – 1994. – Vol. 8. №5. – P.373-382.

30. Swiontkowski M.F., Hagan K., Shack R.B. Adjunctive use of laser Doppler flowmetry for debridement of osteomyelitis // J Orthop Trauma. – 1989. – Vol. 3. №1. – P.1-5.

REFERENCES

1. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of a condition of mikrotsirkulyarno-fabric systems: The management for doctors. – Moscow, 2013. – 146 p. (in Russian)
2. Miromanov A.M., Glushchenko I.A., Miromanova N.A., Shapovalov K.G. Value of indices of microcirculation and components of vascular tonus in diagnostics of tromboembolic complications in patients with fractures of long tubular bones // B'ulleten' VSNC SO RAMN. – 2011. – №4. Part 1. – P.127-132. (in Russian)
3. Miromanov A.M., Mironova O.B., Busoedov A.V., et al. Way of forecasting of development of a chronic osteomyelitis of long bones of extremities // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. – 2011. – Vol. IV. №4. – P.751-755. (in Russian)
4. Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A., Shapovalov K.G. Value of indicators for a microblood flow in estimation of development of chronic posttraumatic osteomyelitis for long tubular bones // Zabajkalskij medicinskij vestnik. – 2011. – №2. – P.60-65. (in Russian)
5. Miromanov A.M., Mironova O.B., Uskov S.A., et al. Dynamics of indicators of microcirculation and components of the vascular tonus at patients with the uncomplicated and complicated course of fractures of long tubular bones in the early postoperative period // B'ulleten' VSNC SO RAMN. – 2011. – Vol. 31. №3. – P.12-17. (in Russian)
6. Miromanov A.M., Uskov S.A., Mironova O.B., et al. Value of parameters of a microblood flow in diagnostics of the slowed down consolidation of fractures of long tubular bones // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. – 2011. – Vol. IV. №1. – P.101-106. (in Russian)
7. Mironov S.P., Es'kin N.A., Krupatkin A.I., et al. Pathophysiologic Aspects of Soft Tissue Microcirculation in the Zone of Long Bones Pseudarthrosis // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2012. – №4. – P.22-26. (in Russian)
8. Sklyanchuk E.D., Zopya V.I., Gurev V.V., Prosvirin A.A. Transcortical combined plasty of pseudarthroses of bones extremities // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2009. – №3. – P.80-85. (in Russian)
9. Urazgil'deev R.Z., Kesyan G.A., Berchenko G.N. Modern Aspects of treatment for pseudarthrosis of long bones of the extremities // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2013. – №1. – P.81-88. (in Russian)
10. Urazgil'deev R.Z., Kesyan G.A., Varfolomeev V.N., Shtol'ko V.N. Role of Lipid Peroxide Oxidation in Pathogenesis of Long Bone Pseudarthrosis // Vestnik travmatologii i ortopedii im. Priorova. – 2013. – №2. – P.54-59. (in Russian)
11. Shpagina L.A., Karpenko A.G., Kolosov N.G., et al. The microcirculation state in patients with the skeletal injury in dynamic treatment // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. – 2008. – Vol. XV. №1. – P.107-110. (in Russian)
12. Di Pasquale D.J., Bhandari M., Tov A., Schemitsch E.H. The effect of high and low pressure pulsatile lavage on soft tissue and cortical blood flow: a canine segmental humerus fracture model // Arch Orthop Trauma Surg. – 2007. – Vol. 127. №10. – P.879-884.
13. Duwelius P.J., Schmidt A.H. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1992. – Vol. 6. №3. – P.327-332.
14. El Maraghy A.W., Schemitsch E.H., Richards R.R. Femoral and cruciate blood flow after retrograde femoral reaming: a canine study using laser Doppler flowmetry // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №4. – P.253-258.
15. Hackenbroich Ch., Wagner S., Windhagen H., Meyer-Lindenberg A. Continual measurement of intramedullary blood perfusion with laser Doppler flowmetry in intact and osteotomized tibiae of rabbits // Lab Anim. – 2008. – Vol. 42. №3. – P.305-319.
16. Hertel R., Hempfing A., Stiehler M., Leunig M. Predictors of humeral head ischemia after intracapsular fracture of the proximal humerus // J Shoulder Elbow Surg. – 2004. – Vol. 13. №4. – P.427-433.
17. Herzog L., Huber F.X., Meeder P.J., et al. Laser doppler flow imaging of open lower leg fractures in an animal experimental model // J Orthop Surg (Hong Kong). – 2002. – Vol. 10. №2. – P.114-119.
18. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Cortical bone blood flow in loose and tight fitting locked unreamed intramedullary nailing: a canine segmental tibia fracture model // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №2. – P.127-135.
19. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Muscle perfusion after intramedullary nailing of the canine tibia // J Trauma. – 1998. – Vol. 45. №2. – P.256-262.
20. Hupel T.M., Aksenov S.A., Schemitsch E.H. Effect of limited and standard reaming on cortical bone blood flow and early strength of union following segmental fracture // J Orthop Trauma. – 1998. – Vol. 12. №6. – P.400-406.
21. Jain R., Podworny N., Hearn T., et al. Effect of stainless steel and titanium low-contact dynamic compression plate application on the vascularity and mechanical properties of cortical bone after fracture // J Orthop Trauma. – 1997. – Vol. 11. №7. – P.490-495.
22. Jain R., Podworny N., Hupel T.M., et al. Influence of plate design on cortical bone perfusion and fracture healing in canine segmental tibial fractures. // J Orthop Trauma. – 1999. – Vol. 13. №3. – P.178-186.
23. Koo H., Hupel T., Zdero R., et al. The effect of muscle contusion on cortical bone and muscle perfusion following reamed, intramedullary nailing: a novel canine tibia fracture model // J Orthop Surg Res. – 2010. – Vol. 5. – P.89.
24. Kowalski M.J., Schemitsch E.H., Kregor P.J., et al. Effect of periosteal stripping on cortical bone perfusion: a laser doppler study in sheep // Calcif Tissue Int. – 1996. – Vol. 59. №1. – P.24-26.
25. Kregor P.J., Senft D., Parvin D., et al. Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №5. – P.715-724.
26. Melnyk M., Henke T., Claes L., Augat P. Revascularization during fracture healing with soft tissue injury // Arch Orthop Trauma Surg. – 2008. – Vol. 128. №10. – P.1159-1165.
27. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F. Soft-tissue blood flow following reamed versus unreamed locked intramedullary nailing: a fractured sheep tibia model // Ann Plast Surg. – 1996. – Vol. 36. №1. – P.70-75.
28. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Harrington R.M. Comparison of the effect of reamed and unreamed locked intramedullary nailing on blood flow in the callus and strength of union following fracture of the sheep tibia // J Orthop Res. – 1995. – Vol. 13. №3. – P.382-389.
29. Schemitsch E.H., Kowalski M.J., Swiontkowski M.F., Senft D. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep // J Orthop Trauma. – 1994. – Vol. 8. №5. – P.373-382.
30. Swiontkowski M.F., Hagan K., Shack R.B. Adjunctive use of laser Doppler flowmetry for debridement of osteomyelitis // J Orthop Trauma. – 1989. – Vol. 3. №1. – P.1-5.

Информация об авторах

Плахов Алексей Игоревич – аспирант кафедры, e-mail: vasahplah@yandex.ru; Виноградов Валентин Георгиевич – заведующий кафедрой, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com; Ангарская Екатерина Геннадьевна – ассистент кафедры, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru

Information About the Authors:

Plakhov Alexey I. – aspirant, e-mail: vasahplah@yandex.ru; Vinogradov Valentin G. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, head of the Department of Traumatology, orthopedics and field surgery, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com; Angarskaya Ekaterina G. – Assistant Professor, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ И ДИАГНОСТИКЕ
КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА 1 И 2 ТИПОВ***Екатерина Витальевна Золотарева^{1,2}, Ахамед Мохаммед Муджиб¹**(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ²Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, отделение кардиологии – зав. – к.м.н. А.Л. Черкашина)*

Резюме. Течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь острого инфаркта миокарда и различных форм хронической ишемической болезни сердца, определяется многими факторами, в числе которых и почечная дисфункция (преходящая или стойкая). Для обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и почек было введено понятие «кардиоренальный синдром». Однако следует отметить, что у разных авторов нет единого мнения по определению кардиоренального синдрома. Обзор посвящен вопросам определения, классификации и современным представлениям о механизмах и диагностике кардиоренального синдрома 1 и 2 типов.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, почечная дисфункция, острое почечное повреждение, острый коронарный синдром.

**MODERN VIEWS ON THE MECHANISM AND DIAGNOSIS OF
CARDIORENAL SYNDROME TYPES 1 AND 2***E. V. Zolotareva^{1,2}, A. M. Mujeeb¹**(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)*

Summary. The course of diseases of the cardiovascular system, especially acute myocardial infarction, and various forms of chronic ischemic heart disease depends on many factors, including and renal dysfunction (transient or permanent). To indicate the mutual influence of the cardiovascular system and kidneys introduced the concept of “cardiorenal syndrome.” However, it should be noted that different authors there is no consensus on the definition of cardiorenal syndrome. The review deals with issues of definition, classification and modern notions of mechanisms and diagnosis of cardiorenal syndrome types 1 and 2.

Key words: cardiorenal syndrome, renal dysfunction, acute renal damage, acute coronary syndrome.

Во всем мире первое место в структуре заболеваемости и смертности прочно занимают болезни сердечно-сосудистой системы, в первую очередь острый инфаркт миокарда и различные формы хронической ишемической болезни сердца. Очевидно, что течение заболевания определяется многими факторами, в числе которых клинические особенности ишемической болезни сердца, наличие факторов риска, приверженность пациента к лечению и ряд других, в том числе и почечная дисфункция (преходящая или стойкая).

Почки, являясь органом, участвующим в важных метаболических процессах, в регуляции гуморальной системы, в процессах микроциркуляции, подвержены острым и хроническим воздействиям при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и влияют на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. В США примерно четверть всех случаев острой почечной недостаточности (ОПН) приходится на пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [39].

Почечная дисфункция ассоциирована с более высокими уровнями летальности, а также с более высокой частотой рецидивов ишемии миокарда, повторного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, серьезных геморрагических осложнений, острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков. Даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым негативным образом [2,4].

Слабая и умеренная почечная дисфункция является значимым независимым предиктором риска внутрибольничной смерти и развития геморрагических осложнений у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [53]. Данные регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) свидетельствуют о том, что у больных ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без зубца Q и нестабильной стенокардией при скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин/1,73 м² риск смерти увеличивается в 2,09 раза, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – почти в 4 раза [49].

По результатам исследования R.S. Wright и соавт. (2002), внутрибольничная летальность при ИМ составляет 2% у пациентов с нормальной функцией почек, 6% – с небольшой почечной дисфункцией, 14% – с умеренной почечной недостаточностью, 21% – с тяжелой почечной недостаточностью, 30% – с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [56].

Взаимосвязь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание как нефрологов, так и кардиологов. Необходимость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии и сахарном диабете для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовала появлению таких понятий, как «кардиоренальный синдром» (КРС) (P. Ledoux, 1951), «кардиоренальный анемический синдром» (D.S. Silverberg, 2003) и «кардиоренальный континуум» (V.J. Dzau и соавт., 2005) [8,26,34,54]. Об этом свидетельствует и изменение диагностических критериев и оценка значимости нарушения функции почек в рекомендациях ESC/ESH [12]. Однако отсутствие точного определения и единых представлений о патофизиологических механизмах кардиоренальных взаимодействий и клинических проявлениях создают сложности для своевременной диагностики и лечения.

Определение. Для обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и почек было введено понятие «кардиоренальный синдром». Однако следует отметить, что у разных авторов нет единого мнения по определению кардиоренального синдрома (КРС). По мнению ряда авторов, КРС – это патофизиологическое состояние, при котором сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет недостаточность каждого органа, повышая летальность при той и другой патологии [11,42]. Другие авторы под КРС понимают сердечную недостаточность, осложненную нарушением почечной функции [28]. Когда нарушение почечной функции приводит к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой

системы, некоторые авторы говорят о ренокардиальном синдроме [50]. Патриарх отечественной нефрологии Е.М. Тареев был одним из первых исследователей, затронувших проблему взаимоотношения почек и сердца, посвятив целый раздел в своей фундаментальной монографии «Нефриты» застойной почке [5]. Н.А. Мухин и соавт. считают, что характерным для КРС является общность факторов риска и патогенеза патологии почек и сердца [3]. По мнению J. Portoles Peres и соавт., КРС – это состояние, при котором оба органа (сердце и почки) одновременно повреждаются, и их дисфункция усиливается в цикле обратной связи ускоренным повреждением почек и миокарда [42].

На согласительной конференции ADQI в Венеции в 2008 году Ronco и соавт. представили определение и классификацию кардиоренального синдрома [46]. Кардиоренальный синдром — это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка. В 2010 году был опубликован согласительный документ *Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative*, который явился результатом работы исследователей в рамках *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group* [45]. Отличительная особенность этого соглашения – декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома как понятия и выделение основных пяти типов последнего в зависимости от наличия острой/хронической

сердечной недостаточности (СН), а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу (рис. 1).

По мнению исследователей, предложенная ими градация поможет более четко идентифицировать основные патофизиологические механизмы возникновения кардиоренального синдрома, сформулировать наиболее оптимальные подходы к его лечению и профилактике, а также оценить величину риска наступления неблагоприятного клинического исхода для каждого пациента [45,46].

На сегодняшний день менее изученным остается первый тип из представленной классификации, а именно острая сердечная недостаточности различного генеза. Этот вопрос без сомнения важен, поскольку по свидетельствам различных групп исследователей даже небольшое ухудшение почечной функции на фоне острой коронарной патологии может увеличивать летальность среди этой группы больных на 10-20% [2,39]. При остром коронарном синдроме I тип КРС встречается в 9-19 % случаев [27,30], при кардиогенном шоке – в 70% случаев [9]. Анализ регистров больных ИМ с подъемом сегмента ST по исследованиям TIMI-10B, TIMI-14 (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase 10B, Phase 14) и InTI-ME-II (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) показал, что ухудшение функционального состояния почек сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности на 48-52% [25,55]. Острое почечное повреждение (ОПП) как осложнение острой сердечной недостаточности (ОСН) и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) развивается у 24-45% пациентов [15,22,29,52]. Обычно ОПП развивается в первые дни госпитализации: в первые 4 дня – 50%, в первые 7 дней – 70-90% [47].

Нарастание концентрации сывороточного креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл в течение первых суток в период госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) увеличивает риск смерти в течение последующих 12 месяцев. Умеренное повышение креатинина сыворотки крови до 1,5-2,4 мг/дл увеличивает риск смерти в течение первого года с момента развития ИМ в 2-3 раза [32]. Стойкое снижение СКФ значительно ухудшает прогноз при ОКС. У 13307 пациентов-участников в исследованиях TIMI при ОКС без подъема ST, снижение СКФ способствовало росту смертности в течение первых 30 дней на 19%, в течение первых 6 месяцев – на 16% [20]. Развитие ОПП при остром КРС I-го типа обусловлено, прежде всего, нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления.

Не менее важным в практике кардиолога и нефролога является и второй тип КРС, при котором хроническая кардиальная патология приводит к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). Почечная дисфункция широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – в 45-63,6% [7,14]

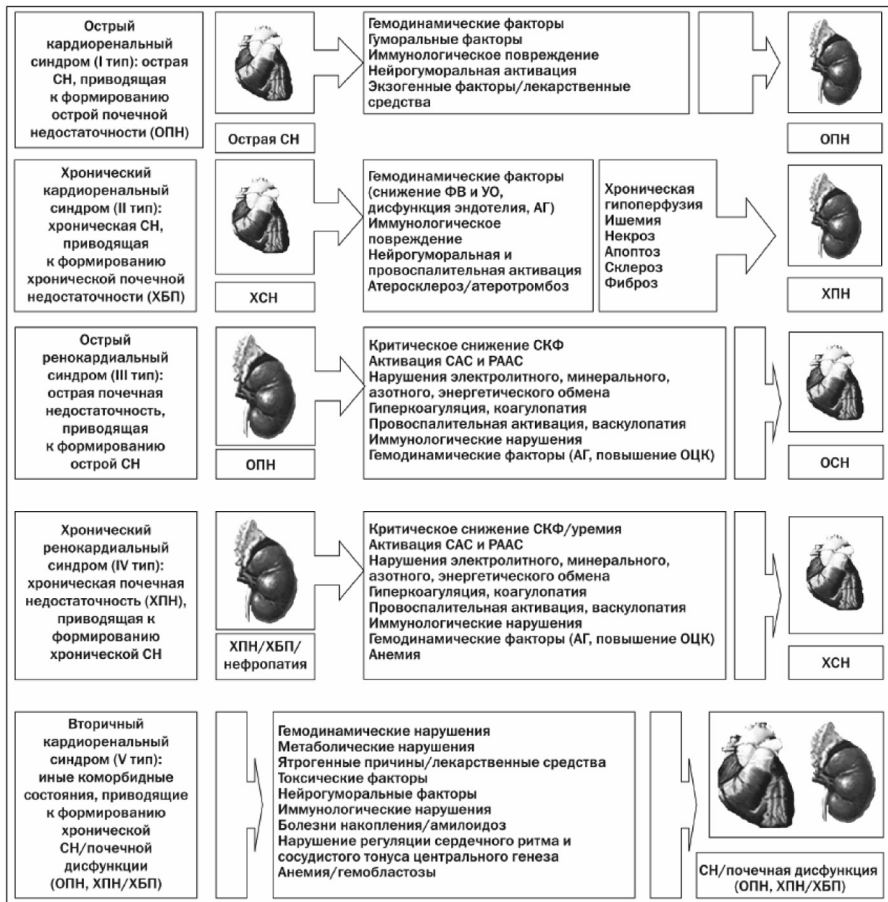


Рис. 1. Дефиниция основных типов кардиоренального синдрома в соответствии с Acute Dialysis Quality Initiative consensus group (2010). Модифицирована из работы C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, I. Anand, N. Aspromonte, S.M. Bagshaw et al. (2010): ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; ОЦК – объем циркулирующей крови; САС – симпатoadrenalная система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Цит. по [1].

и является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, сердечно-сосудистой смерти, при этом выявлен биологический градиент между выраженностью почечной дисфункции и ухудшением клинических исходов [19,24]. Одним из основных факторов повреждения при хроническом КРС, прежде всего при ХСН, считается длительная гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии, хотя и не выявлена прямая связь между снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ) и СКФ, показателями центральной гемодинамики и уровнем креатинина сыворотки [10,18]. Также для КРС 2-го типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН. Вероятность развития почечной дисфункции у больных с кардиальной патологией значительно выше, чем в популяции, а сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза [33]. Артериальная гипертензия (АГ) – давно известная и частая причина развития ХБП, при этом развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии таких обменных нарушений, как гиперурикемия, гиперликемия и дислипидемия [16,31]. По данным исследования RIUMA, даже при неосложненном течении эссенциальной гипертензии умеренное снижение СКФ ведет к удвоению риска кардиальной смерти, а АД в пределах 130-139/85-89 мм рт.ст. ассоциируется с ростом риска развития микроальбуминурии (МАУ) более чем в два раза по сравнению с пациентами с более низкими показателями.

Диагностика КРС. Ранняя диагностика КРС позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность, а иногда и предотвратить развитие тяжелой кардиоренальной патологии.

В настоящий момент широко распространена методика диагностики ОПП на основе уровня сывороточного креатинина. Большинство имеющихся классификаций ОПП и шкал для определения риска последующих осложнений основаны на данном показателе. Однако креатинин крови имеет достаточно низкую специфичность и чувствительность и не всегда дает достоверную оценку измененной функции почек [17].

Более точным показателем, который отражает функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки скорости клубочковой фильтрации были разработаны два варианта формулы MDRD (Modification Diet in Renal Disease): полная и сокращенная. Для расчета СКФ по полной (оригинальной) формуле требуется ряд биохимических показателей сыворотки крови: альбумин, азот мочевины и креатинин. Для использования сокращенной формулы MDRD необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень креатинина сыворотки. Результаты, получаемые при применении обеих формул, сопоставимы. Несмотря на некоторую неточность данной формулы при оценке функции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, СКФ, рассчитанная данным методом, является независимым предиктором летального исхода у больных с дисфункцией левого желудочка [21]. При применении формулы MDRD значения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² считаются патологическими, свидетельствующими о почечной недостаточности (уровень доказанности I,B) [37]. Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (2012) рекомендуют использование уравнения СКД-EPI (2009 г., модификация 2011 г.) для более точного расчета СКФ [6].

Также для скрининга на наличие почечного повреждения рекомендуется использовать отношение Альбумин/Креатинин в моче, которое принято считать патологическим при превышении 30 мг/г [13,38].

Согласно современным представлениям, идеальный маркер КРС должен появляться на ранних стадиях заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, а также желательна возможность его использования для стратификации риска, классификации КРС и мониторинга эффективности терапии, а возможно, и в качестве терапевтических целевых параметров. Кроме того, такой маркер должен быть экономически доступным для применения в клинической практике.

В качестве более точных и более специфичных показателей поражения почек в настоящее время известно несколько биохимических маркеров, которые в будущем могут составить так называемый пул маркеров острой почечной недостаточности: цистатин С, интерлейкин-18 (ИЛ-18), нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин.

Нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) – наиболее ранний маркер, который выявляется в крови и моче пациентов с ОПП, и его появление опережает повышение уровня креатинина у таких больных на 48-72 ч [48].

Цистатин С – белок с низким молекулярным весом, ингибитор протеаз, характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции, его концентрация не зависит от возраста, весо-ростовых показателей и мышечной массы. Таким образом, данный маркер превосходит креатинин в диагностике почечной дисфункции, коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП, потребностью в заместительной почечной терапии и госпитальной летальностью при операциях на сердце, при этом повышение уровня цистатина С в сыворотке крови является маркером снижения СКФ, а в моче указывает на канальцевую дисфункцию [51]. Измерения СКФ, сделанные с помощью цистатина С, были сопоставимы с исследованиями почечной функции, проведенными с использованием радионуклидной диагностики. У пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности по сравнению с уровнем креатинина [35,36].

Повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-18 (ИЛ-18) в моче также специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для нефротоксического повреждения, ХБП и инфекции мочевых путей [40]. Экспериментально установлена его роль в реакции повреждения эпителия канальцев, в процессе которой провоспалительный цитокин в больших количествах выделяется с мочой [17]. ИЛ-18 выявляется в моче пациентов с острой почечной недостаточностью ишемического происхождения в самых ранних сроках (4-6 ч, достигая пика к 12 ч) после воздействия повреждающего фактора [41]. Кроме диагностической функции, ИЛ-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПП и сроков восстановления почечной функции.

Молекула почечного повреждения (kidney injury molecule 1 – KIM-1) – белок, который можно обнаружить в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев, также является высоко специфичным маркером ишемического ОПП [23].

Экскреция лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (NAG) с мочой является чувствительным и ранним качественным и количественным маркером повреждения канальцев [43].

У взрослых референтное значение экскреции белка с мочой составляет не более 150 мг/сут., альбумина – 10 мг/сут., повышенная персистирующая их экскреция является маркером повреждения почки. В моче выяв-

ляются $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 2$ -микроглобулины и образующийся в мочевом тракте белок Тамм-Хорсфалля [44].

При 1 и 2 типах КРС актуально изучение маркеров повреждения сердца и почек: появление и нарастание протеинурии и микроальбуминурии (МАУ), С-реактивного белка (СРБ), повышенные уровни натрий-уретического пептида, гипертрофия левого желудочка, снижение ФВ и СКФ – другими словами, появление и персистирование факторов риска развития и прогрессирования сердечной и почечной дисфункции.

Таким образом, понимание сложной взаимосвязи кардиальной и почечной дисфункции, механизмов формирования КРС, применение этих знаний на практике, несомненно, способствует улучшению диагностики, своевременному лечению и профилактике тяжелых осложнений кардиоваскулярной и почечной патологии,

предотвращению прогрессирования сердечной и почечной недостаточности.

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: 10.07.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визир В.А., Березин А.Е. Диагностика, профилактика и лечение кардиоренального синдрома // Артериальная гипертензия. – 2011. – №2 (16). – С.100-110.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив. – 2004. – №6. – С.39-46.
3. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии) // Терапевтический архив. – 2008. – №8. – С.30-38.
4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. – 2007. – №6. – С.5-10.
5. Тареев Е.М. Нефриты. – М., 1958. – 667 с.
6. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Добронравов В.А. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации – СПб., 2012. – 51 с.
7. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W., et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P.393-398.
8. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N., et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P.1406-1416.
9. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment // Clin J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P.8-18.
10. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P.260-269.
11. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A., et al. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited" // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P.11-17.
12. Braam B., Cupples W.A., Joles J.A., Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure // Heart Fail. Rev. – 2012. – Vol. 17. – P.161-175.
13. Brosius F.C., Hostetter T.H., Kelepouris E. III AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P.1083-1087.
14. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G., et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P.186-193.
15. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T., et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) // EHJ. – 2006. – Vol. 27. – P.1216-1222.
16. Despres J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 8 (Suppl B). – B4-B12.
17. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury // Expert Opin Med Diagn. – 2008. – Vol. 2. №4. – P.387-398.
18. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltzida E., et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.2320-2328.
19. Forman D.E., Butler J., Wang Y., et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P.61-67.
20. Fox K.A.A., Bassand J.-P., Mehta S.R. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 147. – P.304-310.
21. Gardner R.S. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. №24. – P.2960-2961.
22. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // J Card Fail. – 2002. – Vol. 8. – P.136-141.
23. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // Kidney Int. – 2002. – Vol. 62. – P.237-244.
24. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.671-678.
25. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction // European Heart Journal. – 2000. – Vol. 21. №24. – P.2005-2013.
26. Ito S. Cardiorenal syndrome: an evolutionary point of view // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P.589-595.
27. Jose P., Skali H., Anavekar N., et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P.2886-2891.
28. Kociol R., Rogers J., Shaw A. Organ cross talk in the critically ill: the heart and kidney // Blood Purif. – 2009. – Vol. 27. №4. – P.311-320.
29. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarin V., et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 85. – P.1110-1113.
30. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E., et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99. №7. – P.939-942.
31. Lea J.P., Greene E.L., Nicholas S.B., et al. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition // Ethn Dis. – 2009. – Vol. 19 (Suppl 2). – P.11-14.
32. Lee S.H., Sim D.S., Jeong M.H., et al. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry // Circ J. – 2008. – Vol. 72. №9. – P.1410-1418.
33. McCullough P.A., Li S, Jurkovitz C.T., et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general

populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51 (4 Suppl 2). – P.38-45.

34. McCullough P.A., Anker S.D., Mankad S., et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P.1777-1784.

35. Melnikov V.Y., Molitoris B.A. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2008. – Vol. 19. №4. – P.537-544.

36. Menon V., Shlipak M.G., Wang X. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 147. №1. – P.19-27.

37. Moe S., Druke T., Cunningham J. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P.2089-2100.

38. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – №49. (Suppl 2). – P.164-180.

39. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. №9. – P.987-995.

40. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36 (Suppl 4). – P.159-165.

41. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. №1. – P.199-203.

42. Portoles P.J., Cuevas B.X. Cardiorenal syndrome // *Nefrologia.* – 2008. – Vol. 28 (Suppl. 3). – P.29-32.

43. Price R.G. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity // *Clin Nephrol.* – 1992. – Vol. 38 (Suppl 1). – P.14-19.

44. Quintana L.F., Campistol J.M., Alcolea M.P., et al. Application of Label-free Quantitative Peptidomics for the Identification of Urinary Biomarkers of Kidney Chronic Allograft Dysfunction // *Mol. Cell Proteomics.* – 2009. – Vol. 8. №7. – P.1658-1673.

45. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P.703-711.

46. Ronco C., Haapio C., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. №19. – P.1527-1539.

47. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. Cardiorenal Syndromes in Critical Care // *Contrib Nephrol.* – 2010. – Vol. 165. – P.112-128.

48. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury // *Int J Artif Organs.* – 2008. – Vol. 31. – P.199-200.

49. Santopinto J.J., Fox K.A., Goldberg R.J., et al. GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. №9. – P.1003-1008.

50. Schrier R.W. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: Is there a difference? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – P.637.

51. Seliger S.L. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk // *Medscape* [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.medscape.com/> – Date of access: 04.12.2008.

52. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M., et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? // *J Card Fail.* – 2003. – Vol. 9. – P.13-25.

53. Tessone A., Gottlieb S., Barbash I.M., et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 108. №3. – P.193-199.

54. Testani J.M., Kimmel S.E., Dries D.L., Coca S.G. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4. – P.685-691.

55. Thrombolysis In Myocardial Infarction 10A – Phase 1 trial // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P.843-846.

56. Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A., et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 137. №7. – P.563-570.

REFERENCES

1. Vizir V.A., Berezin A.E. Diagnosis, prevention and treatment of cardiorenal syndrome // *Arterialnaya gipertenziya.* – 2011. – №2 (16). – P.100-110. (in Russian)

2. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., et al. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys // *Terapevticheskiy arkhiv.* – 2004. – №6. – P.39-46. (in Russian)

3. Mukhin N.A., Fomin V.V., Moiseev S.V., et al. Cardiorenal syndrome in ischemic renal disease (atherosclerotic renovascular hypertension) // *Terapevticheskiy arkhiv.* – 2008. – №8. – P.30-38. (in Russian)

4. Mukhin N.A. Reduced glomerular filtration rate – population-wide marker of poor prognosis // *Terapevticheskiy arkhiv.* – 2007. – №6. – P.5-10. (in Russian)

5. Tareev E.M. Nephritis. – Moscow, 1958. – 667 p. (in Russian)

6. Shilov E.M., Smirnov A.V., Dobronravov V.A. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and approaches to the treatment. *Natsionalnye rekomendatsii* – St. Petersburg, 2012. – 51 p. (in Russian)

7. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W., et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – P.393-398.

8. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N., et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P.1406-1416.

9. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P.8-18.

10. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P.260-269.

11. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A., et al. The severe cardiorenal syndrome: “Guyton revisited” // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P.11-17.

12. Braam B., Cupples W.A., Joles J.A., Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17. – P.161-175.

13. Brosius F.C., Hostetter T.H., Kelepouris E. III AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P.1083-1087.

14. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G., et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P.186-193.

15. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T., et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) // *EJH.* – 2006. – Vol. 27. – P.1216-1222.

16. Despres J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 8 (Suppl B). – B4-B12.

17. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury // *Expert Opin Med Diagn.* – 2008. – Vol. 2. №4. – P.387-398.

18. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltsida E., et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P.2320-2328.

19. Forman D.E., Butler J., Wang Y., et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P.61-67.

20. Fox K.A.A., Bassand J.-P., Mehta S.R. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 147. – P.304-310.
21. Gardner R.S. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. №24. – P.2960-2961.
22. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J Card Fail.* – 2002. – Vol. 8. – P.136-141.
23. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P.237-244.
24. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.671-678.
25. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanotepase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction // *European Heart Journal.* – 2000. – Vol. 21. №24. – P.2005-2013.
26. Ito S. Cardiorenal syndrome: an evolutionary point of view // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P.589-595.
27. Jose P., Skali H., Anavekar N., et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P.2886-2891.
28. Kociol R., Rogers J., Shaw A. Organ cross talk in the critically ill: the heart and kidney // *Blood Purif.* – 2009. – Vol. 27. №4. – P.311-320.
29. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarin V., et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure // *Am J Card.* – 2000. – Vol. 85. – P.1110-1113.
30. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E., et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. №7. – P.939-942.
31. Lea J.P., Greene E.L., Nicholas S.B., et al. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition // *Ethn Dis.* – 2009. – Vol. 19 (Suppl 2). – P.11-14.
32. Lee S.H., Sim D.S., Jeong M.H., et al. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72. №9. – P.1410-1418.
33. McCullough P.A., Li S, Jurkovitz C.T., et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51 (4 Suppl 2). – P.38-45.
34. McCullough P.A., Anker S.D., Mankad S., et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P.1777-1784.
35. Melnikov V.Y., Molitoris B.A. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2008. – Vol. 19. №4. – P.537-544.
36. Menon V., Shlipak M.G., Wang X. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 147. №1. – P.19-27.
37. Moe S., Drueke T., Cunningham J. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P.2089-2100.
38. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – №49. (Suppl 2). – P.164-180.
39. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. №9. – P.987-995.
40. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36 (Suppl 4). – P.159-165.
41. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. №1. – P.199-203.
42. Portoles P.J., Cuevas B.X. Cardiorenal syndrome // *Nefrologia.* – 2008. – Vol. 28 (Suppl. 3). – P.29-32.
43. Price R.G. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity // *Clin Nephrol.* – 1992. – Vol. 38 (Suppl 1). – P.14-19.
44. Quintana L.F., Campistol J.M., Alcolea M.P., et al. Application of Label-free Quantitative Peptidomics for the Identification of Urinary Biomarkers of Kidney Chronic Allograft Dysfunction // *Mol. Cell Proteomics.* – 2009. – Vol. 8. №7. – P.1658-1673.
45. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P.703-711.
46. Ronco C., Haapio C., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. №19. – P.1527-1539.
47. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. Cardiorenal Syndromes in Critical Care // *Contrib Nephrol.* – 2010. – Vol. 165. – P.112-128.
48. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury // *Int J Artif Organs.* – 2008. – Vol. 31. – P.199-200.
49. Santopinto J.J., Fox K.A., Goldberg R.J., et al. GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. №9. – P.1003-1008.
50. Schrier R.W. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: Is there a difference? // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – P.637.
51. Seliger S.L. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk // *Medscape* [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.medscape.com/> – Date of access : 04.12.2008.
52. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M., et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? // *J Card Fail.* – 2003. – Vol. 9. – P.13-25.
53. Tessone A., Gottlieb S., Barbash I.M., et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 108. №3. – P.193-199.
54. Testani J.M., Kimmel S.E., Dries D.L., Coca S.G. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4. – P.685-691.
55. Thrombolysis In Myocardial Infarction 10A – Phase 1 trial // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P.843-846.
56. Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A., et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 137. №7. – P.563-570.

Информация об авторах:

Золотарева Екатерина Витальевна – аспирант кафедры госпитальной терапии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; врач-кардиолог Иркутской областной клинической больницы, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, e-mail: kv.zolotareva@yandex.ru; Муджиб Ахамед Мохаммед – аспирант кафедры госпитальной терапии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Information About the Authors:

Zolotareva Ekaterina Vitalevna – postgraduate student Department Hospital Therapy, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1; doctor, cardiologist Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Yubileynyy mcd., 100, e-mail: kv.zolotareva@yandex.ru; Mujeeb Achamed Mochamed – postgraduate student Department Hospital Therapy, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ПЕРЕТОЛЧИНА Н.П., ДЖИОЕВ Ю.П., БОРИСЕНКО А.Ю., ПАРАМОНОВ А.И., ВОСКРЕСЕНСКАЯ Е.А., СТЕПАНЕНКО Л.А., ЗЕЛИНСКАЯ Н.Е., КОЛБАСЕЕВА О.В., ШМИДТ Н.В., ЗЛОБИН В.И. – 2015
УДК 576.8

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОИСК И СКРИНИНГ ФАГОВ И ПЛАЗМИД ЧЕРЕЗ СПЕЙСЕРНЫЕ САЙТЫ CRISPR/CAS-СИСТЕМЫ ШТАММА *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* YPIII

Надежда Павловна Перетолчина¹, Юрий Павлович Джиоев^{1,2}, Андрей Юрьевич Борисенко¹, Алексей Игоревич Парамонов², Екатерина Александровна Воскресенская³, Лилия Александровна Степаненко¹, Надежда Евгеньевна Зелинская¹, Ольга Владимировна Колбасеева¹, Надежда Васильевна Шмидт¹, Владимир Игоревич Злобин¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, НИИ биомедицинских технологий, директор – д.м.н., проф., акад. РАН В.И. Злобин; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, и.о. директора – д.м.н. Л.В. Рычкова; ³НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, и.о. директора – д.м.н., проф., член-корр. РАН А.А. Тотолян)

Резюме. В работе представлены результаты поиска бактериофагов и плазмид через расшифрованные спейсерные последовательности штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII с использованием методов биоинформатики. Для поиска CRISPR/Cas-систем использовали методы программного моделирования MacSyFinder. Расшифровку и анализ CRISPR-кассет проводили с помощью пакета программ по трем поисковым алгоритмам, объединенных в суммарный блок. Скрининг бактериофагов и плазмид по спейсерным последовательностям CRISPR-кассет осуществляли с использованием программных систем поиска BLAST по фаговым и плазмидным базам данных. В результате исследования представлен программный алгоритм поиска CRISPR/Cas-систем и скрининга бактериофагов и плазмид, через спейсерные последовательности CRISPR-кассет исследуемого штамма. Было определено, что CRISPR/Cas-система штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII относится к типу IF и имеет 2 локуса, расположенных на расстоянии друг от друга. Показано, что cas-гены находятся в непосредственной близости от первой CRISPR-кассеты. Спейсеры бактерии идентичны протоспейсерам Staphylococcus phage, Enterobacteria phage phi80 и Enterobacteria phage HK225. Обнаружено соответствие спейсерной последовательности с участком ДНК плазмиды штамма *Yersinia pseudotuberculosis* YP 31758.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, CRISPR/Cas-система, бактериофаги, плазмиды, биоинформатика, суммарный блок программных методов.

BIOINFORMATIC SEARCH AND SCREENING OF PHAGES AND PLASMIDS BY SPACER SEQUENCE OF *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* YPIII CRISPR/CAS SYSTEM

N.P. Peretolchina¹, Yu.P. Dzhioev^{1,2}, A.Yu. Borisenko¹, A.I. Paramonov², E.A. Voskresenskaya³, L.A. Stepanenko¹, N.E. Zelinskaya¹, O.V. Kolbaseeva¹, N.V. Shmidt¹, V.I. Zlobin¹

(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk; ³Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg, Russia)

Summary. The research presents the results of phages and plasmids search by decoded spacer sequences of str. *Y. pseudotuberculosis* YPIII using bioinformatic technologies. The modeling software MacSyFinder was used in order to identify CRISPR/Cas system. The interpretation and analysis of CRISPR-locuses was carried out by software package, combined into accumulated block. The phages and plasmids analysis was realized by BLASTn searching algorithm in phages and plasmids databases through spacer sequences of CRISPR/Cas system. As a result the software search algorithm of CRISPR/Cas system, phages and plasmids is presented. The CRISPR/Cas system of str. *Y.pseudotuberculosis* YPIII refers to the IF type and has 2 locuses in different positions. Cas-genes are situated after CRISPR-1. Bacterial spacers are identical to Staphylococcus phage, Enterobacteria phage phi80 and Enterobacteria phage HK225. The correspondence of spacer sequence with plasmid pVM82 of str. *Yersinia pseudotuberculosis* YP 31758 was discovered.

Key words: *Yersinia pseudotuberculosis*, CRISPR/Cas system, bacteriophages, plasmids, bioinformatics, total block programming methods.

В связи с возрастающей устойчивостью патогенных бактерий к большому количеству антибиотиков и химиотерапевтических препаратов поиск альтернативных методов борьбы с ними становится все более актуальным. Поэтому, в настоящее время в медицинской практике вновь возрастает интерес к применению бактериофагов для лечения инфекций бактериального происхождения. Однако внедрение принципов фаготерапии в повседневную практику требует всестороннего изучения взаимодействий между бактерией и специфическим фагом [6,8].

Длительное время считалось, что бактерии беззащитны в отношении бактериофагов. Но за последние несколько лет были открыты молекулярные механизмы защиты бактерий и архей от чужеродных генетических внутриклеточных элементов – бактериофагов и плазмид [9,15,24]. Этот процесс осуществляется через структуры

CRISPR/Cas-системы, эволюционно сформировавшейся у микроорганизмов в ходе антагонистического противостояния с фагами и плазмидами [26,27]. CRISPR/Cas-система (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR – associated proteins, или короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами с CRISPR-ассоциированными белками) – это специфическая адаптивная защитная система прокариот от чужеродного генетического материала. CRISPR-кассеты представляют собой набор коротких палиндромных повторов длиной 21-47 пар нуклеотидов (п.н.), разделенных уникальными спейсерными сайтами. Спейсеры комплементарно соответствуют участкам генов (протоспейсерам) бактериофагов и плазмид, к которым бактерия демонстрирует устойчивость [11]. В непосредственной близости от CRISPR-локуса находятся cas-гены, продукты которых обеспечивают функ-

ционирование CRISPR-локусов. На сегодняшний день выделяют 3 типа CRISPR/Cas-систем, различающихся по cas-генам, представленным в геноме, и по механизму действия системы [16,21,22].

Спейсерные последовательности CRISPR/Cas-системы, в том числе, несут информацию о встречах бактерии с плазмидами в ходе эволюционного процесса. Учитывая, что плазмиды ответственны за проявление бактериальной клеткой различных признаков (формирование лекарственной устойчивости, экспрессия факторов патогенности и др.), наличие спейсеров, комплементарных протоспейсерным сайтам плазмидной ДНК, может влиять на способность бактерий приобретать те или иные свойства. В частности, патогенность *Yersinia pseudotuberculosis* – возбудителя псевдотуберкулеза у животных и людей зависит в значительной степени от наличия плазмид, которые отвечают за синтез факторов вирулентности [2,3,4,6,20].

За последние годы с помощью метода секвенирования были расшифрованы гены и геномы многих видов бактерий. Для обработки полученной информации о последовательностях ДНК широко используются методы биоинформатики. Биоинформационные технологии позволяют в расшифрованных полногеномных последовательностях обнаружить и определить структуры нуклеотидных повторов CRISPR/Cas-систем [2].

вания MacSyFinder (Macromolecular System Finder, ver. 1.0.2) [7]. Поиск точной гомологии последовательностей проводили при помощи установленных вспомогательных пакетов makeblastdb (ver.2.2.28) и HMMER (ver. 3.0), а также осуществляли выявление структурных и функциональных характеристик, обнаруженных cas-генов анализируемого генома [15]. Нами разработан общий алгоритм поиска и расшифровки CRISPR-кассет за счет объединения в суммарный блок трех алгоритмов поиска, включающих следующие программы: PILER-CR: fast and accurate identification of CRISPR repeats, CRISPI: a CRISPR Interactive database и CRISPR Finder: CRISPR finder program online [13,17,25]. Для скрининга фагов и плазмид по спейсерным сайтам было использовано онлайн-приложение «CRISPR Target: a tool to explore targets of CRISPRRNAs», фаговые базы данных и алгоритм поиска BLASTn [10,18,23].

Результаты и обсуждение

В результате анализа полногеномной последовательности *Y. pseudotuberculosis* YPIII была выявлена CRISPR/Cas-система, относящаяся к типу IЕ. При помощи MacSyFinder были обнаружены и описаны структурно-функциональные характеристики 3 cas- и 3 csy-генов, являющихся обязательными (mandatory) (табл. 1).

Таблица 1

Структурно-функциональные характеристики cas-генов *Y. pseudotuberculosis* YPIII

Hits summary for detected CAS-TypeIF system													
Color	Sequence Id	Position	Profile Match	Function	Gene status	System	Protein length (aa)	Score	I-value	Profile coverage	Sequence coverage	Begin match	End match
	lcl CP009792.1_prot_BZ22_2209_2136	2136	cas1_TypeIF		mandatory	CAS-TypeIF	326	544.7	1.3e-164	1.00	0.94	13	318
	lcl CP009792.1_prot_BZ22_2210_2137	2137	cas3-cas2_TypeIF		mandatory	CAS-TypeIF	1095	1818.4	0	1.00	1.00	1	1090
	lcl CP009792.1_prot_BZ22_2214_2141	2141	cas6_TypeIF		mandatory	CAS-TypeIF	184	234.7	1.6e-70	1.00	0.99	3	184
	lcl CP009792.1_prot_BZ22_2211_2138	2138	csy1_TypeIF		mandatory	CAS-TypeIF	448	531.6	2.2e-160	1.00	0.85	58	436
	lcl CP009792.1_prot_BZ22_2212_2139	2139	csy2_TypeIF		mandatory	CAS-TypeIF	316	417.3	7e-126	1.00	0.94	4	300
	lcl CP009792.1_prot_BZ22_2213_2140	2140	csy3_TypeIF		mandatory	CAS-TypeIF	334	506.8	7.3e-153	1.00	0.98	7	333

Примечания: Sequence Id: название белка в полногеномной последовательности, представленной в базах данных GenBank; Position: позиция исследуемого белка относительно других белков *Y. pseudotuberculosis* YPIII; Profile Match: совпадение исследуемого белка с аминокислотным профилем cas-белков; Gene Status: статус гена; mandatory – ген свидетельствует о наличии активной CRISPR/Cas-системы; System: тип CRISPR/Cas-системы; Protein length: длина аминокислотной последовательности; Score: показатель совпадения профилей (hmmmer); Profile coverage: процент перекрытия аминокислотных профилей cas-белков с исследуемой аминокислотной последовательностью; Sequence coverage: процент перекрытия исследуемой аминокислотной последовательности с аминокислотным профилем cas-белков; Begin match: начальная позиция, в которой аминокислотные профили совпадают; End match: конечная позиция, в которой аминокислотные профили совпадают.

Скрининг спейсеров с помощью биоинформационных методов дает возможность в короткие сроки определить степень устойчивости бактерий к специфичным фагам и плазмидам. Исследования в этом направлении крайне актуальны как для изучения внутривидовых и межвидовых эволюционных процессов, так и для решения практических задач терапии инфекционных заболеваний [6,8].

Целью данной работы являлись исследования по разработке биоинформационного алгоритма поиска и скрининга фагов и плазмид через спейсерные последовательности CRISPR/Cas-системы на примере штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII, представленного в международных базах данных GenBank.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использована полногеномная последовательность штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII, представленная в базах данных GenBank (NZ_CP009792). Для поиска CRISPR/Cas-систем применяли методы программного моделиро-

Штамм *Y. pseudotuberculosis* YPIII содержит в своем геноме 2 локуса CRISPR/Cas-системы размером 2791 (CRISPR-1) и 1828 (CRISPR-2) нуклеотидных оснований (н.о.) с уникальной последовательностью повторов в CRISPR-кассетах размером 28 н.о. (рис. 1). В результате расшифровки и анализа CRISPR-кассет было установлено, что первая кассета содержит 46 спейсеров размером 32 н.о., а вторая кассета – 30 спейсеров размером 31-33 н.о. (табл. 2). При сопоставлении полученных данных по cas-генам и CRISPR-кассетам было установлено, что cas-гены находятся после CRISPR-кассеты-1 (рис. 2). Можно предположить, что активность CRISPR-кассет регулируется одним набором этих генов. Причем, locus CRISPR-1, возможно, «обслуживается» в первую очередь из-за того, что возможно, она сформировалась раньше, а структура CRISPR-кассеты-2 сложилась позже. Либо cas-гены обеспечивают функционирование кассет в равной степени, но до сих пор остается открытым вопрос о выборе кассеты для встраивания новых спейсеров cas-генами. В любом случае, этот интересный факт требует дальнейшего анализа на расширенной выборке штаммов *Y. pseudotuberculosis*.

Yersinia pseudotuberculosis YPIII

NZ_CP009792

Размер генома: 4756509

2 CRISPR

Начало CRISPR-1: 2470668

Конец CRISPR-1: 2473459

Начало CRISPR-2: 3405597

Конец CRISPR-2: 3407425

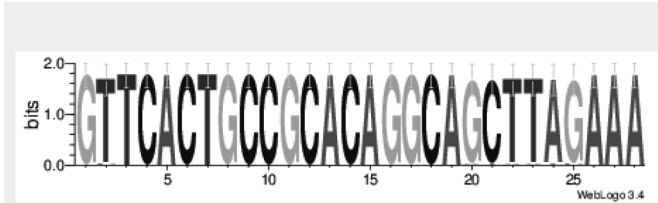


Рис. 1. Расположение CRISPR-кассет и чередующиеся повторы в геноме *Y. pseudotuberculosis* YPIII.

Расшифрованные спейсерные последовательности CRISPR-кассет в дальнейшем были использованы для (JX871397)

Таблица 2
Списка спейсерных последовательностей (spacer), представленных в первой CRISPR-кассете

	Начало	Конец	Последовательность	Размер
spacer 1	2470696	2470727	CTACTAACCCAGATTATTTAATGAATGACATA	32
spacer 2	2470756	2470787	AATTAATTAAGTGTGATAAATCTATCGATACTG	32
spacer 3	2470816	2470847	TACTCTGAAACTACGGAGTGCGATATAT TTC	32
spacer 4	2470876	2470907	CTACTAACCCAGATTATTTAATGAATGACATA	32
spacer 5	2470936	2470967	ACTTACATCAAAAACATTCTAGATGCCCATG	32
spacer 6	2470996	2471028	CGGTTGGGCCATCTCGTCACTGACCTGATAGC	33
spacer 7	2471057	2471088	TGCTGCAAACTTAGCTACTTCAAGGCAACATA	32
spacer 8	2471117	2471148	ATCCGATGCATTCGTTGAAGCCACTCAATGC	32
spacer 9	2471177	2471208	AAGTAACGAATAGGCGCTATCCAGCTCCCGC	32
spacer 10	2471237	2471268	TTGATATGGTCATGCGGGTTATACATTTGGC	32
spacer 11	2471297	2471328	ATTACCGGCAGTCAATCTGCTGAGGAATAGTT	32
spacer 12	2471357	2471388	TAAATAACTGTAGTAAACAATACTTTTAGTG	32
spacer 13	2471417	2471449	AAGTTAAACAGTATGTGGACGATGAAATAAGTA	33
spacer 14	2471478	2471509	GCCCAAGTACCACCAATAGACTCCCAATACT	32
spacer 15	2471538	2471570	CAGTCTGGCGGCGCATATCTGGTTTTATGTAT	33
spacer 16	2471599	2471630	CTATCAGCTTCAATACAGAGCGCAGATAGAA	32
spacer 17	2471659	2471690	ACTCAGAAATATTTTATTTGGCCCTATTTTT	32
spacer 18	2471719	2471750	AGAGAGTCCGCTACGGCTGGCAATGATGTAT	32
spacer 19	2471779	2471810	TGATAATAAAACAGGTTTTTTGAGTCCATTTG	32
spacer 20	2471839	2471870	ACACGATCAACTACAAAATGACTCGTTTTTA	32
spacer 21	2471899	2471930	GTGTAGACGCTTATGCTCAGGTTCTACTAATA	32
spacer 22	2471959	2471990	TATCTCGGCTGTGAAGAGGTCGAATACACCGA	32
spacer 23	2472019	2472050	GTTAGCGCCACCGGCTTAAATAACGCTACAAC	32
spacer 24	2472079	2472110	CCCTCTATGTTTGAAGTCACTACCTGAGGG	32
spacer 25	2472139	2472170	GTGCTAGCTAATCACGCTAGTAGTGTGCAAGG	32
spacer 26	2472199	2472231	TTCTCCGGCTCGGCGGCTAGCTGCCTGATTAT	33
spacer 27	2472260	2472291	ATGAAACATGCAATCAGCACGGCAATAGATT	32
spacer 28	2472320	2472351	ACAGGAAAAAGATGAAACCGAGAGGCTTGAGG	32
spacer 29	2472380	2472411	TTCACACACTGCAATGGACCTTATTTCTAAT	32
spacer 30	2472440	2472471	ACCGTGCAAGTCTGGCGGTTGGTTTCGCGCAC	32
spacer 31	2472500	2472531	GTTTTAATGTGAGAAAATAGAGCGCATCCACGC	32
spacer 32	2472560	2472591	AATCTGGATAGCGCATATTTATCTGTTTAT	32
spacer 33	2472620	2472651	ATGGTGTATCATCAATAATAAAACCAATGA	32
spacer 34	2472680	2472711	TTTTAATAATGAGTTTGGCGGTATACCCATTT	32
spacer 35	2472740	2472771	CATTAATAGAGGTATAAAAGGGATCATATTAT	32
spacer 36	2472800	2472831	ATAGACTCCCAATACTACCCCAACAATTTAAA	32
spacer 37	2472860	2472891	ATTATAATAATCGTGATTGCTTTAAACGCTA	32
spacer 38	2472920	2472951	AGTGTCTGTATTAATTTGCTTTCACATCTAA	32
spacer 39	2472980	2473011	AAGTTAAACAGTATGTGGACGATGAAATAAGT	32
spacer 40	2473040	2473071	AATGAAATAATGGTTACTGGCAACGGGCAAG	32
spacer 41	2473100	2473131	ATTAAGAATAAATGTATTCTAAATAGTTGT	32
spacer 42	2473160	2473191	TACAGGAGGTGATCTAAATCTCAATCCGGTAG	32
spacer 43	2473220	2473251	ACGTAACGAGAATATAGACACCTTCTGATC	32
spacer 44	2473280	2473311	GCTAATCATGCTGCTAATGGTGGCGCGCAGAGA	32
spacer 45	2473340	2473371	ACTAATAGTTGGCCCGCTGAGGCTCGTCCGC	32
spacer 46	2473400	2473431	ATCCGGCAGCGCATCAAACTCAAGAATCATCGC	32

скрининга фагов и плазмид, к которым бактерия может проявлять устойчивость (табл. 3). В результате биоинформационного скрининга фагов, идентичных спейсерным последовательностям CRISPR-кассет, были обнаружены соответствия протоспейсерам *Staphylococcus phage StB20-like* (номер доступа GenBank: KT429161), *Enterobacteria phage phi80* (JX871397) и *Enterobacteria phage*

HK225 (JQ086371). Принимая во внимание, что бактериофаги как вирусы обладают высокой мутационной изменчивостью, CRISPR/Cas-система способна сохранять устойчивость при наличии не более 2-4 мутаций в протоспейсерной последовательности фага [20]. Для штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII было показано, что только 2 спейсера первой CRISPR-кассеты несут устойчивость к бактериофагам, представленных в базе данных.

Так, спейсер 39 был идентичен участку протоспейсера ДНК *Staphylococcus phage StB20-like* (KT429161), а спейсер 22 – двум бактериофагам одновременно: *Enterobacteria phage phi80* и *Enterobacteria phage HK225* (JQ086371). Возможно, данное явление связано с тем, что этот участок ДНК включен в ген, который кодирует один и тот же белок. Однако, анализ последовательностей, представленных в базах данных GenBank, показал, что последовательность исследуемого протоспейсера встречается также в различных генах бактериофагов.

Более разнообразная картина наблюдается при поиске и анализе плазмид через выявленные спейсерные последовательности. Для первой CRISPR-кассеты обнаружены соответствия с протоспейсерами плазмид рода *Borrelia*, *Pseudomonas* и *Clostridium*. Спейсер 2 идентичен протоспейсеру линейной плазмиды *Borrelia hermsii*, которая отвечает за образование антигенных вариаций бактерий [5]. Также спейсер 2 идентичен участку ДНК плазмиды *Pseudomonas aeruginosa*. Спейсер 41 определяет устойчивость *Y. pseudotuberculosis* к плазмидам *Borrelia crocidurae* и *Clostridium botulinum*. Спейсеры второй CRISPR-кассеты несут устойчивость к плазмидам бактерий рода *Azospirillum* (спейсер 24) и *Pantoea ananatis* (спейсер 9). Интересно, что бактерии рода *Azospirillum* и *Pantoea* являются фитопатогенами [12,19]. Также оказалось, что спейсер 4 соответствует участку ДНК плазмиды pVM82 штамма *Yersinia pseudotuberculosis* IP 31758, которая несет основные факторы патогенности бактерии [14]. Возможно, «иммунитет» бактерии к плазмиде своего вида позволит объяснить различия патогенных свойств у штаммов.

Таким образом, используемые в данной работе биоинформационные технологии позволяют описать CRISPR/Cas-системы бактерий, а также оценить степень их устойчивости к фагам и плазмидам. Разработанный нами суммарный поисковый алгоритм CRISPR/Cas-систем, объединяющих три программных алгоритма позволил повысить качество и мощность скрининга, что является важным инструментом отсеивания ложноположительных или ложноотрицательных данных наличия искомым систем. Каждая из этих трех поисковых программ выдает специфичную ей структуру вариантов наличия или отсутствия CRISPR/Cas-систем, что искажает истинную картину. Объединив в один суммарный блок все три поисковых программных алгоритма, получаем консенсусную информацию, более близкую к истинной структуре CRISPR/Cas-систем, если они выявляются в

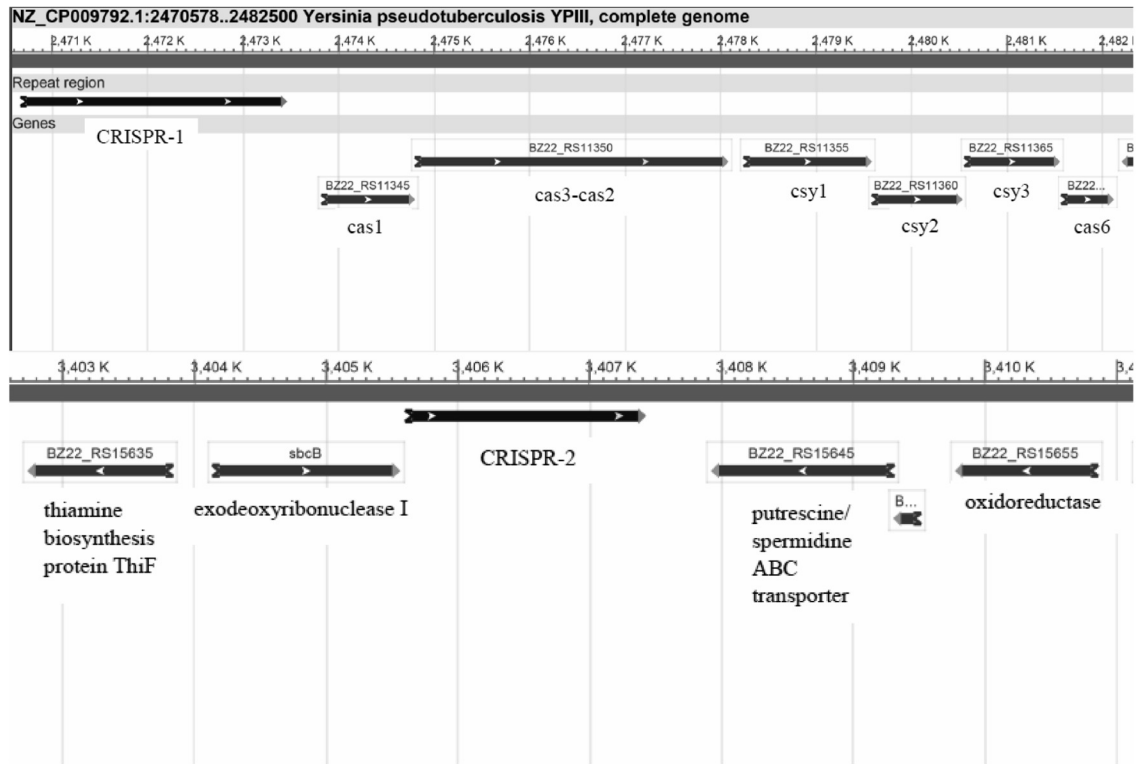


Рис. 2. Схематичное расположение *cas*-генов и CRISPR-кассет в геноме *Y. pseudotuberculosis* YPIII.

определенном штамме бактерии. На примере штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII нами показано, что, имея в своем геноме 2 локуса CRISPR/Cas-системы и активные *cas*-

некоторую специфичность CRISPR/Cas-системы относительно CRISPR-кассеты-1. Возможно, данная система функционально является ведущим запуском обоих кас-

Список спейсеров и соответствующих им протоспейсеров фагов и плазмид в геноме *Y. pseudotuberculosis* YPIII

Таблица 3

Спейсер*	Номер доступа Genbank	Протоспейсер	Баллы**
Бактериофаги			
Spacer22_1	JX871397	Enterobacteria phage phi80	22
Spacer22_1	JQ086371	Enterobacteria phage HK225	22
Spacer39_1	KT429161	Staphylococcus phage StB20-like	20
Плазмиды			
Spacer2_1	NC_021623	Borreliahermsii strain HS1 plasmid lp174	20
Spacer2_1	NZ_CP005707	Borreliahermsii YBT	20
Spacer2_1	NZ_CP004154	Borreliahermsii YOR clone	20
Spacer2_1	NZ_CP005690	Borreliahermsii MTW clone	20
Spacer2_1	NZ_CP011370	Pseudomonas aeruginosa strain S04 90	20
Spacer2_1	NG_036554	Pseudomonas aeruginosa plasmid Rms148	20
Spacer41_1	NZ_CP004342	Borreliahermsii DOU clone	20
Spacer41_1	NZ_CP004270	Borreliahermsii DOU clone	20
Spacer41_1	NZ_CP006901	Clostridium botulinum Prevot_594 plasmid pCBH	20
Spacer4_2	NC_009705	Yersinia pseudotuberculosis IP 31758	22
Spacer9_2	NC_016817	Pantoea ananatis LMG 5342 plasmid pPANA10	20
Spacer24_2	NC_013859	Azospirillum sp. B510 plasmid pAB510e	21

Примечания: *Spacer_x_y, где x – номер спейсера, y – номер CRISPR-кассеты; **Степень идентичности спейсера и протоспейсера. Является результатом суммы одинаковых н.о. в последовательностях спейсера и протоспейсера за вычетом несовпадающих н.о.

гены, данный штамм высоко устойчив к чужеродным генетическим элементам. Также количество спейсеров и степень их идентичности протоспейсерам бактериофагов и плазмид свидетельствует об уровне их воздействия на штамм в ходе эволюции.

Как видим из результатов данного исследования, первичной целью которого являлась разработка биоинформационного алгоритма поиска и скрининга фагов и плазмид через спейсеры CRISPR/Cas-системы штамма *Y. pseudotuberculosis* YPIII, обнаружилось очень интересные факты, которые, возможно, во многом специфичны для этого штамма. Наличие двух CRISPR-кассет не является особенностью данного штамма, но присутствие одного набора CRISPR-ассоциированных генов при CRISPR-кассете-1, возможно характеризует

некоторую специфичность CRISPR/Cas-системы относительно CRISPR-кассеты-1. Возможно, данная система функционально является ведущим запуском обоих кассет или более «древним» относительно CRISPR-кассеты-2. Также показано, что из большого количества спейсеров в обоих кассетах только к 6 спейсерам выявлены протоспейсеры в фагах и плазмидях. Но наличие спейсерных последовательностей в CRISPR-кассетах бактерии свидетельствует о встрече и с другими протоспейсерами фагов и плазмид, которых еще нет в базах данных. Большой набор разнообразных спейсерных последовательностей в кассетах данного штамма также может свидетельствовать как о его большой эволюционной истории, так и об адаптационном и эпидемическом потенциале бактерии. Поэтому разработка и подбор качественных программных методов и их алгоритмических конструкций позволяют выявлять специфичные особенности исследуемого штамма, которые другими методами могли быть не замечены.

Полученная информация, в перспективе позволит подбирать фаг для проведения штаммоспецифичной фаготерапии, а профили плазмид могут давать информацию о степени патогенности того или иного штамма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 16.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко А.Ю., Джиоев Ю.П., Парамонов А.И. и др. Использование биоинформационных программных методов для поиска CRISPR/Cas систем в геномах штаммов *Staphylococcus aureus* // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015 – №2. – С.71-74.
2. Бургасова О.А., Воскресенская Е.А., Ценева Г.Я. и др. Влияние факторов патогенности *Y. pseudotuberculosis* на развитие поражений опорно-двигательного аппарата в виде реактивных артритов // Инфекционные болезни. – 2009. – №4. – С.33-36.
3. Воскресенская Е.А., Ценева Г.Я., Козаренко А.А. и др. Генетические особенности *Y. pseudotuberculosis* и эпидемиологические черты групповых заболеваний псевдотуберкулезом в организованных коллективах // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2009. – №3. – С.31-34.
4. Демина Ю.В., Ценева Г.Я., Воскресенская Е.А. и др. Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза: Методические указания. – М., 2009.
5. Колотова Т.Ю., Балута И.М., Вороний А.Ю. и др. Механизмы и регуляция фазовых и антигенных вариаций бактерий // Annals of Mechnikov Institute (Украина). – 2009. – №3. – С.9-16.
6. Македонова Л.Д., Кудрякова Т.А., Качкина Г.В. и др. Бактериофаги *Yersinia pseudotuberculosis*: обнаружение в штаммах различных О-сероформ и их идентификация // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №8. – С.52-53.
7. Abby S.S., Néron B., Ménager H., et al. MacSyFinder: A Program to Mine Genomes for Molecular Systems with an Application to CRISPR-Cas Systems // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. №10. – P.110-125.
8. Abedon S.T., Kuhl S.J., Blasdel B.G., et al. Phage treatment of human infections // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1. №2. – P.66-85.
9. Babu M., Beloglazova N., Flick R., et al. A dual function of the CRISPR-Cas system in bacterial antiviral immunity and DNA repair // Molecular microbiology. – 2011. – Vol. 79. №2. – P.484-502.
10. Biswas A., Gagnon J.N., Brouns S.J.J., et al. CRISPRTarget: Bioinformatic prediction and analysis of crRNA targets // RNA Biology. – 2013. – Vol. 10. №5. – P.817-827.
11. Bolotin A., Quinquis B., Sorokin A., et al. Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extra chromosomal origin // Microbiology. – 2005. – №151. – P.2551-2561.
13. De Maayer P., Chan W.Y., Rezzonico F., et al. Complete Genome Sequence of Clinical Isolate *Pantoea ananatis* LMG 5342 // Journal of Bacteriology. – 2012. – Vol. 194. №6. – P.1615-1616.
13. Edgar R.C. PILER-CR: Fast and accurate identification of CRISPR repeats // BMC Bioinformatics. – 2007. – №8. – P.18.
14. Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F., et al. The Complete Genome Sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the Causative Agent of Far East Scarlet-Like Fever // PLoS Genetics. – 2007. – Vol. 3. №8. – P.142.
15. Gaj T., Gersbach C.A., Barbas C.F. ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering // Trends in biotechnology. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.397-405.
16. Gasiunas G., Sinkunas T., Siksnys V. Molecular mechanisms of CRISPR-mediated microbial immunity // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2014. – Vol. 71. №3. – P.449-465.
17. Grissa I., Vergnaud G., Pourcel C. CRISPR Finder: a web tool to identify clustered regularly interspaced short palindromic repeats // Nucleic Acids Research. – 2007. – Vol. 35. – P.52-57.
18. Johnson M., Zaretskaya I., Raytselis Y., et al. NCBI BLAST: a better web interface. NCBI BLAST: a better web interface // Nucleic Acids Res. – 2008. – Vol. 36. – P.5-9.
19. Kaneko T., Minamisawa K., Isawa T., et al. Complete Genomic Structure of the Cultivated Rice Endophyte *Azospirillum* sp. B510 // DNA Research: An International Journal for Rapid Publication of Reports on Genes and Genomes. – 2010. – Vol. 17. №1. – P.37-50.
20. Koskela K.A., Mattinen L., Kalin-Mänttari L., et al. Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR-based immunity in conjugation // Environ Microbiol. – 2015. – Vol. 17. №11. – P.4306-4321.
21. Makarova K.S., Grishin N.V., Shabalina S.A., et al. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action // Biology Direct. – 2006. – №1. – P.7.
22. Makarova K.S., Haft H.D., Barrangou R., et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems // Nature Reviews Microbiology. – 2011. – Vol. 9. №6. – P.467-477.
23. Overbeek R., Begley T., Butler R.M., et al. The Subsystems Approach to Genome Annotation and its Use in the Project to Annotate 1000 Genomes // Nucleic Acids Research. – 2005. – Vol. 33. №17. – P.5691-5702.
24. Pougach K., Semenova E., Bogdanova E., et al. Transcription, Processing, and Function of CRISPR Cassettes in *Escherichia coli* // Molecular microbiology. – 2010. – Vol. 77. №6. – P.1367-1379.
25. Rousseau C., Gonnet M., Le Romancer M., et al. CRISPI: a CRISPR interactive database // Bioinformatics. – 2009. – Vol. 25. №24. – P.3317-3318.
26. Sontheimer E.J., Marraffini L.A. MICROBIOLOGY: Slicer for DNA // Nature. – 2010. – Vol. 468. №7320. – P.45-46.
27. van der Oost J., Jore M.M., Westra E.R., et al. CRISPR-based adaptive and heritable immunity in prokaryotes // Trends Biochem Sci. – 2009. – Vol. 34. №8. – P.401-407.
1. Borisenko A.Y., Dzhioev Y.P., Paramonov A.I., et al. The use of bioinformatic software methods for search CRISPR / Cas systems in genomes of the strains of *Staphylococcus aureus* // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2015 – №2. – P.71-74. (in Russian)
2. Burgasova O.A., Voskresenskaya E.A., Tseneva G.Y., et al. Effect of pathogenicity factors on the development of *Y. pseudotuberculosis* lesions of the musculoskeletal system in the form of reactive arthritis // Infekcionnye Bolezni. – 2009. – №4. – P.33-36. (in Russian)
3. Voskresenskaya E.A., Tseneva G.Y., Kozarenko A.A., et al. Genetic features of *Y. pseudotuberculosis* and epidemiological features of the group pseudotuberculosis disease in organized groups // Epidemiologiya i infecionnye bolezni. – 2009. – №3. – P.31-34. (in Russian)
4. Demina Yu.V., Tseneva G.Y., Voskresenskaya E.A., et al. Prevention of infectious diseases. Intestinal infections. Surveillance and prevention of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis: Guidelines. – Moscow, 2009. (in Russian)
5. Kolotova T.Y., Baluta I.M., Voropai A.Y., et al. Mechanisms and regulation of phase and antigenic variation of bacteria // Annals of Mechnikov Institute (Ukraine). – 2009. – №3. – P.9-16. (in Russian)
6. Makedonova L.D., Kudryakova T.A., Kachkina G.V., et al. Bacteriophages *Yersinia pseudotuberculosis*: Detecting in various strains of O-serovars and their identification // Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. – 2013. – №8. – P.52-53. (in Russian)
7. Abby S.S., Néron B., Ménager H., et al. MacSyFinder: A Program to Mine Genomes for Molecular Systems with an Application to CRISPR-Cas Systems // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. №10. – P.110-125.
8. Abedon S.T., Kuhl S.J., Blasdel B.G., et al. Phage treatment of human infections // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1. №2. – P.66-85.
9. Babu M., Beloglazova N., Flick R., et al. A dual function of the CRISPR-Cas system in bacterial antiviral immunity and DNA repair // Molecular microbiology. – 2011. – Vol. 79. №2. – P.484-502.
10. Biswas A., Gagnon J.N., Brouns S.J.J., et al. CRISPRTarget: Bioinformatic prediction and analysis of crRNA targets // RNA Biology. – 2013. – Vol. 10. №5. – P.817-827.
11. Bolotin A., Quinquis B., Sorokin A., et al. Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extra chromosomal origin // Microbiology. – 2005. – №151. – P.2551-2561.
13. De Maayer P., Chan W.Y., Rezzonico F., et al. Complete Genome Sequence of Clinical Isolate *Pantoea ananatis* LMG 5342 // Journal of Bacteriology. – 2012. – Vol. 194. №6. – P.1615-1616.
13. Edgar R.C. PILER-CR: Fast and accurate identification of CRISPR repeats // BMC Bioinformatics. – 2007. – №8. – P.18.

14. Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F., et al. The Complete Genome Sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the Causative Agent of Far East Scarlet-Like Fever // PLoS Genetics. – 2007. – Vol. 3. №8. – P.142.
15. Gaj T., Gersbach C.A., Barbas C.F. ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering // Trends in biotechnology. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.397-405.
16. Gasiunas G., Sinkunas T., Siksnys V. Molecular mechanisms of CRISPR-mediated microbial immunity // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2014. – Vol. 71. №3. – P.449-465.
17. Grissa I., Vergnaud G., Pourcel C. CRISPR Finder: a web tool to identify clustered regularly interspaced short palindromic repeats // Nucleic Acids Research. – 2007. – Vol. 35. – P.52-57.
18. Johnson M., Zaretskaya I., Raytselis Y., et al. NCBI BLAST: a better web interface. NCBI BLAST: a better web interface // Nucleic Acids Res. – 2008. – Vol. 36. – P.5-9.
19. Kaneko T., Minamisawa K., Isawa T., et al. Complete Genomic Structure of the Cultivated Rice Endophyte *Azospirillum* sp. B510 // DNA Research: An International Journal for Rapid Publication of Reports on Genes and Genomes. – 2010. – Vol. 17. №1. – P.37-50.
20. Koskela K.A., Mattinen L., Kalin-Mänttari L., et al. Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR-based immunity in conjugation // Environ Microbiol. – 2015. – Vol. 17. №11. – P.4306-4321.
21. Makarova K.S., Grishin N.V., Shabalina S.A., et al. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action // Biology Direct. – 2006. – №1. – P.7.
22. Makarova K.S., Haft H.D., Barrangou R., et al. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems // Nature Reviews Microbiology. – 2011. – Vol. 9. №6. – P.467-477.
23. Overbeek R., Begley T., Butler R.M., et al. The Subsystems Approach to Genome Annotation and its Use in the Project to Annotate 1000 Genomes // Nucleic Acids Research. – 2005. – Vol. 33. №17. – P.5691-5702.
24. Pougach K., Semenova E., Bogdanova E., et al. Transcription, Processing, and Function of CRISPR Cassettes in *Escherichia coli* // Molecular microbiology. – 2010. – Vol. 77. №6. – P.1367-1379.
25. Rousseau C., Gonnet M., Le Romancer M., et al. CRISPI: a CRISPR interactive database // Bioinformatics. – 2009. – Vol. 25. №24. – P.3317-3318.
26. Sontheimer E.J., Marraffini L.A. MICROBIOLOGY: Slicer for DNA // Nature. – 2010. – Vol. 468. №7320. – P.45-46.
27. van der Oost J., Jore M.M., Westra E.R., et al. CRISPR-based adaptive and heritable immunity in prokaryotes // Trends Biochem Sci. – 2009. – Vol. 34. №8. – P.401-407.

Информация об авторах:

Перетолчина Надежда Павловна – аспирант; Джиоев Юрий Павлович – ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории, к.б.н.; Борисенко Андрей Юрьевич – аспирант; Парамонов Алексей Игоревич – младший научный сотрудник; Воскресенская Екатерина Александровна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Степаненко Лилия Александровна – старший научный сотрудник, к.м.н.; Зелинская Надежда Евгеньевна – студент; Колбасеева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник; Шмидт Надежда Васильевна – младший научный сотрудник; Злобин Владимир Игоревич – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой.

Information About the Authors:

Peretolchina Nadezhda – graduate student; Dzhioev Yuri – leading researcher, PhD; Borisenko Andrei – graduate student; Paramonov Alexei – junior researcher; Voskresenskaya Ekaterina – senior researcher, PhD; Stepanenko Lilya – senior researcher, PhD; Zelinskaya Nadezhda – student; Kolbaseeva Olga – senior researcher, PhD; Shmidt Nadezhda – junior researcher; Zlobin Vladimir – academician RAS, professor, MD.

© ИВАНОВА Л.А., УКРАИНСКАЯ Л.А. – 2015

УДК: 616.24-099:547.292

СТРЕССОРНОЕ ЛЕГКОЕ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Любовь Алексеевна Иванова, Людмила Анатольевна Украинская
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева)

Резюме. Проведено комплексное исследование структурных нарушений легких при остром иммобилизационном стрессе. Выявлены участки легких менее резистентные к альтерирующему действию стресса. Выяснены возможности коррекции стресс-индуцированных нарушений легких путем ограничения альтерирующих эффектов стресса при введении стресс-лимитирующих препаратов.

Ключевые слова: легкое, стресс, перекисное окисление липидов, коррекция, стресс-лимитирующие препараты, даларгин, а-токоферол, глицин, ГОМК, гамма-оксимасляная кислота.

STRESSORIC LUNG: MORPHOFUNCTIONAL CHANGES AND CORRECTION

L.A. Ivanova, L.A. Ukrainskaja
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. There has been conducted a comprehensive study of structural disorders of lung in acute immobilization stress. It was found that some sections of lungs are less resistant to the alterative effects of stress. The possibilities of correction of stress-induced lung disorders by limiting the alterative effects of stress by introducing stress-limiting drugs have been cleared.

Key words: lung, stress, correction, stress-limiting drugs.

Прошло много лет с тех пор, как Г. Селье описал состояние, которое назвал стрессом. Дальнейшее его изучение показало, что он является причиной развития многих соматических заболеваний [4,7,8,11] и вызывает неспецифические изменения во внутренних органах [2,6]. Причем при чрезмерном или длительном воздействии стрессора и недостаточности адаптационных механизмов возникают нарушения на уровне функций органов,

что может трансформироваться в ведущее звено патогенеза психических и соматических заболеваний [8,11].

Согласно данным литературы, стресс может являться патогенетическим звеном развития изменений структуры и функции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, психоневрологических расстройств, иммунодефицитных состояний организма и онкологической патологии [9,10,12].

Патология респираторной системы привлекает внимание исследователей в связи с высоким уровнем заболеваемости лёгких. Известно, что стресс значительно нарушает функции внешнего дыхания и инициирует развитие той или иной легочной патологии. В связи с этим изучение альтертирующего воздействия стресса на легкие и их коррекция является актуальной проблемой для морфологов, патофизиологов и клиницистов.

Цель настоящего исследования: выявить структурные нарушения легких при иммобилизационном стрессе и ограничении его медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 80 беспородных белых крысах-самцах, массой 140-160 г. Все животные были разделены на 8 групп. Группу 1 составили интактные крысы, 2-ю группу – стрессированные животные. Животных 3-ей, 4-ой, 5-ой и 6-ой групп подвергали стрессу и вводили им один из медиаторов и метаболитов стресс-лимитирующих систем: глицин, ГОМК, даларгин, а-токоферол. Стрессированным животным 7 и 8 групп вводили комплекс перечисленных веществ. Схема и дозы введения каждого препарата были выбраны с учетом их максимального стресс-лимитирующего эффекта. Стресс моделировали 6-ти часовой иммобилизацией ненаркотизированных крыс в горизонтальном положении на спине.

При выполнении исследования строго соблюдались принципы этики и гуманного отношения к лабораторным животным.

Объект исследования – паренхима легких. Анатомические особенности легких крыс заключаются в следующем: левое легкое крупное, не подразделяется на доли; правое легкое делится на 4 доли: верхушечная, сердечная, диафрагмальная и добавочная.

При проведении исследования определяли концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): гидроперекиси липидов (ГПЛ) по методам В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной (1983), концентрацию малонового диальдегида (МДА) по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили. Для определения количества сурфактанта использовали метод Pattle (Г.И. Дудникова, 1972).

Для морфологических исследований ткань фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Коллагеновые волокна выявляли пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Эластические волокна окрашивали орсеином (метод Тенцера-Унна), ретикулярные волокна импрегнировали нитратом серебра (метод Бильшовского в модификации Юриной). Для определения количества макрофагов использовали активность кислой фосфатазы по методу Гомори. Для выявления отложений фибрина применяли метод Маллори в модификации Слинченко (Г.А. Меркулов, 1969). Соотношение структурных элементов и концентрацию всех продуктов гистохимических реакций оценивали количественно с помощью окулярной сетки (Г.Г. Автандилов, 1990).

Статистическая обработка выполнялась в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Распределение было проверено на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные обработаны статистически с помощью критерия Стьюдента и корреляционного анализа (Э. Ллойд, У. Ледерман, 1989). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследования легких в динамике иммобилизационного стресса показало, что к концу стадии тревоги стресс-реакции во всех зонах и долях легких снижается количество сурфактанта в 2,3-2,9 раза ($p < 0,05$) и в

1,2 раза уменьшается объемная доля альвеол ($p < 0,05$). Объемная доля межальвеолярных перегородок увеличивается в среднем в 1,2-1,4 раза ($p < 0,05$) на фоне снижения в 1,5-1,9 раза ($p < 0,05$) их прочности, что обусловлено уменьшением в 2,3-3,2 раза ($p < 0,05$) объемной доли коллагеновых волокон, в 1,3-1,4 раза ($p < 0,05$) объемной доли эластических волокон, в 1,6-1,8 раза ($p < 0,05$) объемной доли ретикулярных волокон. Уменьшение содержания соединительнотканых волокон в различных участках и долях легких может быть обусловлено разной степенью развития отека при стрессе, а также с прямым разрушением волокон протеазами нейтрофилов и макрофагов.

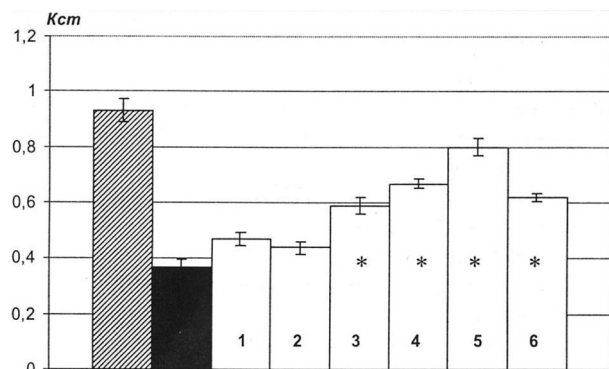
Во всех зонах и долях легких при стрессе развивается отек, степень которого оценивали по количеству экссудата, отложениям фибрина и по изменению состояния микроциркуляторного русла. Установлено, что количество экссудата в стадию тревоги стресс-реакции возрастает в 2,4 раза ($p < 0,05$), а количество отложений фибрина в нем увеличивается в 2,5 раза ($p < 0,05$).

На фоне развития отека состояние микроциркуляторного русла изменяется неоднозначно. Объемная доля микрососудов уменьшается в 1,2-1,6 раза ($p < 0,05$) на фоне увеличения в 1,2 раза ($p < 0,05$) их среднего диаметра. На микропрепаратах в межальвеолярных перегородках легких видны микроочаги кровоизлияний.

Объемная доля клеток увеличивается в среднем, в 1,4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о лейкоцитарной инфильтрации паренхимы легких. Концентрация эозинофилов повышается в 3, 6 раза ($p < 0,05$), макрофагов – в 2,7 раза ($p < 0,05$), лимфоцитов – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Эти данные позволяют говорить о стресс-индуцированном разрушении микрососудов, разволокнении стромы межальвеолярных перегородок и частичном разрушении соединительнотканых волокон протеазами нейтрофилов и макрофагов.

Представленные данные позволяют сделать заключение о более выраженных нарушениях структуры респираторных отделов в зонах легких, имеющих наибольшую площадь газообмена (диафрагмальная, добавочная доли правого легкого и верхушка левого легкого). Более интенсивная нейтрофильная инфильтрация развивается в межальвеолярных перегородках прикорневых зон (корень, середина левого легкого и добавочная доля правого легкого).

В стадию резистентности количество сурфактанта частично восстанавливается, отек снижается вдвое, прочность межальвеолярных перегородок увеличивается в 1,3 раза ($p < 0,05$) за счет коллагенотенеза, но не достигает нормы. Клеточная инфильтрация становится мононуклеарной.



Обозначения: штрихованная диаграмма – интактные животные; черная диаграмма – стрессированные животные; белые диаграммы: животные, получавшие: 1 – глицин, 2 – ГОМК, 3 – даларгин, 4 – а-токоферол, 5 – превентивное введение комплекса веществ, 6 – пролонгированное введение комплекса веществ.

Рис. 1. Количество сурфактанта в альвеолах стрессированных животных и при введении стресс-лимитирующих веществ через 39 часов после иммобилизации.

Выявлено, что медиаторы и метаболиты стресс-лимитирующих систем: глицин, ГОМК, даларгин и а-токоферол оказывают пульмопротекторное действие при иммобилизационном стрессе. Также установлено, что все стресс-лимитирующие вещества предупреждают разрушение сурфактанта в легких, при этом, наибольшим эффектом обладает даларгин, а-токоферол и комплекс стресс-лимитирующих веществ (рис. 1). По нашим данным, это связано с антиоксидантным действием всех стресс-лимитирующих веществ. Даларгин блокирует образование продуктов ПОЛ на всех этапах, а-токоферол инактивирует гидроперекиси, глицин уменьшает образование ГПЛ, а ГОМК стимулирует превращение ГПЛ в МДА.

Все стресс-лимитирующие вещества уменьшают развитие отека, но наиболее эффективно превентивное введение комплекса стресс-лимитирующих веществ. При этом все стресс-лимитирующие вещества уменьшают объемную долю межальвеолярных перегородок легких, а введение даларгина нормализует этот показатель. Прочность межальвеолярных перегородок при введении стресс-лимитирующих веществ в той или иной степени сохраняется, при этом, наиболее эффективен комплекс стресс-лимитирующих веществ (рис. 2).

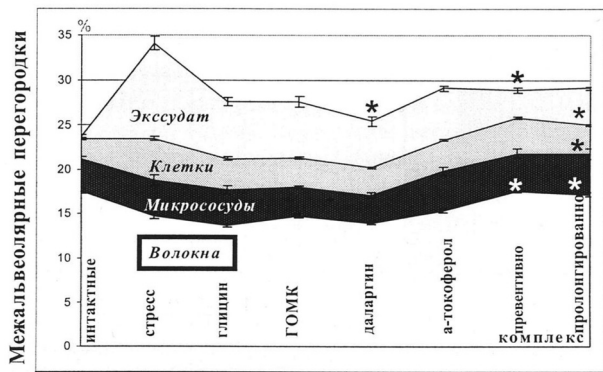


Рис. 2. Структура межальвеолярных перегородок легких стрессированных животных и при введении стресс-лимитирующих веществ через 39 часов после иммобилизации.

В лейкоцитарном инфильтрате под действием

стресс-лимитирующих веществ изменяется клеточный состав. Все препараты уменьшают нейтрофильную и эозинофильную инфильтрацию, при этом, в отношении нейтрофилов наиболее эффективен ГОМК и глицин, в отношении эозинофилов – ГОМК и даларгин. Превентивное введение комплекса сильнее подавляет нейтрофильную инфильтрацию, а введение комплекса веществ в период развития стресс-реакции – эозинофильную инфильтрацию.

Макрофагальную инфильтрацию снижают глицин и ГОМК, а введение комплекса веществ в период развития стресс-реакции нормализует этот показатель. Даларгин, а-токоферол и превентивное введение комплекса увеличивают макрофагальную инфильтрацию, причем наибольшим эффектом обладает даларгин.

Концентрация лимфоцитов в паренхиме легких остается такой же, как у стрессированных животных, не получавших стресс-лимитирующих веществ.

Объемная доля сосудов микроциркуляторного русла нормализуется в условиях пролонгированной комплексной терапии (рис. 2).

Восстановление структуры легких в стадию резистентности стресс-реакции при введении стресс-лимитирующих веществ происходит быстрее и более полно.

Подводя итог проведенному исследованию, можно утверждать, что ограничение альтерирующих эффектов стресса путем введения комплекса стресс-лимитирующих веществ оказывает наибольшее пульмопротекторное действие, интенсивнее снижая отек и сохраняя в пределах нормы количество сурфактанта, прочность межальвеолярных перегородок и площадь газообмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и других 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:

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 383 с.
2. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи современной биологии. – 1991. – Т. 111. №6. – С.923-931.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Определение диеновых конъюгатов в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С.33-36.
4. Макарова О.А. Гемопоз и клеточный состав периферической крови при стрессе и его ограничении: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2003. – 24 с.
5. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 422 с.
6. Шерстобоев Е.Ю., Минакова М.Ю. Предшественники гемопоза: механизмы регуляции при действии хронического стресса // Биюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – №5. – С.616-620.
7. Щербатых А.В., Кулинский В.И., Большешапов А.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при язвенной болезни желудка, ДПК и постгастроре-

1. зекционных синдромах // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 52. №3. – С.9-13.
8. Bartolomucci A., Wookey P.J., et al. Social factors and individual vulnerability to chronic stress exposure // Neuroscience biobehavior review. – 2005. – Vol. 29. №1. – P.67-81.
9. Bernatova I., Cszizmadinova Z. Effect of chronic social stress on nitric oxide synthesis and vascular function in rats with family history of hypertension // Life sciences. – 2006. – Vol. 78. №15. – P.726-732.
10. Bradesi S., Schwetz I., Ennes H.S. Repeated exposure to water avoidance stress in rats: a new model for sustained visceral hyperalgesia // American Journal of physiology, gastrointestinal and liver physiology. – 2005. – Vol. 289. №1. – P.42-53.
11. Giraldi T., Perissin L., Zorzet S. Metastasis and neuroendocrine system in stressed mice // International Journal of Neuroscience. – 1994. – Vol. 74. №1-4. – P.265-278.
12. Yamamoto K. Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor -1 by restraint stress: a possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2005. – №7. – P.1495-1502.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry. – Moscow: Meditsina, 1990. – 383 p. (in Russian)
2. Baraboi V.A. Mechanisms of stress and lipid peroxidation // Uspekhi sovremennoj biologii. – 1991. – Vol. 111. №6. – P.923-931. (in Russian)
3. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Determination of diene

conjugates in blood serum // *Laboratornoe delo*. – 1983. – №3. – P.33-36. (in Russian)

4. *Makarova O.A.* Hematopoiesis and cellular composition of peripheral blood under stress and its limitations: Thesis PhD. – Irkutsk, 2003. – 24 p. (in Russian)

5. *Merkulov G.A.* Course pathological tehniki. – Leningrad: Medicine, 1969. – 422 p. (in Russian)

6. *Sherstoboev E.J., Minakova M.J.* Predecessors of hematopoiesis: mechanisms of regulation under the influence of chronic stress // *Bulleten eksperimentalnoj Biologii i Meditsiny*. – 2005. – №5. – P.616-620. (in Russian)

7. *Shcherbatyh A.V., Kulinskiy V.I., Bolsheshapov A.A.* Lipid peroxidation and antioxidant system in gastric ulcer, duodenal ulcer and postgastrorezektsionnyh syndromes // *Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2005. – Vol. 52. №3. – P.9-13. (in Russian)

8. *Bartolomucci A., Wookey P.J., et al.* Social factors and

individual vulnerability to chronic stress exposure // *Neuroscience biobehavior review*. – 2005. – Vol. 29. №1. – P.67-81.

9. *Bernatova I., Csizmadinova Z.* Effect of chronic social stress on nitric oxide synthesis and vascular function in rats with family history of hypertension // *Life sciences*. – 2006. – Vol. 78. №15. – P.726-732.

10. *Bradesi S., Schwetz I., Ennes H.S.* Repeated exposure to water avoidance stress in rats: a new model for sustained visceral hyperalgesia // *American Journal of physiology, gastrointestinal and liver physiology*. – 2005. – Vol. 289. №1. – P.42-53.

11. *Gibaldi T., Perissin L., Zorzet S.* Metastasis and neuroendocrine system in stressed mice // *International Journal of Neuroscience*. – 1994. – Vol. 74. №1-4. – P.265-278.

12. *Yamamoto K.* Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor -1 by restraint stress: a possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2005. – №7. – P.1495-1502.

Информация об авторах:

Иванова Любовь Алексеевна – доцент, к.б.н.; Украинская Людмила Анатольевна – доцент, к.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: lyuda.ukrainskaya@yandex.ru.

Information About the Authors:

Ivanova Ljubov A. – Associate Professor, PhD, BD; Ukrainskaja Lyudmila A. – Associate Professor, PhD, BD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania, 1, ISMU, E-mail: lyuda.ukrainskaya@yandex.ru.

© АРТАМОНОВА З.А., СЕМИНСКИЙ И.Ж., НАМОКОНОВ Е.В. – 2015
УДК: 616-001-06:612.32/.33::612.014.423

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ОККЛЮЗИИ КРАНИАЛЬНОЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ-6, -8 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зоя Александровна Артамонова¹, Игорь Жанович Семинский², Евгений Владимирович Намоконов¹

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Намоконов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, зав. – д.м.н., проф. И.Ж. Семинский)

Резюме. На модели острой окклюзии краниальной брыжеечной артерии изучена динамика ИЛ-6, ИЛ-8, показателей клеточного иммунитета в корреляции с изменениями структуры стенки тонкой кишки. Эксперимент проведен на 30 самцах белых беспородных крыс массой 0,2-0,22 кг. Выявлено, что острая окклюзия краниальной брыжеечной артерии сопровождается выраженными изменениями в иммунной системе, что проявляется снижением числа лимфоцитов и изменением в структуре их субпопуляций наряду со стремительным ростом количества провоспалительных цитокинов в плазме крови.

Ключевые слова: эксперимент, окклюзия брыжеечной артерии, провоспалительные цитокины, клеточный иммунитет, краниальная брыжеечная артерия, интерлейкин-6, интерлейкин-8, *a. mesenterica cranialis*.

EFFECT OF ACUTE OCCLUSION OF THE CRANIAL MESENTERIC ARTERY ON THE DYNAMICS OF INDICATORS OF CELLULAR IMMUNITY AND INTERLEUKINS 6, 8 IN THE EXPERIMENT

Z.A. Artamonova¹, I.Zh. Seminsky², E.V. Namokonov¹

(¹Chita State Medical Academy; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. On the model of acute occlusion of the cranial mesenteric artery the dynamics of IL-6, IL-8, indicators of cellular immunity in correlation with the morphological structure of the wall of the small intestine has been studied. The experiment was performed on 30 white outbred male rats weighing 0,2-0,22 kg. Revealed that acute occlusion of the cranial mesenteric artery is accompanied by pronounced changes in the immune system, which lead to reduced number of lymphocytes and changes in the structure of their subpopulations, along with the rapid growth in the number of Pro-inflammatory cytokines in plasma.

Key words: experiment, occlusion of the superior mesenteric artery, cytokine, cellular immunity, interleukin-6, 8, interleukin-8, cranial mesenteric artery.

Острая окклюзионная мезентериальная ишемия в настоящее время занимает одно из лидирующих мест по показателю летальности среди острых хирургических заболеваний [1,4,5,6]. Данной теме посвящено огромное количество работ, однако большинство из них уделяет внимание трудностям диагностики и разработке оптимальных алгоритмов оказания помощи пациентам с указанной патологией [1,2,4,5,7,8]. Тогда как патогенез заболевания остается недостаточно изученным.

Уточнение патогенеза острой окклюзионной мезентериальной ишемии будет способствовать улучшению качества диагностики и совершенствованию патогенетической терапии, что улучшит результаты оказания помощи пациентам с данной патологией.

Целью нашего исследования явилось выявление корреляций между содержанием провоспалительных цитокинов, показателей клеточного иммунитета и изменениями структуры стенки кишки на модели

острой окклюзии краниальной брыжеечной артерии (а. *mesenterica cranialis*).

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью нами был проведен эксперимент на 30 самцах белых беспородных крыс массой 0,2-0,22 кг, которым под общим обезболиванием выполнялась лапаротомия, забор крови и перевязка краниальной брыжеечной артерии у основания корня брыжейки.

Животные, в зависимости от времени ишемии, были разделены на 3 группы. Кровь забиралась до перевязки артерии, затем через 3, 6 и 8 часов соответственно в первой, второй и третьей группе. Перед выводом животных из эксперимента проводилась биопсия тонкой кишки. Определение уровня провоспалительных цитокинов [3] – ИЛ-6 в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Cusabio Biotech Co., Ltd» (Китай), уровня ИЛ-8 в плазме крови – иммуноферментным методом с помощью набора «Ray Biotech, Inc.» (Германия).

Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляли стандартным методом прямого иммунофлюоресцентного окрашивания с использованием лизирующего/фиксирующего раствора VersaLyse/IOTest 3 Fixative solution (Beckman Coulter) и панели моноклональных антител IOTest Anti-Rat (Beckman Coulter). Цитофлуорометрию осуществляли на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC-500» (Beckman Coulter, USA). Данные анализировали с помощью программы CXP Cytometer (Beckman Coulter).

Эксперименты на животных были проведены с учетом положений, регламентируемых приложением №8 («Правила гуманного обращения с лабораторными животными»), «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также приказом № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР. Морфологический материал подвергался стандартной проводке и заливке в парафин, полученные препараты окрашивали гематоксилин-эозином. Фотофиксацию и морфометрию проводили на микроскопе OLYMPUS CX 31, с применением программного обеспечения МЕКОС.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica-6 for Windows» (StatSoft, USA, 1999) и критерия Уилкисона с определением статистической значимости различий. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что через три часа после окклюзии брыжеечной артерии у всех животных в общем кровотоке отмечалось снижение абсолютного числа лимфоцитов на 40,65% по отношению к исходным показателям ($p < 0,005$), через 6 час. на 49,52% ($p < 0,005$) (табл. 1). При этом отмечалась тенденция к нарастанию иммунорегуляторного индекса – через три часа ИРИ составлял 2,16 у.е., а через 6 ч после пережатия артерии – 2,37 у.е. ($p < 0,005$).

В этот же временной промежуток отмечается стремительный рост концентрации провоспалительных цитокинов (табл. 2). Так 3-й час ишемии характеризовался увеличением концентрации ИЛ-6 в 10 раз, с 0,3 пг/мл до 3,43 пг/мл ($p < 0,005$). На 6-й час окклюзии концентрация его возрастает уже в 17 раз ($p \leq 0,02$) относительно исхо-

дных показателей. Количество ИЛ-8 также характеризуется статистически значимым ($p \leq 0,05$) увеличением до 0,492 (0,246; 1,968) пг/мл, а через 6 ч концентрация ИЛ-8

Таблица 1

Динамика общего числа лимфоцитов, CD4, CD8 клеток в зависимости от времени окклюзии брыжеечного русла (медиана; 0,25;0,75)

Показатели	До перевязки (n=30)	После перевязки, час		
		3 ч – группа 1 (n10)	6 ч – группа 2 (n=10)	8 ч – группа 3 (n=10)
Лимфоциты, %	63,95 46,93 65,41	46,11 36,52 51,37 $p_1 \leq 0,032$	36,67 27,64 45,00 $p_2 \leq 0,046$ $p_4 \leq 0,032$	29,87 25,57 32,84 $p_3 \leq 0,046$ $p_5 \leq 0,020$
Лимфоциты, кл./мкл	8998 6569 11374	5340 4694 8360 $p_1 \leq 0,046$	4542 3790,3 6718,5 $p_2 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,032$	3113,5 2288,5 4051,3 $p_3 \leq 0,046$ $p_5 \leq 0,020$
CD4, %	54,69 53,82 75,24	67,33 59,66 70,83 $p_1 \leq 0,05$	69,15 60,04 80,65 $p_2 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	78,75 78,03 79,48 $p_3 \leq 0,032$ $p_5 \leq 0,032$
CD4, кл./мкл	2594 2068 2748	3916 2493 4992,5 $p_1 \leq 0,05$	4037 1742 6158,8 $p_2 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,046$	1598 746,3 2593 $p_3 \leq 0,046$ $p_5 \leq 0,032$
CD8, %	43,26 73,45 44,02	31,25 27,77 38,77 $p_1 \leq 0,05$	29,31 26,57 31,75 $p_2 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,046$	20,02 19,60 20,34 $p_3 \leq 0,032$ $p_5 \leq 0,032$
CD8, кл./мкл	2122 645 2174	2816 1583 3150,5 $p_1 \leq 0,05$	1565 554,3 2598 $p_2 \leq 0,046$ $p_4 \leq 0,05$	412,5 180,5 680,8 $p_3 \leq 0,020$ $p_5 \leq 0,020$
CD4/CD8, у.е.	1,264 1,222 3,208	2,16 1,64 2,61 $p_1 \leq 0,05$	2,37 2,15 2,87 $p_2 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,046$	3,935 3,835 4,06 $p_3 \leq 0,032$ $p_5 \leq 0,020$

Примечания: p_1 – уровень значимости между группой с лапаротомией и группой 1, p_2 – уровень значимости между 1 и 2 группами, p_3 – уровень значимости между 2 и 3 группами, p_4 – уровень значимости между группой с лапаротомией и 2 группой, p_5 – уровень значимости между группой с лапаротомией и 3 группой.

возрастает относительно исходных показателей вдвое ($p \leq 0,05$).

3-й час ишемии гистологически характеризовался сохранением рельефа слизистой оболочки тонкого кишечника. Собственная пластинка слизистой оболочки

Таблица 2

Динамика концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 плазмы крыс в зависимости от времени окклюзии брыжеечного русла (медиана; 0,25;0,75)

Показатель	До перевязки (n=30)	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)	Группа 3 (n=10)
ИЛ-6, пг/мл	0,34 0,17 0,395	3,43 2,888 4,451 $p_1 \leq 0,036$	5,90 4,839 6,2175 $p_2 \leq 0,036$ $p_4 \leq 0,020$	5,626 5,0805 6,01 $p_3 \leq 0,062$ $p_5 \leq 0,020$
ИЛ-8, пг/мл	0,12 0,06 1,044	0,492 0,246 1,968 $p_1 \leq 0,05$	0,246 0 0,984 $p_2 \leq 0,062$ $p_4 \leq 0,05$	1,476 0,369 2,58 $p_3 \leq 0,046$ $p_5 \leq 0,046$

Примечания: p_1 – уровень значимости между данными до перевязки и группой 1, p_2 – уровень значимости между группами 1 и 2, p_3 – уровень значимости между 2 и 3 группами, p_4 – уровень значимости между данными до перевязки и 2 группой, p_5 – уровень значимости между данными до перевязки и 3 группой.

и подслизистая основа утолщены и разрыхлены, за счет отека. Кровенаполнение сосудов неравномерное: артерии находятся в спавшемся состоянии, вены и капил-

ляры слабого и умеренного наполнения, имеются локальные диапедезные кровоизлияния. На апикальной поверхности энтероцитов определяется хорошо выраженная щеточная каемка, гликокаликс сохранен, что свидетельствует об ишемической стадии заболевания.

Через 6 часов после прекращения кровотока на микропрепаратах обращает на себя внимание резкое расстройство кровообращения в виде отека, венозного полнокровия, распространенных диапедезных кровоизлияний, стазов и тромбов в венах. В эпителии, выстилающем ворсинки, встречаются единичные дистрофически измененные клетки, имеющие вид крупных вакуолей, контуры ядер в таких клетках не определяются. Щеточная каемка на апикальной поверхности энтероцитов частично сохранена, в большей части энтероцитов не определяется. В единичных полях зрения на верхушке ворсинок отмечается сдувание энтероцитов в просвет кишки, с обнажением соединительнотканной основы ворсинок.

Наибольшее снижение количества абсолютного числа лимфоцитов отмечалось через 8 часов после пережатия краниальной брыжеечной артерии и составляло 65,4% от исходных показателей ($p < 0,005$) (табл. 1). При этом абсолютное число CD4-клеток уменьшилось на 38,4%, CD8-клеток на 80,56% относительно исходных показателей. Следует отметить, что в этот временной промежуток отношение CD4/CD8 увеличилось более чем в три раза относительно исходных данных и составило 3,94 у.е. В эти же сроки отмечалось максимальное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме. Так, содержание ИЛ-6 статистически значимо увеличилось до 5,63 пг/мл ($p \leq 0,02$), а ИЛ-8 до 1,476(0,37; 2,58) пг/мл ($p < 0,046$) относительно исходных показателей.

В эти же сроки гистологически отмечалось укорочение и утолщение кишечных ворсинок за счет выраженного отека. Очаги кровоизлияний увеличиваются, отек распространяется на мышечную оболочку. Встречаются очаговые кровоизлияния в брыжейку кишечника. Практически все энтероциты были изменены по типу баллонной дистрофии, что можно расценивать как фокальную форму колликационного некроза. Наблюдается десквамация целых пластов эпителиальных клеток в области верхушек и на боковых поверхностях кишечных ворсинок, что указывает на развитие некротической стадии.

Таким образом, острая окклюзия краниальной брыжеечной артерии сопровождается выраженными изменениями в иммунной системе, что проявляется снижением числа лимфоцитов и изменением в структуре их субпопуляций наряду со стремительным ростом количества провоспалительных цитокинов в плазме крови. Выявленные изменения могут служить в качестве лабораторных маркеров, характеризующих течение и стадию острой мезентериальной ишемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и других 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:** 18.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Т.В., Мовчан К.Н., Безносков А.И. и др. Пути оптимизации больных с мезентериальным тромбозом в муниципальных учреждениях здравоохранения малых городов и сельской местности // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169. №2. – С.92-95.
2. Семинский И.Ж. Закономерности развития разных форм воспаления // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2003. – №2(14). – С.54-58.
3. Тимербулатов В.М., Фаизов Р.Р., Тимербулатов Ш.В. и др. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 58-63.
4. Хрипун А. И., Шурыгин С.Н., Прямыков А.Д. и др. Микроциркуляция кишечника в норме и при остром нарушении мезентериального кровообращения // Ангиология и

сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16. №3. – С.34-36.

5. Хрипун А.И., Шурыгин С.Н., Прямыков А.Д. и др. Современный подход к диагностике и лечению острого нарушения мезентериального кровообращения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №6. – С.36-42.

6. Akpinar E. Spontaneous recanalization of superior mesenteric artery occlusion following angioplasty and stenting of inferior mesenteric artery // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2006. – Vol. 29. №1. – P.137-139.

7. Anadol A.Z. Ersoy E., Taneri F. Laparoscopic «second-look» in the management of mesenteric ischemia // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2004. – Vol. 14. №4. – P.191-193.

8. Zuccon W., Creperio G., Paternolli R. Early diagnosis in acute mesenteric ischemia. Case series and clinical review // Ann Ital Chir. – 2010. – Vol. 81. №3. – P.83-192.

REFERENCES

1. Alekseev T.V., Movchan K.N., Beznosov A.I., et al. Ways for optimization of treatment of patients with mesenteric thrombosis in municipal medical institutions of small towns and rural area // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. – 2010. – Vol. 169. №2. – P.92-95. (in Russian)
2. Seminsky I.Zh. Laws of development of different forms of inflammation // Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tehnicheskogo universiteta. – 2003. – №2. – P.54-58. (in Russian)
3. Timerbulatov V.M., Faizov R.R., Timerbulatov Sh.V., et al. Diagnostics and treatment of the ischemic and reperfusion disorders by the intraabdominal ischemic syndrome // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. – 2012. – №7. – P.58-63. (in Russian)
4. Khripun A.I., Shurygin S.N., Pryamikov A.D., et al. Intestinal microcirculation in health and in acute impairment of mesenteric blood flow // Angiologija i sosudistaja hirurgija. –

2010. – Vol. 16. №3. – P.34-36. (in Russian)

5. Khripun A.I., Salikov A.V., Priamikov A.D., et al. Modern approach to diagnosis and treatment of acute mesenteric ischemia // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. – 2014. – №6. – P.36-42. (in Russian)

6. Akpinar E. Spontaneous recanalization of superior mesenteric artery occlusion following angioplasty and stenting of inferior mesenteric artery // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2006. – Vol. 29. №1. – P.137-139.

7. Anadol A.Z. Ersoy E., Taneri F. Laparoscopic «second-look» in the management of mesenteric ischemia // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2004. – Vol. 14. №4. – P.191-193.

8. Zuccon W., Creperio G., Paternolli R. Early diagnosis in acute mesenteric ischemia. Case series and clinical review // Ann Ital Chir. – 2010. – Vol. 81. №3. – P.83-192.

Информация об авторах:

Артамонова Зоя Александровна – ассистент кафедры общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, e-mail: zoyaartamonova@mail.ru; Намоконов Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Information About the Authors:

Artamonov Zoya A. – assistant of the department of general and specialized surgery with a course of topographical anatomy and operative surgery, e-mail: zoyaartamonova@mail.ru; Namokonov Evgeny V. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the department of general and specialized surgery with a course of topographical anatomy and operative surgery; Seminsky Igor Z. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of Department of Pathology with a Course of Clinical Immunology and Allergology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnoye Vosstania str., 1.

© БАРАХОВСКАЯ Т.В., ЩЕРБАКОВА А.В., ЛЕБЕДЕВА Д.В., БЕЛЬЧАКОВА Н.В. – 2015
УДК 616.379-008.64-036-08-036

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

*Татьяна Васильевна Бараховская¹, Александра Витальевна Щербакова²,
Дарья Владимировна Лебедева¹, Наталья Владимировна Бельчакова¹*

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – доц., к.м.н. В.Г. Пустозеров)

Резюме. Проведена оценка эффективности лечения 53 больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе, включая показатели углеводного и липидного обмена в динамике. Установлено, что только 45,3% больных СД имеют целевые значения гликированного гемоглобина, нарушения липидограммы выявлены у 90,6% больных. Целевых значений липидов, фоне приема липиднормализующих препаратов (статины), достигли 60%, причем в группе atorvastatina 77,8% и соответственно, simvastatina 22,2% больных. Необходимо отметить назначение врачами низких доз статинов и отсутствие титрования доз липиднормализующих препаратов.

Ключевые слова: липидный обмен, статины, компенсация, целевые показатели, углеводный обмен, сахарный диабет 2 тип.

ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES OF OUTPATIENT

T.V. Barakhovskaya¹, A.V. Shcherbakova², D.V. Lebedeva¹, N.V. Belchakova¹

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

Summary. The efficacy of treatment 53 patients with type 2 diabetes at the outpatient stage, including carbohydrate and lipid metabolism in the dynamics. It is found that only 45,3% of patients with diabetes have target values of glycated hemoglobin disorders lipidogram revealed 90,6% of patients. Target lipid values lipidnormalizuyuschih intake of drugs (statins), reached 60%, and in the atorvastatin group and 77,8%, respectively, 22,2% of patients treated with simvastatin. It should be noted the appointment of doctors and low-dose statin dose titration lack lipidnormalizuyuschih drugs.

Key words: lipid metabolism, statins, compensation targets, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus type 2.

С каждым годом количество больных сахарным диабетом (СД) стремительно растет. В 2014 году в мире зафиксировано около 387 млн. человек, страдающих СД. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2035 году СД будет страдать 592 млн. человек [1,3,4]. Наиболее распространен СД 2 типа, который чаще всего возникает у людей с избыточной массой тела и низкой физической активностью. Кроме этого нарушения липидного обмена диагностируют у 50-97% больных СД [2]. Дислипидемия является корригируемым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза. Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем липидов и повышением риска смерти у больных СД 2 типа в связи с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Особенностью липидного спектра при СД 2-го типа является «липидная триада», которая включает увеличение концентрации триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [6]. В исследовании UKPDS уровень холестерина ЛПНП оказался самым сильным предиктором кардиоваскулярного риска [6]. Из этого следует, что снижение уровня ЛПНП у лиц с СД 2 типа является основой первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

В июне 2008 г. Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) и Американское общество кардиологов (American College of Cardiology, ACC) опубликовали консенсусное соглашение по ведению дислипидемий у больных высокого кардиометаболического риска [7,9]. Данным консен-

сумом были приняты новые целевые уровни основных липопротеинов для больных высокого риска, что отражает тенденцию последних лет к ужесточению подходов к оценке риска и усилению агрессивности липиднормализующей терапии [10].

Основной чертой современной диабетологии является персонализированный подход к больному. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста больного, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [1].

В соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД коррекцию дислипидемии при СД 2 типа следует начинать вне зависимости от достижения компенсации углеводного обмена [1]. Статины – это препараты первой линии для снижения уровня ЛПНП. Если при лечении адекватными дозами статинов целевые показатели липидов не достигнуты, может назначаться комбинированная терапия с добавлением фибратов, эзетимиба, никотиновой кислоты или секвестрантов желчных кислот.

Цель исследования: провести оценку компенсации СД и нарушений липидного спектра; проанализировать выбор липиднормализующего препарата и его дозы для контроля липидного обмена.

Материалы и методы

Материалом исследования явились 53 амбулаторные карты больных Медико-санитарной части ОАО «Международный Аэропорт «Иркутск». В исследова-

ние включены больные в возрасте от 49 до 88 лет, из них мужчин 20 и 33 женщин. У всех больных основным диагнозом был СД 2 типа. У 29 (54,7%) больных СД сочетался с ИБС.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилкой и /или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и /или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и /или риска тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

Примечание: ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Проводилась оценка компенсации СД по гликированному гемоглобину и глюкозы крови (табл. 1). Анализировались нарушения липидного спектра по результатам липидограммы (целевые показатели представлены в табл. 2). Выбор и доза липиднормализующего препарата оценивались в динамике по тем же показателям через год наблюдения.

Показатели контроля липидного обмена

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	< 4,5	
Холестерин ЛНП	< 2,6** (< 1,7 у лиц с ИБС и/или ХБП 3а и более)	
Холестерин ЛВП	> 1,0	> 1,2
Триглицериды	< 1,7	

Примечания: * Перевод из ммоль/л в мг/дл: общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛВП: ммоль/л × 38,6 = мг/дл, триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл; ** < 1,8 – для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты и обсуждение

При анализе 53 амбулаторных карт больных с СД 2 типа выявлено, что только 24 (45,3%) больных находились в состоянии компенсации, из них – 16 (30,2%) женщины и 8 (15,1%) мужчины. Инсулинзависимых больных было 5 (9,4%), из которых в стадии компенсации находились 2.

Только у 5 (9,4%) от общего количества больных были целевые значения липидограммы, а большее количество больных имели нарушения липидного обмена: повышение ОХ 34 (64,2%), ЛПНП (75,5%) и уровня ТГ (58,5%). Изменения показателей липидограммы представлены в таблице 3.

Согласно Российским рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» V пересмотра у больных СД при сочетании с ИБС необходимо назначать статины независимо от исходного уровня ХЛНП. Поэтому всем больным СД и ИБС должны быть назначены статины.

Как показал анализ амбулаторных карт, для коррекции нарушений липидного обмена проводилось лечение статинами первого поколения – симвастатин в дозе 20 мг – 8 (15,1%) больных, третьего поколения – аторвастатин в дозе 20 мг – 22 (41,5%). Не принимали статины 23 (43,4%) больных.

Повторно анализ показателей липидограммы проведен через год. В группе больных, где применялись статины, у 18 (60%) больных были

Таблица 3

Изменения показателей липидограммы в группе больных СД 2т (n=53)

Показатели	ОХ	ТГ	ЛПНП	ЛПВП
Количество больных с изменениями	34	31	39	11
% изменений	64,2	58,5	73,6	20,8

достигнуты целевые значения ЛПНП из них: на симвастатине – у 4 (22,2%), аторвастатине – у 14 (77,8%).

Таким образом, только 45,3% больных СД имеют целевые значения гликированного гемоглобина, нарушения липидограммы выявлены у 90,6% больных. Целевых значений липидов, на фоне приема липиднормализующих препаратов (статины), достигли 60%, причем в группе аторвастатина 77,8% и соответственно, симвастатина 22,2% больных. Необходимо отметить назначение врачами низких доз статинов и отсутствие титрования доз липиднормализующих препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 08.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва, 2013. – С.120.
2. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю., Семенов В.А., Назлуханян С.О. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты их коррекции // Русский медицинский журнал. – 2008. – №11. – С.1561-1566.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва. 2012 год // Российский кардиологический журнал. – 2012 – №4. Прил. 1. – С.48.
4. Калягин А.Н. Медицинская экспертиза больных сахарным диабетом // Заместитель главного врача. – 2012. – №7(74). – С.30-41.
5. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Особенности ведения больных с сахарным диабетом (сообщение 17) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 80.

- №5. – С.93-99.
6. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – С.808.
7. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D., et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P.811-822.
8. Turner R.C., Millns H., Neil H.A., et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P.823-828.
9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 (Suppl. 1). – S12-S54.
10. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2015. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (Suppl. 1). – S1-S93.

REFERENCES

1. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes. 6th edition / Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova. – Moscow, 2013. – 120 p. (in Russian)
2. Janashia P.H., Mirina E.Y., Semenov V.A., Nazluhanyan S.O. Lipid metabolism in type 2 diabetes and their correction options // Russkij Medicinskij Zhurnal. – 2008. – №11. – P.1561-1566. (in Russian)
3. Diagnostics and correction of violations of lipidno exchange with the purpose of prophylaxis and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Moscow. 2012 year // Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal. – 2012. – №4. Suppl. 1. – P.48. (in Russian)
4. Kalyagin A.N. Medical examination of patients with diabetes mellitus // Zamestitel' glavnogo vracha. – 2012. – №7(74). – P.30-41. (in Russian)
5. Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Features of patients with diabetes mellitus // Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 80. № 5. – P.93-99. (in Russian)
6. Diabetes: diagnostics, treatment, prevention / Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova. – Moscow: Medical agency of news, 2011. – P.808. (in Russian)
7. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D., et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P.811-822.
8. Turner R.C., Millns H., Neil H.A., et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P.823-828.
9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 (Suppl. 1). – S12-S54.
10. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2015. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (Suppl. 1). – S1-93.

Информация об авторах:

Бараховская Татьяна Васильевна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: tvbar@bk.ru, тел. (3952) 627641; Щербакова Александра Витальевна – доцент, к.м.н., 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 10; Лебедева Дарья Владимировна – студентка 5 курса лечебного факультета, e-mail: daria_lebe@mail.ru; Бельчакова Наталья Владимировна – студентка 5 курса лечебного факультета, e-mail: belchakova17@mail.ru.

Information About the Authors:

Barakhovskaya Tatiana Vasilevna – PhD, MD, assistant 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk State Medical University, e-mail: tvbar@bk.ru, 8(3952)-627-641; Shcherbakova Aleksandra Vitalevna – PhD, Associate Prof. of Department Irkutsk State Medical Academe of Continuing Education, 664049 Irkutsk Ybileni 100, e-mail: sherbakova2007@mail.ru; Lebedeva Daria Vladimirovna – 5th year student of the medical faculty group 3 ISMU, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk State Medical University, e-mail: daria_lebe@mail.ru, 8-950-098-17-23; Belchakova Natalia Vladimirovna – 5th year student of the medical faculty group 3 ISMU, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk State Medical University, e-mail: belchakova17@mail.ru, телефон 8-950-099-14-61.

© ПЕРЕСТОРОНИНА М.В., КОРПАЧЕВА О.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2015

УДК: 616.151:616.131.3-07-053.32

СМЕНА ВЕДУЩЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГИПОКСИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ДЛИТЕЛЬНО ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ ОТКРЫТЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ПРОТОКОМ

Мария Вячеславовна Пересторонина^{1,2}, Ольга Валентиновна Корпачева¹, Владимир Терентьевич Долгих¹

¹Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков,

²Городской клинический перинатальный центр г. Омска, гл. врач – С.В. Николаев)

Резюме. Выполнено сравнительное исследование показателей газового состава капиллярной крови новорожденных с экстремально низкой массой тела, имеющих и не имеющих гемодинамически значимый открытый артериальный проток с целью выявления ведущего патогенетического фактора гипоксии в динамике патологического процесса. На 8-й день жизни новорожденных данной категории ведущим в развитии гипоксии является гемодинамический фактор, на 14-й день определяющее значение имеет нарушение газообменной функции легких, на 21-й день вновь доминирует гемодинамический фактор.

Ключевые слова: новорожденные с экстремально низкой массой тела, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, гипоксия, патогенетические факторы.

CHANGE IN THE LEADING PATHOGENETIC FACTOR OF HYPOXIA IN LONGSTANDING HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN EXTREMELY LOW BIRTHWEIGHT NEONATES

M. V. Perestoronina^{1,2}, O. V. Korpacheva¹, V. T. Dolgikh¹

¹Omsk State Medical University, Russia; ²Omsk Municipal Clinical Perinatal Center, Russia)

Summary. The comparative evaluation of capillary blood gas composition indices have been carried out in newborns with extremely low birth weight (ELBW) with and without hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) to assess the leading pathogenic factor of hypoxia in this category of patients. The leading pathogenic factor of hypoxia on the 8th day of newborn's life is hemodynamic factor, on the 14th day – violation of oxygen delivery disturbances, on the 21th day – hemodynamic factor prevails again.

Key words: extremely low birthweight neonates, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hypoxia, pathogenetic factors.

У новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) после рождения достаточно часто остается открытым артериальный проток. Это связано, в

первую очередь, с низкой чувствительностью рецепторов к вазоконстрикторным факторам, слабостью мышечной стенки протока, нарушением процесса пере-

стройки плодового кровотока и «раскрытия» легких [2]. При отсутствии выраженной первичной легочной гипертензии первоначально преобладает лево-правый шунт крови по артериальному протоку [3]. Если артериальный проток не закрывается спонтанно или медикаментозно в первые 3 дня жизни, он может длительно функционировать, поддерживая тем самым каскад механизмов, связанных с нарушением легочной, системной гемодинамики и повреждением легких [4]. При этом вопрос об эффективности хирургического закрытия гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) остается нерешенным, поскольку значительного улучшения долгосрочного прогноза после операции клипирования артериального протока не получено [5]. В то же время длительное функционирование ГЗОАП может привести к развитию серьезных осложнений [2,3]. Определенную помощь при принятии решения о необходимости и определении сроков хирургического закрытия ГЗОАП у конкретного пациента может оказать знание ведущего патогенетического фактора гипоксии в динамике патологического процесса. При этом с практических позиций предпочтительнее патогенетически обосновать возможность определения ведущего патогенетического фактора гипоксии у данной категории пациентов с использованием показателей газового состава капиллярной, а не артериальной крови. Поиск патогенетической связи между показателями (сочетанием показателей) именно капиллярной крови, степенью повреждения легких, наличием гемодинамических нарушений при функционирующем ГЗОАП, тяжестью гипоксии у новорожденных с ЭНМТ диктуется рядом объективных и субъективных сложностей забора артериальной крови у новорожденных с ЭНМТ.

Цель исследования – выявить ведущий патогенетический фактор гипоксии у новорожденных с ЭНМТ и длительно функционирующим ГЗОАП.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование «случай-контроль» на основании данных истории болезни новорожденных с ЭНМТ – пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКПЦ г. Омска в период с 1998 до 2013 гг. Рандомизация не проводилась, поскольку в исследование включались все новорожденные за указанный период, отвечающие критериям включения и исключения.

Критерии включения: масса тела при рождении менее 1000 г; срок гестации 28 недель и меньше; зависимость от ИВЛ с момента рождения.

Критерии исключения: наличие врожденного порока сердца; развитие некротизирующего энтероколита хирургической стадии; перевод пациента в другой стационар до его успешной экстубации; наличие гемодинамически незначимого открытого артериального протока; смерть пациента на этапе ОРИТН.

Методологической основой выполненного исследования послужило сравнение показателей газового состава капиллярной крови и параметров ИВЛ в группах новорожденных с ЭНМТ, имевших гемодинамически значимый ОАП, и не имевших ОАП. Найденные различия значений показателей трактовались с учетом «патогенетических» различий между сравниваемыми группами (фактически – патогенетических факторов формирования нарушений обмена кислорода) и сроков их появления. Исследовательские точки (7-, 8-, 9-, 10-, 14- и 21-й дни жизни новорожденных) соответствуют определенным этапам развития па-

тологических процессов у данной категории пациентов. Эта методология позволила патогенетически связать изменения определенных показателей капиллярной крови с нарушениями отдельных этапов обмена кислорода у новорожденных с ЭНМТ.

В 1-ю группу были включены новорожденные с ЭНМТ и длительно функционирующим открытым артериальным протоком (ОАП), гемодинамическая значимость которого была подтверждена методом эхокардиографии (ЭХОКГ) (n=15), во 2-ю – новорожденные с ЭНМТ, у которых от момента поступления на второй этап выхаживания артериальный проток методом ЭХОКГ не выявлялся (n=45). Пациенты выбывали из исследования после их успешной экстубации. Исследовали показатели капиллярной крови: напряжение кислорода в капиллярной крови (pO₂, мм рт.ст.), насыщение кислородом капиллярной крови при нормальном P50 (%SO₂c, %), содержание кислорода в капиллярной крови (O₂ct, мл/дл).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

Описательная статистика представлена в виде медианы и квартилей, поскольку распределение полученных данных отличалось от нормального. Парное сравнение проводилось при помощи U-критерия Манна-Уитни. Исследование выполнено с использованием компьютерных программ статистического анализа STATISTICA 6. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Различия по максимальному числу показателей, а также наиболее выраженные различия по отдельным показателям в сравниваемых подгруппах новорожденных с ЭНМТ выявлены на 8-й день жизни. Этот факт может иметь следующее объяснение с патогенетических позиций. На 9-й день жизни ряд пациентов из исследования выбыли, так как были экстубированы. Таким образом, на 8-й день в подгруппе выживших новорожденных без ОАП оставался ряд стабильных пациентов, значения показателей капиллярной крови которых были значительно лучше, чем в группе новорожденных с ГЗОАП. Далее, чем дольше новорожденные без ОАП находились на ИВЛ и получали дополнительный кислород, тем больше усугублялось повреждение легких, формировалась бронхолегочная дисплазия (БЛД), вследствие чего на 14-й день жизни в сравниваемых группах различий практически не было. Однако длительно функционирующий ГЗОАП приводил к более тяжелому повреждению легких, и на 21-й день жизни вновь были зарегистрированы статистически значимые различия и статистически значимые отличия по показателям %SO₂c и O₂ct капиллярной крови (табл. 1).

Таблица 1
Значения показателей pO₂ (мм рт.ст.), %SO₂c (%) и O₂ct (мл/дл) капиллярной крови выживших новорожденных с ЭНМТ в группах с ГЗОАП (1) и без ОАП (2), Me (25%-75%), U-критерий Манна-Уитни

		7-й день	8-й день	9-й день	10-й день	14-й день	21-й день
pO ₂	1	39 (35–43,5)	37,5 (33–44)	37 (32–40,5)	35 (32–39)	34,5 (29–38)	29,5 (29–34)
	2	35 (27–39)	35 (31–42)	33 (30–40)	33,5 (31–39)	34 (31–36)	33 (33–38)
	p	0,047	0,269	0,391	0,428	0,747	0,092
%SO ₂ c	1	69,8 (58,9–74,9)	64,3 (57,1–73,4)	62 (49,8–55)	60,9 (54,2–67)	59 (47,8–63,7)	50,15 (44,8–59,2)
	2	68 (59,6–71,1)	63,4 (45,2–64,5)	58,7 (45,9–63,6)	56 (49,1–67,1)	57,4 (48,2–68,7)	63,65 (54,5–73,1)
	p	0,780	0,138	0,244	0,378	0,794	0,034
O ₂ ct	1	14,65 (12,6–17,4)	14,9 (12,1–17,2)	12,6 (9,4–15,15)	12,7 (10–14,5)	11,1 (8,9–12,1)	8,45 (6,9–9,2)
	2	12,5 (11,7–13,6)	10,7 (9,3–12,5)	10,9 (8,6–12,2)	9 (7,4–12,3)	9,7 (8,9–12,9)	10,8 (10,2–11,7)
	p	0,027	0,0005	0,0446	0,040	0,794	0,016

Примечание: $p < 0,05$ – значимость различий.

Появление статистически значимых различий в значениях показателей на 8-й и 10-й день жизни новорожденных отражает нарастание гемодинамических нарушений, обусловленных сохранявшейся значимостью ОАП. В данной ситуации нарушение оксигенации крови и тканей обусловлено, с одной стороны, переполнением малого круга кровообращения с нарушением проницаемости альвеолярно-гематического барьера и вентиляционно-перфузионного соотношения, с другой, – «обкрадыванием» кровоснабжения периферических тканей по большому кругу кровообращения [3]. Отсутствие статистически значимых различий показателей в сравниваемых группах на 14-й день жизни свидетельствует о том, что у новорожденных обеих подгрупп формируется БЛД. Нарушения обеспечения тканей кислородом, вызванные нарастающим повреждением легких, как бы «нивелируют» нарушения, вызванные гемодинамическими факторами у новорожденных с ГЗОАП. Появление вновь на 21-й день жизни статистически значимых различий показателей в сравниваемых группах свидетельствует о более тяжелом повреждении легких и более тяжелом течении БЛД, обусловленных длительным существованием ГЗОАП [1]. В связи с БЛД и ремоделированием сосудов малого круга кровообращения формируется вторичная легочная гипертензия, которая приводит к преимущественно право-левому сбросу крови по артериальному протoku [3], что усугу-

бляет гипоксию тканей.

В целом выявленная динамика различий показателей газового состава капиллярной крови в сравниваемых подгруппах отражает смену основного патогенетического фактора гипоксии у новорожденных с ЭНМТ и ГЗОАП в динамике патологического процесса.

Таким образом, по мере прогрессирования ГЗОАП и формирования БЛД у новорожденных с ЭНМТ происходит смена основного патогенетического фактора гипоксии: на 8-й дни жизни таковым является гемодинамический фактор, на 14-й день жизни определяющее значение имеет нарушение газообменной функции легких, на 21-й день жизни вновь доминирует гемодинамический фактор.

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: 21.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ, 2010. – 152 с.
2. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Под ред. Н.Н. Володина, Е.Н. Байбаринной. – М., 2010. – 29 с.
3. Пыков М.И., Уфимов М.С., Вокуева Т.И. Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока

на показатели центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – №3. – С.26-34.

4. Clyman R.I., Couto J., Murphy G.V. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? // Semin. Perinatol. – 2012. – Vol. 36. №2. – P.123-129.

5. Hesham A.H. Patent ductus arteriosus in preterm Infants: Do we have the right answers? // Biomed. Res. Int. – 2013. – Vol. 4. – P.676192.

REFERENCES

1. Ovsyannikova D.Yu., Medical care for children with bronchopulmonary dysplasia. / Ed. L.G. Kuzmenko. – Moscow: MDV, 2010. – 152 p. (in Russian)
2. The protocol of maintaining prematurely born children from a hemodynamically significant functioning arterial channel / Ed. N.N. Volodin, E.N. Baybarina. – Moscow, 2010. – 29 p. (in Russian)
3. Pykov M.I., Efimov M.I., Vokueva T.I. Impact of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on the

parameters of central hemodynamics and organ blood flow in premature newborns // Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika. – 2008. – №3. – P.26-34. (in Russian)

4. Clyman R.I., Couto J., Murphy G.V. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? // Semin. Perinatol. – 2012. – Vol. 36. №2. – P.123-129.

5. Hesham A.H. Patent ductus arteriosus in preterm Infants: Do we have the right answers? // Biomed. Res. Int. – 2013. – Vol. 4. – P.676192.

Информация об авторах:

Пересторонина Мария Вячеславовна – заочный аспирант кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета; Корпачева Ольга Валентиновна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. (3812) 23-03-78, e-mail: olgkor@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. (3812) 230378, e-mail: prof_dolgh@mail.ru.

Information About the Authors:

Perestoronina Maria V. – post-graduate of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course, Omsk State Medical University; Korpacheva Olga V. – MD, PhD, DSc, Professor Associate, of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, tel. (3812) 23-03-78, e-mail: olgkor@mail.ru; Dolgikh Vladimir T. – MD, PhD, DSc, Professor, Honouerd Scientist in Russia, Head of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, tel. (3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgh@mail.ru.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЖЕСТКОСТИ ФИКСАЦИИ ОДНОСТОРОННИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТАЗА ТИПА С 1.2 (3) (ПО КЛАССИФИКАЦИИ АО/ASIF) АППАРАТОМ НАРУЖНОЙ ФИКСАЦИИ И ВАРИАНТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ ФИКСАЦИИ ЗАДНИХ СТРУКТУР СТЕРЖНЕВОЙ СИСТЕМЫ НА ВИНТЫ, ПРОВЕДЕННЫЙ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

*Валентин Георгиевич Виноградов¹, Владимир Леонардович Лапшин², Алексей Юрьевич Красовский³,
Алексей Владимирович Сумароков¹, Екатерина Геннадьевна Ангарская¹*

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра травматологии и ортопедии с курсом военно-полевой хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.Г. Виноградов;
²Иркутский национальный исследовательский технический университет, и.о. ректора – д.ф.-м.н., проф. А.Д. Афанасьев, кафедра сопротивления материалов и строительной механики, зав. – д.т.н., проф. В.Л. Лапшин; ³Иркутская городская клиническая больница №3, гл. врач – А.И. Кузнецов)

Резюме. При моделировании односторонних повреждений таза типа С 1.2 (3) (по классификации АО/ASIF), разработанном на основе математического анализа с использованием программного комплекса MSCNastran с фиксацией костных фрагментов АВФ, доказана высокая стабильность костных фрагментов при двух стержневой системе фиксации задних структур (0,88 мм), которая обеспечивается стандартным введением по 2 стержня в крылья подвздошных костей, в тела подвздошных костей и в вертикальную ветвь лонной кости со стороны повреждения костей таза, обязательным является введение 2 параллельных стержней, фиксирующих подвздошно-крестцовое сочленение. Замена двух стержневой системы фиксации задних структур в АВФ на винты не снижает стабильность костных фрагментов (0,91 мм). Введение одного фиксирующего элемента снижает стабильность костных фрагментов при стержневой системе с 0,88 мм до 2,57-2,78 мм (в зависимости от локализации введения элемента), а при варианте фиксации винтами с 0,91 до 3,0-3,3 мм, что на 0,47-0,52 мм, уступает стержневой системе.

Ключевые слова: математический анализ, повреждения таза типа С 1.2 (3) (по классификации АО/ASIF), аппарат внешней фиксации, сравнительный анализ, внутренний остеосинтез.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RIGIDITY OF THE FIXATION OF UNILATERAL DAMAGE TO THE PELVIS TYPE WITH 1.2 (3) (ACCORDING TO THE CLASSIFICATION OF THE AO/ASIF) EXTERNAL FIXATION APPARATUS AND MANAGEMENT OPTIONS FOR THE REAR FIXING SCREWS ROD SYSTEM STRUCTURES, BASED ON COMPUTER MODELING

V.G. Vinogradov¹, V.L. Lapshin², A.Y. Krasovsky³, A.V. Sumarokov¹, E.G. Angarskaya¹
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk National Research Technical University;
³Irkutsk Municipal Clinical Hospital N3, Russia)

Summary. Modeling of unilateral damage to the pelvis type with 1.2 (3) (according to the classification of the AO/ASIF), prepared on the basis of mathematical analysis using MSC Nastran software package with fixing bone fragments AMF, proven high stability of bone fragments with two rod rear fixation system structures (0,88 mm), which is provided by the standard introduction for Web 2 in the wings of the iliac bones, the body of the iliac bones and dice the pubic branch vertically by the damage to the pelvic bones mandatory is the introduction of 2 parallel rods, fixing the Ilio-sacral articulation. Replacement of two rod system rear fixing structures in AMF screws does not reduce the stability of the bone fragments (0,91 mm). The introduction of one fixing element reduces the stability of the bone fragments in the core system with a 0,88 mm to 2,57-2,78 mm (depending on the localization of the introduction of the item), and with fixing screws with 0,91 to 3,04-3,3 mm, that at 0,47-0,52 mm is inferior to the core system.

Key words: mathematical analysis, pelvic damage type C (according to the classification AO/ASIF), external fixing device, comparative analysis, internal fixation.

Травматизм в последние десятилетия характеризуется постоянным ростом тяжести травм опорно-двигательной системы и изменением структуры, в которой существенно возрастает удельный вес сочетанной и множественной травмы с превалированием повреждений таза, которые составляют 5-30,1% [1,12,14].

Положительными моментами использования АВФ (аппаратов внешней фиксации) при повреждениях костей таза в ранние сроки является: обезболивание за счет стабилизации костных отломков, профилактика и лечение жировой эмболии, уменьшение внутритазового объема и тем самым создание условия самотампонады поврежденных сосудов, что способствует быстрому выведению из шока, преодолению синдрома «взаимного отягощения», делает больного транспортабельным, не препятствует выполнению операций на других органах и системах, а также облегчает уход за пострадавшим в послеоперационном периоде [10].

Не устранённые смещения и недостаточная фиксация костных фрагментов при нестабильных переломах костей таза типа В и С (по классификации АО/ASIF), на долю которых приходится до 80% повреждений тазового кольца, является основной причиной неудовлетворительных результатов лечения этой категории больных

[8,9,13,15].

Отношение врачей и исследователей к повреждениям задних структур таза являются не однозначными, так при этом предложен оригинальный модульный аппарат [2], который обеспечивает стабилизацию костей таза передним и задним модулем.

Наиболее распространенным вариантом фиксации повреждения задних структур таза является способ с применением канюлированных винтов [6], при этом рекомендуется проведение подвздошно-крестцовых винтов на уровне S1 позвонка при вертикальных переломах крестца в поперечном направлении, а при диссоциации в подвздошно-крестцовом сочленении (ПКС) на уровне S1 позвонка под углом перпендикулярно сочленению. При дисплазии крестца оптимальным способом фиксации является проведение винтов на уровне S2 позвонка в поперечном направлении [7].

И.М. Пичхадзе в 1994 г. [11] рекомендовал для объективной оценки степени стабильности фиксации костных отломков в АВФ использовать расчеты метода конечных элементов с помощью электронно-вычислительной машины, в перспективе считая наиболее целесообразным разработать единую систему математического моделирования костных отломков и средств фиксации. Можно

разработать и более простые способы расчета, однако их точность и значимость будут ниже, чем при расчете методом конечных элементов [12].

С внедрением в исследование программного комплекса Nastran, расчетная часть которого базируется на методе конечных элементов, проведено исследование АВФ при повреждениях таза [3,4,5]. Однако, на наш взгляд, недостаточно исследованы возможности АВФ в стабилизации костных отломков, особенно при повреждениях задних структур таза, для достижения возможности согласно принципу «необходимого и достаточного», при лечении односторонних повреждений таза типа С1.2 (.3) (по классификации АО/ASIF) в эксперименте с использованием АВФ в сравнении с внутренним остеосинтезом задних структур таза винтами.

Цель исследования – провести анализ стабильности фиксации костных фрагментов АВФ и внутренним остеосинтезом винтами задних структур таза при моделировании односторонних повреждений таза типа С1.2 (.3) (по классификации АО/ASIF) на основе математического анализа с использованием программного комплекса MSCNastran.

Материалы и методы

Исследование проводилось на конечно-элементной модели системы «аппарат внешней фиксации – таз», разработанной для программного комплекса MSCNastran [3]. В качестве конечных элементов (КЭ) использовались:

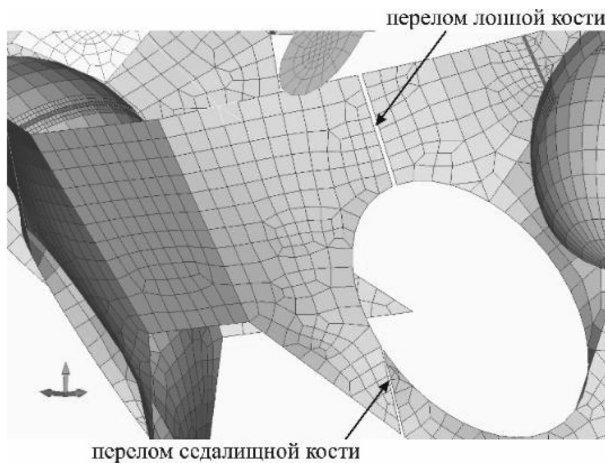


Рис. 1. Формирование перелома лонной и седалищной кости.

линейные КЭ – для описания стержневых элементов АВФ; плоские КЭ постоянной толщины – для описания секторов; плоские КЭ переменной толщины – для описания костных структур. Все соединения

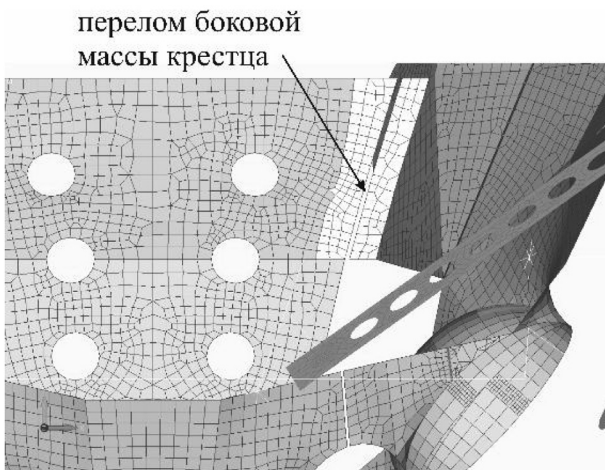


Рис. 2. Формирование перелома боковой массы крестца.

предполагались абсолютно жесткими: как стержневые элементы в костной ткани, так и металлические элементы конструкции, закрепленные между собой. В местах переломов предполагалось свободное смещение.

Материал АВФ (сталь) и костная ткань предполагались однородными, изотропными и абсолютно упругими с модулями упругости для стали $E=200000$ МПа и для костной ткани $E=20000$ МПа.

Формирование перелома лонных, седалищных костей (рис. 1) и боковой массы крестца (рис. 2) в модели осуществлялось путем удаления выделенных для этой цели конечных элементов и создания разрыва в конечно-элементной сетке.

Базовой компоновкой АВФ (рис. 3) нами взят аппарат, исследованный при моделировании односторонних ротационно-нестабильных повреждений таза типа В3.1 (2), который обеспечивает высокую стабильность костных фрагментов: костные стержни диаметром 6 мм (stergen 1,2,3), стержни для лонных костей (stergen 4) диаметром 5 мм, которые крепятся к секторам (бумерангам), правая и левая половины аппарата соединены передне-верхней и передне-нижней штангами (shtanga 1,2). Костные stergen 1 и stergen 2 введены в гребни подвздошных костей, stergen 3 введен в тела подвздошной кости, stergen 4 введен в вертикальную ветвь лонной кости со стороны повреждения [14].

Страна (L, R) соответствует рисунку, а не положению тела.

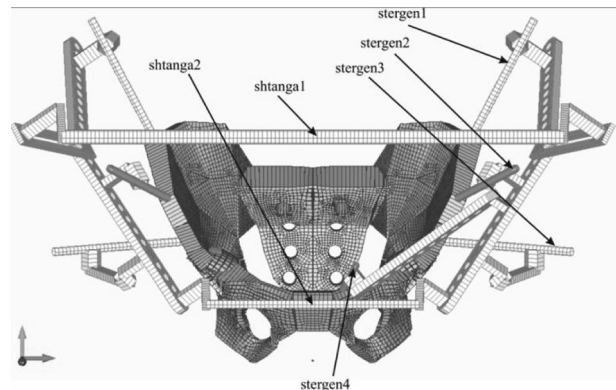
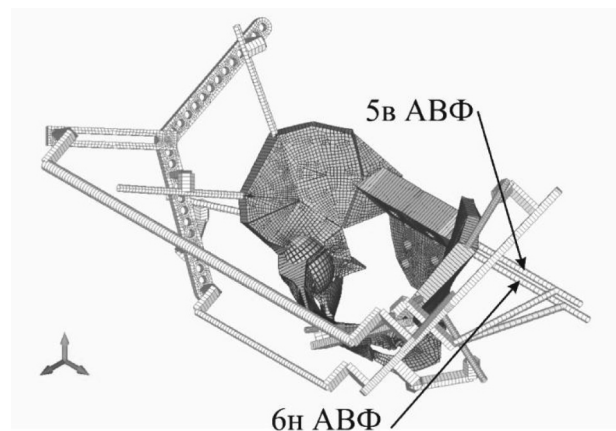


Рис. 3. Базовая компоновка АВФ.

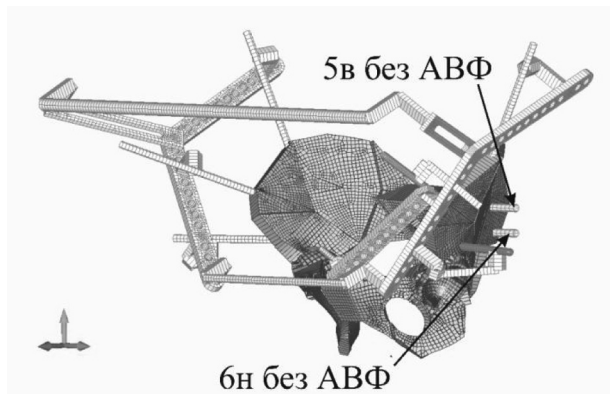
При утяжелении повреждения костей таза типа В3.1 (2) к типу С1.2 (.3) нами введены 2 дополнительных стержня, фиксирующие задние структуры таза (рис. 4). Стержни (5в АВФ и 6н АВФ) соединены с внешней рамой АВФ через кронштейны и бочонок.



Обозначения: 5в АВФ – верхний стержень, фиксирующий подвздошно-крестцовое сочленение в верхней трети; 6н АВФ – нижний стержень, фиксирующий подвздошно-крестцовое сочленение в нижней трети.

Рис. 4. Стержни, фиксирующие подвздошно-крестцовое сочленение.

Второй вариант. В исследование введены 2 винта (5в без АВФ и 6н без АВФ), фиксирующие подвздошно-крестцовое сочленение или вертикальный перелом боковой массы крестца, не соединенные с внешней рамой аппарата (рис. 5).



Обозначения: 5в без АВФ – верхний винт, фиксирующий подвздошно-крестцовое сочленение в верхней трети, 6н без АВФ – нижний винт, фиксирующий подвздошно-крестцовое сочленение в нижней трети.

Рис. 5. Винты, фиксирующие подвздошно-крестцовое сочленение.

Местом введения верхнего стержня или винта (в) являлась верхняя треть подвздошно-крестцового сочленения, что соответствует уровню тела S1 позвонка. Местом введения нижнего стержня или винта (н) являлась нижняя треть подвздошно-крестцового сочленения, что соответствует уровню тела S2 позвонка.

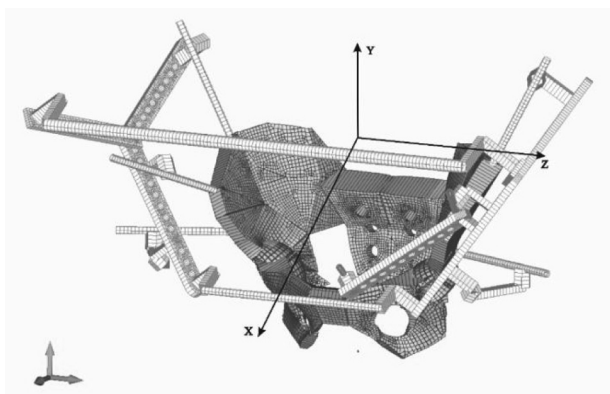


Рис. 6. Оси смещения костных фрагментов.

Проводился анализ жесткости фиксации костных фрагментов АВФ с внутренним остеосинтезом винтами задних структур таза при моделировании односторонних повреждений таза типа С1.2 (.3) (по классификации АО/ASIF) при введении как парных элементов, так

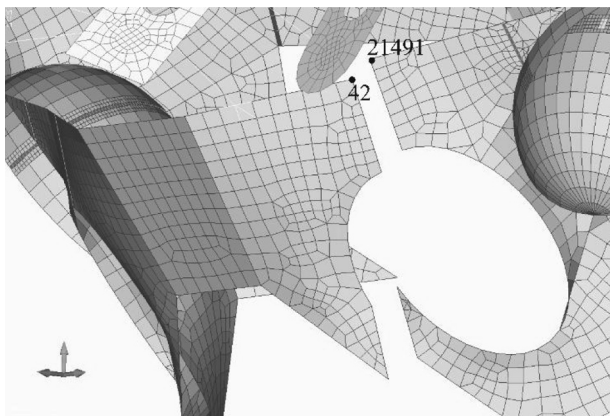


Рис. 7. Смещение в месте перелома.

и при поочередном удалении одного из них.

Нагрузки на модель осуществлялись по оси позвоночника сверху вниз на всю плоскость основания крестца с силой 500 Н. Вторая область приложения нагрузки – крыша вертлужной впадины с силой 250 Н, направленная снизу вверх. Закрепление всей модели осуществлялось со стороны противоположного тазобедренного сустава.

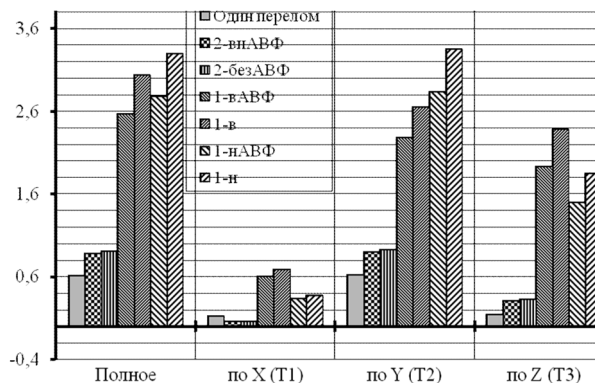
Расчеты смещения проводились по осям: X – сагитальное направление, Y – вертикальное направление, Z – фронтальное направление с определением полного смещения (рис. 6).

Стабильность костных фрагментов таза оценивалась величиной смещения между верхними краями фрагментов лонной кости (узлы 42-21491) введенного в эксперимент перелома во время нагрузки (рис. 7).

Результаты и обсуждение

По данным компьютерного исследования при переломах переднего полукольца (рис. 1) под нагрузкой 750Н по описанной методике смещение костных фрагментов в узле 42-21491 не превышало 0,61 мм (рис. 8).

Смещение в месте перелома (мм). Узлы 42-21491



Обозначения: Один перелом – перелом лонной и седалищной кости с одной стороны. 2-вн АВФ – 2 стержня: верхний и нижний, связанные с АВФ. 2-без АВФ – 2 винта, не связанных с АВФ. 1-в АВФ – 1 верхний стержень, связанный с АВФ. 1-в – 1 верхний винт, не связанный с АВФ. 1-н АВФ – 1 нижний стержень, связанный с АВФ. 1-н – 1 нижний винт, не связанный с АВФ.

Рис. 8. Полное смещение костных фрагментов и по осям.

При анализе полученных данных компьютерного исследования необходимо отметить, что введение 2 параллельных стержней Шанца с фиксацией их в АВФ обеспечивает высокую стабильность костных отломков (0,88 мм).

Удаление нижнего стержня «1-н АВФ» из задних структур, влечет за собой увеличение подвижности костных фрагментов таза с 0,88 мм до 2,57 мм (при наличии верхнего стержня). Удаление верхнего стержня «1-в АВФ» (при наличии нижнего стержня) влечет за собой увеличение смещения подвижности костных фрагментов таза с 0,88 мм до 2,78 мм, что на 0,21 мм снижает жесткость фиксации костных фрагментов таза по сравнению с верхним стержнем «1-в АВФ».

Замена фиксирующих стержней на винты (2 без АВФ) несколько снижают стабильность костных фрагментов (0,91 мм) по сравнению со стержневой системой (0,03 мм).

При удалении нижнего винта «1-н» (при наличии верхнего винта), фиксирующего подвздошно-крестцовое сочленение, влечет за собой увеличение смещения подвижности костных фрагментов таза с 0,91 мм до 3,04 мм. Удаление верхнего винта «1-в» (при наличии нижнего винта), влечет за собой увеличение смещения подвижности костных фрагментов таза с 0,91 мм до 3,3 мм, что на 0,26 мм снижает жесткость фиксации костных фрагментов таза по сравнению с верхним винтом «1-в».

При моделировании односторонних повреждений таза типа С1.2 (.3) (по классификации АО/ASIF), разработанного на основе математического анализа с использованием программного комплекса MSCNastranc фиксацией костных фрагментов АВФ, показал высокую стабильность костных фрагментов при двух стержневой системе фиксации задних структур (0,88 мм). Замена двух стержневой системы фиксации задних структур в АВФ на винты не снижает стабильность костных фрагментов (0,91 мм). Разницу в 0,03 мм можно объяснить появлением дополнительной точки опоры хвостовика стержня на внешнюю раму аппарата.

При введении одного фиксирующего элемента необходимо отдать предпочтение верхнему стержню «1-ВВФ», который обеспечивает большую стабильность костных фрагментов (2,57 мм) или верхнему винту, который обеспечивает меньшую стабильность костных фрагментов на 0,51 мм (3,04 мм).

При анализе диаграммы необходимо отметить, что при односторонних повреждениях таза типа С1.2 (.3) по классификации АО/ASIF, фиксированного АВФ с нагрузкой 750Н, наибольшее смещение происходит по оси Y (0,9 мм), что соответствует осевой нагрузке.

Таким образом, при моделировании односторонних повреждений таза типа С 1.2 (3) по классификации АО/ASIF высокая управляемая стабильность костных фрагментов (0,88 мм) обеспечивается стандартным введением по 2 стержня в крылья подвздошных костей, в тела подвздошных костей и в вертикальную ветвь лонной

кости со стороны повреждения костей таза, обязательным является введение 2 параллельных стержней, фиксирующих подвздошно-крестцовое сочленение на уровне тела первого и второго крестцового позвонка. Замена в АВФ двух стержней, фиксирующих задние структуры таза при односторонних повреждениях таза типа С1.2 (3) по классификации АО/ASIF, на 2 параллельных винта, не снижает стабильность костных фрагментов таза с (0,88 против 0,91 мм). Введение одного фиксирующего элемента при односторонних повреждениях таза типа С1.2 (.3) по классификации АО/ASIF снижает стабильность костных фрагментов при стержневой системе с 0,88 мм до 2,57-2,78 мм (в зависимости от локализации введения элемента), а при варианте фиксации винтами с 0,91 до 3,0-3,3 мм, что на 0,47-0,52 мм уступает стержневой системе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаев Г.М., Тулунов А.Н., Тания С.Ш. Тактический алгоритм при оказании помощи пострадавшим с повреждениями таза при сочетанной травме // *Материалы X Юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов.* – М., 2014. – С.87.
2. Борозда И.В., Ганжуров Н.А., Капустянский А.А., Николаев Р.В. Биомеханика чрескостного остеосинтеза повреждений тазового кольца // *Материалы X Юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов.* – М., 2014. – С.89.
3. Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Красовский А.Ю. Системный подход к изучению влияния напряженно-деформированного состояния аппарата внешней фиксации на стабильность костных отломков при лечении переломов костей таза // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* – 2011. – №4. – С.238-241.
4. Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Красовский А.Ю., Ангарская Е.Г. Математический анализ стабилизации костных фрагментов аппаратом внешней фиксации при лечении односторонних ротационно-нестабильных повреждений таза типа В по классификации АО/ASIF // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2014. – Т. 125. №2. – С.51-54.
5. Виноградов В.Г., Лапшин В.Л., Красовский А.Ю., Ангарская Е.Г. Моделирование фиксации костных фрагментов аппаратом внешней фиксации при двусторонних ротационно-нестабильных повреждениях таза типа В по классификации АО/ASIF // *Травматология и ортопедия России.* – 2014. – № 3. – С. 86-92.
6. Донченко С.В., Дубров В.Э., Слияков Л.Ю. и др. Малоинвазивная хирургия таза // *Материалы X Юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов.* – М., 2014. –

- С.105-106.
7. Заднепровский Н.Н., Иванов П.А. Влияние морфологии крестца на выбор уровня и способа введения илеосакральных винтов при фиксации заднего полукольца таза // *Материалы X Юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов.* – М., 2014. – С.108-109.
8. Лазарев А.Ф. Оперативное лечение повреждений таза: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 243 с.
9. Лазарев А.Ф., Костенко Ю.С. Большие проблемы малого таза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* – 2007. – №4. – С.83-87.
10. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Гудушаури Я.Г. и др. Современные возможности лечения повреждений вертлужной впадины при политравме // *Материалы X Юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов.* – М., 2014. – С.134.
11. Пичхадзе И.М. Системный подход к выбору и компьютеризации стабильного чрескостного остеосинтеза при переломах длинных костей: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1994. – 468 с.
12. Смирнов А.А., Горин В.В. Лечение больных с нестабильными повреждениями таза // *Материалы X Юбилейный всероссийский съезд травматологов-ортопедов.* – М., 2014. – С.168.
13. Стэльмах К.К. Лечение нестабильных повреждений таза: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – Курган, 2005. – 52 с.
14. Черкес-Заде Д.И. Лечение повреждений таза и их последствий. – М.: Медицина, 2006. – 192 с.
15. Шлыков И.Л. Оперативное лечение больных с последствиями повреждений тазового кольца: Дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2004. – 119 с.

REFERENCES

1. Basayev G.M., Tulupov A.N., Tania S.Sch. Tactical algorithm at assistance to victims with damages of a basin at the combined injury // *Materials X Anniversary All-Russian congress of traumatologists-orthopedists.* – Moscow, 2014. – P.87. (in Russian)
2. Borozda I.V., Ganzhurov N.A., Kapustyansky A.A., Nikolaev R.V. Biomechanics of a chreskostny osteosynthesis of damages pelvic circle // *Materials X Anniversary All-Russian congress of traumatologists-orthopedists.* – Moscow, 2014. – P.89. (in Russian)
3. Vinogradov V.G., Lapshin V.L., Krasovsky A.Yu. System

- approach to studying of influence of the intense deformed condition of the device of external fixing on stability of bone otlomk at treatment of fractures of bones of a basin // *Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2011. – №4. – P.238-241. (in Russian)
4. Vinogradov V.G., Lapshin V.L., Krasovsky A.Yu., Angarskaya E.G. The mathematical analysis of stabilization of bone fragments the device of external fixing at treatment of unilateral rotational and unstable damages of a basin of type B on classification of AO/ASIF // *Siberskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2014. – Vol. 125. №2. – P.51-54. (in Russian)

5. Vinogradov V.G., Lapshin V.L., Krasovsky A. Yu., Angarskaya E.G. Modeling of fixing of bone fragments the device of external fixing at bilateral rotational and unstable damages of a basin of type B on classification of AO/ASIF // *Traumatologia i orthopedia Russii.* – 2014. – №3. – P.86-92. (in Russian)
6. Donchenko S.V., Dubrov V.E., Slinyakov L.Yu., et al. Low-invasive surgery pelvic // *Materials X Anniversary All-Russian congress of traumatologists-orthopedists.* – Moscow, 2014. – P.105-106. (in Russian)
7. Zadneprovsky N.N., Ivanov P.A. Influence of morphology of a sacrum on a choice of level and a way of introduction the ileosakralnykh of screws when fixing a back half ring pelvic // *Materials X Anniversary All-Russian congress of traumatologists-orthopedists.* – Moscow, 2014. – P.108-109. (in Russian)
8. Lazarev A.F. Expeditious treatment of damages of a basin: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1992. – 243 p. (in Russian)
9. Lazarev A.F., Kostenko Yu.S. Big problems of a small pelvis // *Vestnik traumatologii i orthopedii imeni N.N. Priorova.* – 2007. – №4. – P.83-87. (in Russian)
10. Lazarev A.F., Solod E.I., Gudushauri Ya.G., et al. Modern

opportunities of treatment of damages of a vertluzhny hollow at a polytrauma // In book: *Materials X Anniversary All-Russian congress of traumatologists-orthopedists.* – Moscow, 2014. – P.134. (in Russian)

11. Pichkhadze I.M. System approach to a choice and computerization of a stable chreskostny osteosynthesis at fractures of long bones: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 1994. – 468p. (in Russian)
12. Smirnov A.A., Gorin V.V. Treatment of patients with unstable damages pelvic // *Materials X Anniversary All-Russian congress of traumatologists-orthopedists.* – Moscow, 2014. – 168 p. (in Russian)
13. Stelmakh K.K. Treatment of unstable damages of a basin: Thesis Dsc (Medicine). – Kurgan, 2005. – 52 p. (in Russian)
14. Cherkes-Zade D.I. Treatment of damages of a basin and them posledstviy. – Moscow: Medicina, 2006. – 192 p. (in Russian)
15. Shlykov I.L. Expeditious treatment of patients with consequences of damages of a pelvic ring: Thesis PhD (Medicine). – Yekaterinburg, 2004. – 119 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Виноградов Валентин Георгиевич – заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com; Лапшин Владимир Леонардович – заведующий кафедрой сопротивления материалов и строительной механики, д.т.н., профессор, Иркутский национальный исследовательский технический университет, e-mail: lapshin@istu.ru; Красовский Алексей Юрьевич – заведующий отделением травматологии №2, e-mail: ksad1971@yandex.ru; Сумароков Алексей Владимирович – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и В, e-mail: savusib@mail.ru; Ангарская Екатерина Геннадьевна – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru

Information About the Authors:

Vinogradov Valentin G. – head of the department of traumatology, orthopedics and field surgery, MD, PhD, DSc, professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: vinogradov.travma@gmail.com; Lapshin Vladimir L. – Head of the strength of materials and structural mechanics, PhD, DSc, professor, Irkutsk State Technical University, e-mail: lapshin@istu.ru; Krasovsky Alexey Y. – Head of the Department of Traumatology №2, e-mail: ksad1971@yandex.ru; Sumarokov Aleksey V. – post-graduate student of the department of traumatology and orthopedics in, e-mail: savusib@mail.ru; Angarskaya Ecatherine G. – Assistant of the Department of traumatology, orthopedics and field surgery, e-mail: yekaterina.angarskaja@yandex.ru.

© ЕРШОВ А.В., ДОЛГИХ В.Т., КОРПАЧЕВА О.В., НИКОЛАЕВ Н.А., ЧЕСНОКОВ В.И., ПАЛЬЯНОВ С.В. – 2015
УДК 616-06.616-092.9

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Антон Валерьевич Ершов, Владимир Терентьевич Долгих, Ольга Валентиновна Корпачева,
Николай Анатольевич Николаев, Владимир Иванович Чесноков, Сергей Владимирович Пальянов
(Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра
патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Проведено открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование. Для достижения поставленной цели проведено комплексное обследование, лечение и наблюдение в течение 5 лет за 119 больными, перенесшими впервые приступ острого панкреатита. Контрольными точками исследования были выбраны день поступления больного в стационар, 24 часа от начала интенсивной терапии, а также 3-и и 5-е сутки. Повторно полный объем диагностических манипуляций проводился через 6 месяцев со дня госпитализации. Контроль состояния больных осуществляли каждый месяц. В зависимости от дальнейшей эволюции острого панкреатита больные были разделены на 4 группы. Группа I была представлена 27 больными, острый панкреатит тяжелой степени у которых в ходе наблюдения эволюционировал с развитием псевдокист поджелудочной железы. В группу II (n=43) были включены больные с хроническим панкреатитом, в группу IV (n=5) – с панкреатогенным сахарным диабетом, в группе III (n=8) в течение последующих 5 лет не наблюдалось патологических процессов, связанных со структурно-функциональными изменениями поджелудочной железы. В ходе проведенного исследования доказана роль аутоиммунных механизмов и влияние локализации патологического очага поджелудочной железы в развитии панкреатогенного сахарного диабета, площади воспалительного процесса в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы, а также значимости приверженности врачевным назначениям в вероятности развития хронического панкреатита на фоне перенесенных обширных поражений поджелудочной железы.

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, постнекротические кисты поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет.

PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF REMOTE COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS

A. V. Ershov, V. T. Dolgikh, O. V. Korpacheva, N. A. Nikolaev, V. I. Chesnokov, S. V. Pal'janov
(Omsk State Medical University, Russia)

Summary. An open controlled prospective randomized study has been conducted. To achieve this goal there have been carried out a comprehensive examination, treatment and follow-up for 5 years of 119 patients who were underwent the

first attack of acute pancreatitis. Checkpoints of the study were selected the day of admission to the hospital, 24 hours from the beginning of the intensive therapy, as well as the 3rd and 5th days. Repeatedly the full scope of diagnostic procedures was performed after 6 months from the date of admission. Monitoring of patients' state was carried out every month. Depending on the further evolution of acute pancreatitis, patients were divided into 4 groups. Group I included 27 patients, in whom acute pancreatitis with severe degree in the course of surveillance has evolved with the development of pancreatic pseudocysts. Group II (n = 43) included patients with chronic pancreatitis, group IV (n = 5) – with pancreatogenic diabetes, in group III (n = 8) for the subsequent five years were no observed any pathological processes associated with structurally pancreas-functional changes. In the course of the study there was proved the role of autoimmune mechanisms and the effect of localization of the foci of pancreas in the development of pancreatogenic diabetes, area of inflammation in the development of postnecrotic pseudocysts of the pancreas, as well as the importance of fidelity to medical prescriptions in the likelihood of development of chronic pancreatitis on the background of endured extensive pancreatic lesions.

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, postnecrotic pancreatic cysts, pancreatogenic diabetes.

У каждого 4-5-го больного с острым панкреатитом развивается панкреонекроз [10,11]. Летальность же при панкреонекрозе как в отечественных, так и в зарубежных клиниках достигает 85% [5,10]. Среди выживших больных в 73% случаев возникает стойкая утрата трудоспособности [5,7,9], что придает данной проблеме неоспоримую медико-социальную значимость, поскольку пик заболеваемости приходится на лиц активного трудоспособного возраста 30-50 лет. К наиболее часто встречающимся панкреатическим осложнениям острого панкреатита, вызывающим впоследствии инвалидизацию больного, относятся псевдокисты поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет и хронический панкреатит.

Псевдокисты поджелудочной железы являются наиболее частым вариантом локальных осложнений острого панкреатита, достигая при деструктивных формах 50-92% [1,7]. В 81% наблюдений псевдокисты имеют осложненное течение, а летальность при этом достигает 12%. При их инфицировании летальность увеличивается до 41%. Это связано с недостаточно разработанной схемой прогнозирования развития данного осложнения, диагностикой и отсутствием критериев выбора тактики лечения этих больных. Практически у каждого третьего больного в отдаленные периоды развивается панкреатогенный сахарный диабет [3,8].

Необходимо также отметить, что в отличие от хронического панкреатита при панкреонекрозе до настоящего времени известны лишь некоторые факторы, определяющие вероятность дальнейшего нарушения экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы и развития панкреатических и внепанкреатических осложнений в ближайшем и отдаленном периоде заболевания. Более того, неизвестен и истинный процент встречаемости отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита.

Цель исследования – выявить ведущие прогностические факторы развития отдаленных осложнений при остром панкреатите.

Материалы и методы

Выполнено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное кросс-секционное исследование, включавшее комплексное обследование, лечение и динамическое наблюдение за 119 больными, из них 74 (62%) мужчины и 45 (38%) женщины в возрасте от 21 до 53 лет (средний возраст 33,1±3,2 года). Ключевым фактором включения больного в исследовательскую когорту было возникновение впервые в жизни приступа острого деструктивного панкреатита. Критерии включения и исключения из исследования были ранжированы на основные, характерные для всех групп и подгрупп, а также на дополнительные, совпадение по которым было необходимо для включения только в строго определенную группу.

Основные критерии включения:

1. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2. Впервые развившийся приступ острого панкреатита.

3. Госпитализация в течение первых 24 часов с момента появления первых симптомов заболевания.

4. Соблюдение в течение 5 лет врачебных назначений и полное информирование исследователя о состоянии его здоровья.

Основные критерии исключения:

1. Отказ больных подписать добровольное информированное согласие.

2. Лица, не понимавшие цели исследования.

3. Возраст менее 20 или более 53 лет.

4. Наличие у больного на момент поступления признаков хронического панкреатита в анамнезе.

5. Наличие доброкачественного или злокачественного новообразования.

6. Беременность на момент включения или в ходе исследования.

7. Соматические заболевания с неблагоприятным или благоприятным прогнозом, проявления которых вследствие тяжести течения превалировали над симптоматикой основного заболевания, либо значимо ухудшали качество жизни, а также вели к приему лекарственных препаратов и выполнению врачебных манипуляций, которые могли повлиять на эффективность основной терапии и результаты проводимых тестов.

8. Наличие противопоказаний к применению, либо известная непереносимость препаратов, применяемых в исследовании, либо прием запрещенных в ходе исследования препаратов.

9. Наркотическая и/или токсическая (в т.ч. алкогольная) зависимость, установленная на основании анамнестических данных, либо выявленная на любом этапе исследования.

Участие в исследовании лица, ранее выразившего в письменной форме информированное согласие на такое участие и включенного в выборку, могло быть прекращено на любом этапе при:

а) решении исследователя, что продолжение участия в исследовании является нежелательным для данного пациента;

б) отказе участника от продолжения участия в исследовании;

в) появлении или усугублении признаков, относившихся к критериям исключения.

Группа I представлена 27 больными (16 мужчин и 11 женщин) с диагнозом при поступлении «острый панкреатит тяжелой степени», который в ходе наблюдения эволюционировал с развитием псевдокист поджелудочной железы. В группу II (n=43) включено 27 мужчин и 16 женщин, у которых изначально острый панкреатит тяжелой степени перетекал в хронический панкреатит. В данной группе на протяжении 5 лет в разной степени выраженности постоянно выявлялись лабораторные и инструментальные признаки хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе. Группа III (n=8, из них 6 мужчин и 2 женщины) представлена больными, у которых после впервые перенесенного эпизода острого панкреатита в течение последующих 5 лет не наблюдалось патологических процессов, так или иначе связанных со структурно-функциональными изменениями поджелудочной железы. Примечателен тот факт, что у всех больных данной группы этиологическим фак-

тором острого панкреатита послужил желчный конкремент, вызвавший гипертензию в протоковой системе. Вероятно, вследствие проведенной холецистэктомии, а также строго соблюдения диеты новых приступов панкреатита, развития осложнений перенесенной патологии в данной группе не наблюдалось. Группа IV (n=5) состояла из 3 мужчин и 2 женщин. В данной группе перенесенный эпизод острого панкреатита в дальнейшем привел к развитию панкреатогенного сахарного диабета, что отмечалось в интервале между вторым и третьим годом наблюдения.

В исследование были включены больные, у которых диагноз острого панкреатита на момент поступления был установлен на основании клинических и лабораторных данных, результатов ультразвукового исследования, компьютерной томографии и лапароскопии. Инфицированность некротических зон и жидкостных парапанкреатических образований оценивали по клинической картине и результатам бактериологических исследований содержимого псевдокист.

Больные находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургии и гнойной хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 и Клинического медико-хирургического центра г. Омска в период 2007-2010 гг. Причинами, вызвавшими острый панкреатит, являлись желчнокаменная болезнь, злоупотребление алкоголем и нарушение диеты (табл. 1).

Распределение больных с острым панкреатитом в зависимости от причины

Этиологический фактор	Количество больных и тяжесть их общего состояния				
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Всего
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	13 (48,2%)	22 (52,4%)	8 (50,0%)	3 (60,0%)	46 (55,4%)
Злоупотребление алкоголем, абс. (%)	7 (25,9%)	12 (23,8%)	0 (0%)	1 (20,0%)	20 (24,1%)
Нарушение диеты, абс. (%)	7 (25,9%)	9 (23,8%)	0 (0%)	1 (20,0%)	17 (20,5%)
Всего	27	43	8	5	83

Оценку тяжести общего состояния больных проводили по шкале APACHE II (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation – оценка возраста, острых и хронических функциональных изменений). Тяжесть общего состояния больных на момент поступления в стационар по шкале APACHE II в группе I составляла 24,1±2,2 балла, в группе II – 24,3±2,7 балла, в группе III – 26,7±2,8 балла, в группе IV – 23,8±1,6 (p>0,05).

Минимальная длительность наблюдения составила 5 лет, а максимальная – 9,5 лет. При этом в процессе исследования были намечены следующие контрольные точки: момент поступления больного в стационар и через 24 часа от начала интенсивной терапии, а также на 3-и и 5-е сутки. Повторно полный объем диагностических манипуляций проводился через 6 месяцев от первого дня госпитализации. Контроль состояния больных проводили каждый месяц. Итоговым временным периодом, после которого больного относили к той или иной группе, а также принимали решение об исключении из исследования, было 5 лет с момента первого дня госпитализации.

Столь существенный интервал забора биологического материала (6 месяцев) от момента госпитализации связан с тем фактом, что постнекротические псевдокисты поджелудочной железы способны подвергаться спонтанному регрессу в 42% случаев в течение 6 недель после появления, регресс же псевдокист после 7 недель от начала заболевания вероятен только лишь в 8% случаев [6]. С целью чистоты исследования, чтобы избежать вероятности регресса во время обследования или непосредственно до/после него, был выбран интервал в полгода для большей значимости. Более того, учитывая, что у больных хроническим панкреатитом, даже в период ремиссии, отмечается многократное повышение уровня провоспалительных цитокинов, потенци-

рующих некроз и апоптоз панкреатоцитов [2], данный факт позволил нам пролонгировать исследование до выбранного срока, не теряя при этом актуальности иммунологических изменений при выбранных нозологических формах.

В V группу (контроль) вошло 28 практически здоровых лиц, из них 20 мужчин в возрасте 31,4±2,2 лет и 8 женщин в возрасте 32,3±1,8 лет без соматической патологии, являвшихся непостоянными и постоянными донорами крови. Забор крови для исследования проводили непосредственно в день ее исследования в условиях Городской станции переливания крови с соблюдением асептики и антисептики.

Выполненные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета задействованных лечебно-профилактических учреждений, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В связи с длительностью исследования, а также с особенностями нозологической формы, количество летальных исходов зависело как от основного заболевания, так и от сопутствующей патологии и несчастных случаев. Все полученные данные от больных, чья смерть была вызвана неосновным заболеванием или несчастным случаем, из исследования были исключены. В таблице 2 приведены изменения численного состава групп, связанные с летальными исходами вследствие исследуемых нозологических форм. Необходимо учитывать тот факт, что больные поступали исходно с диагнозом «острый панкреатит», который ставился им впервые в жизни, и, следовательно, первоначально и впоследствии мы не могли отнести ни к одной из групп их летальный исход, связанный непосредственно с острым панкреатитом или его осложнениями.

Количество летальных исходов, которые наблюдались в течение первого месяца исследования и анализ которых был выведен из исследования, составило 26. Учитывая, что

в течение первых 6 месяцев после поступления в стационар в группах наблюдалось 6 летальных исходов, то общее их количество в ходе исследования составило 32 случая.

За период наблюдения в группе I было 4 летальных исхода (14,8%), в группе II при симптомах нарастающей полиорганной недостаточности умерло 2 (4,4%) больных. Общая летальность от осложнений острого панкреатита по итогам обследования и лечения 119 больных составила 26,9% (32 больных).

Согласно дизайну исследования, всем больным при обращении, через 24 часа, на 3-и и 5-е сутки, а также через полгода наряду с клиническими были проведены иммунологические, гемостазиологические, генетические и биохимические исследования биоматериала (кровь, моча, содержимое постнекротических псевдокист поджелудочной железы).

Статистическую обработку данных проводили с

Таблица 1

Изменение численного состава групп в ходе исследования

	Численный состав исследуемых групп			
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
1	31	45	8	5
2	31	45	8	5
3	31	45	8	5
4	31	45	8	5
5	27	43	8	5

использованием программы Statistica-6, а также при помощи пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-OEM-8949714-96117). Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовали метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Парный t-критерий Стьюдента использовали для сравнения двух зависимых (парных) выборок. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности не связанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применяли χ^2 . Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%. Корреляционный анализ показателей был проведен с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена [4]. Отсутствие корреляционной связи между величинами наблюдалось при $r = 0 \pm 0,25$, прямая корреляционная связь – при положительных значениях r , обратная связь – при отрицательных значениях r . С целью определения вероятности развития того или иного события в группе по отношению к сравниваемой группе определяли отношение шансов. В качестве инструментов статистического контроля по этому признаку использовали выборку значимых наблюдений; выборку количества случаев; долю значимых случаев в когорте, выраженную в процентах, и отношение шансов в когорте 1 по отношению к шансам в когорте 2. Отношение шансов интерпретировали следующим образом: при числовом значении менее 1 шанс реализации события в выбранной когорте меньше шанса реализации события в альтернативной когорте; при отношении шансов более 1 шанс реализации события в выбранной когорте больше шанса реализации события в альтернативной когорте; при отношении шансов равном 1 шансы реализации событий в обеих когортах равны.

Результаты и обсуждение

Рассчитывая прогностические критерии развития отдаленных последствий перенесенного острого деструктивного панкреатита, необходимо учитывать приверженность больных тем назначениям и рекомендациям, которые предписаны врачом после перенесенного заболевания. Как следует из данных, приведенных в таблице 3, средний процент соблюдения врачебных рекомендаций является достаточно высоким – 25%.

В целом динамика соблюдения приема ферментных препаратов отражала увеличение частоты адекватной

терапии ферментной недостаточности поджелудочной железы. По всей вероятности, это связано с тем, что в процессе хронизации основного заболевания, разрастания соединительнотканых структур и сдавления интактных панкреатоцитов, функциональная недостаточность последних со временем нарастала, что проявлялось клинически и требовало от больного более корректного соблюдения терапии. Видимо, тот же механизм лежит в основе увеличения процента больных, которые со временем начинали полностью соблюдать диету. В первые месяцы и даже годы погрешности диеты приводили далеко не каждый раз к обострению основного заболевания и протекали в более легких формах.

Отказ от вредных привычек (алкоголь и курение) со временем только увеличивался. При этом, если через 5 лет более трети больных сумели отказаться от приема алкоголя полностью, то от курения через аналогичный промежуток времени отказался только каждый десятый из наблюдавшихся. На наш взгляд, это связано с тем, что больные анамнестически и клинически в большей степени ассоциируют возникновение и рецидивирование основного заболевания и его осложнений с приемом алкогольных напитков. Отказ от курения в принципе соответствует среднестатистическим изменениям, наблюдаемым в популяции при взрослении людей, имеющих данную привычку.

Анализируя общую динамику изменений выполнения врачебных рекомендаций, можно обратить внимание на то, что исходный процент приверженности больных со временем увеличивается. Это, вероятно, связано с желанием больных избежать роста количества рецидивов основного заболевания и/или его осложнений, которые впервые развиваются в течение первого года после госпитализации, и в случае несоблюдения врачебных рекомендаций вероятность их развития увеличивается.



Рис. 1. Влияние выполнения врачебных рекомендаций на вероятность развития рецидива основного заболевания и/или его осложнений после перенесенного острого панкреатита в течение 5 лет.

Как видно из рисунка 1, максимальная вероятность развития рецидивов возникает при минимальном выполнении врачебных рекомендаций. В случае выполнения всего лишь десятой части от общего количества рекомендаций наблюдалась практически стопроцентная вероятность развития рецидива в ближайшие 6-12 месяцев. В нашем исследовании критическим уровнем приверженности мероприятий по профилактике развития осложнений и их рецидивов являлись 25-35% от общего количества рекомендаций лечащего врача. При выполнении рекомендаций наполовину и более вероятность развития рецидивов составляла более 50%.

Таблица 3
Динамика степени выполнения врачебных рекомендаций обследуемых больных

Врачебные рекомендации	Выполнение врачебных рекомендаций, %			
	<1 года	1-3 года	3-5 лет	>5 лет
Прием ферментных препаратов	20,3	24,1	23,6	52,8
Соблюдение диеты	33,5	24,5	37,2	61,5
Отказ от приема алкоголя	15,6	21,3	25,4	38,4
Отказ от курения	3,1	5,2	8,4	10,2

Напротив, в нашем исследовании при увеличении полноты выполнения рекомендаций по профилактике рецидивов заболевания и/или его осложнений до 45-65% и более риск их развития не превышал 33%.

Результатом многолетнего наблюдения за больными, перенесшими впервые острый деструктивный панкреатит тяжелой степени, явилось формирование прогностических таблиц, позволявших с большой долей вероятности прогнозировать долговременную эволюцию ранее перенесенного воспаления поджелудочной железы. Среди множества критериев, анализируемых в ходе проведенного исследования, отражение в нашей работе получили те критерии, чья диагностическая значимость, на наш взгляд, максимальна.

Статистическую значимость того или иного критерия рассчитывали через определение отношения шансов. При этом во внимание принимались следующие анализируемые критерии: наличие/отсутствие поражения хвоста поджелудочной железы, площадь поражения поджелудочной железы >50-75%, титр аутоантител против β -клеток островков Лангерганса более 1:5, выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30% (табл. 4). Отношение шансов расчи-

сальная вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета наблюдалась у больных с титром аутоантител против β -клеток островков Лангерганса более 1:5. Особенно высок риск развития данного эндокринного осложнения у больных с сочетанием выработки аутоантител и поражением хвоста поджелудочной железы. Дополнительным независимым прогностическим критерием высокой вероятности развития панкреатогенного сахарного диабета был процент так называемых «запрещенных» В-лимфоцитов, генерирующих аутоантитела. Содержание В1-лимфоцитов (CD5+/19+) в крови четко коррелировало ($r=0,91$ при $p=0,016$) с титром антител, указывая на существенную связь данных процессов.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была выявлена зависимость эволюции развития острого панкреатита тяжелой степени у больных в отдаленной перспективе. Доказана роль аутоиммунных механизмов и влияние локализации патологического очага поджелудочной железы в развитии панкреатогенного сахарного диабета, площади воспалительного процесса в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы, а также значимости приверженности вра-

Таблица 4

Отношение шансов развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита тяжелой степени по параметрам, определяемым в течение 30 дней с момента заболевания

Критерий	Без отдаленных осложнений (n=8)	Постнекротические кисты поджелудочной железы (n=27)		Хронический панкреатит (n=43)		Панкреатогенный сахарный диабет (n=5)	
		Наличие	ОШ	Наличие	ОШ	Наличие	ОШ
Поражение хвоста поджелудочной железы (n=24)	1 12,5%	8 29,6%	2,9	12 27,9%	2,7	3 60,0%	10,5
Площадь поражения поджелудочной железы >50-75%	4 50,0%	22 81,5%	4,4	35 81,4%	5	3 60,0%	1,5
Титр аутоантител против β -клеток островков Лангерганса более 1:5	1 12,5%	2 7,4%	0,56	10 23,3%	2,12	3 60,0%	10,5
Выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30%	1 12,5%	18 66,7%	14,0	40 93,0%	93,3	1 20,0%	1,75

чилось по отношению к группе больных, у которых не наблюдалось развития тех или иных видов осложнений и/или рецидивов основного заболевания.

Согласно представленным данным, наибольшую вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета имели те больные, у которых наблюдалось вовлечение в патологический процесс хвоста поджелудочной железы при достаточно высоком уровне аутоантител против компонентов β -клеток островков Лангерганса. Невыполнение врачебных рекомендаций в объеме более 70% с большой долей вероятности в отдаленной перспективе может приводить к развитию хронического панкреатита и постнекротических псевдокист поджелудочной железы. Особенно возрастает риск развития этих отдаленных осложнений у больных с большой площадью поражения поджелудочной железы.

Согласно данным, приведенным в таблице 4, макси-

мальным назначениям в вероятности развития хронического панкреатита на фоне перенесенных обширных поражений поджелудочной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 16.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балныков С.И., Петренко Т.Ф. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом // Хирургия. – 2010. – №3. – С.37-40.
2. Гривевич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Щербина Н.Н. Системная воспалительная реакция в патогенезе развития хронического панкреатита // Фарматека. – 2012. – №10. – С.68-74.
3. Ершов А.В. Сравнительная характеристика иммунологических показателей больных с разными формами псевдокист поджелудочной железы и хроническим панкреатитом // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. №2. – С.42-49.
4. Зайцев В.М., Ляфляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика – СПб.: Фолиант, 2003. – 432 с.
5. Колотушкин И.А., Балныков С.И., Шубин Л.Б. Оценка влияния октреотида на летальность и развитие гнойных осложнений у больных с изначально тяжелым течением панкреонекроза // Анналы хирургии. – 2014. – №2. – С.41-47.

6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: Практическое руководство – М., 2009. – С.736.
7. Миронов П.И., Ишмухаметов И.Х., Булатов Р.Д., Тимербулатов В.М. Преимущества и ограничения нейросетевой модели прогнозирования течения и исходов острого панкреатита // Анналы хирургии. – 2011. – №1. – С.43-47.
8. Морозов С.В., Полуэктов В.Л., Долгих В.Т. и др. Малоинвазивные технологии в лечении постнекротических псевдокист поджелудочной железы // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – №1. – С.80-83.
9. Решина И.В. и др. Факторы риска, влияющие на прогрессирование хронического панкреатита // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 68. №1. – С.9-12.
10. Савельев В.В., Винокуров М.М., Гоголев Н.Н. и др. Анализ эффективности применения различных методов искусственной детоксикации у больных в стабильной фазе панкреонекроза // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – Т. 171. №3. – С.35-38.

11. Скутова В.А., Абросимов С.Ю., Касумьян С.А. и др. Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном

панкреатите // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14. №4. – С.351-357.

REFERENCES

1. Balnykov S.I., Petrenko T.F. Predicting disease outcome in patients with necrotizing pancreatitis // *Khirurgija*. – 2010. – №3. – P.37-40. (in Russian)
2. Grinevich V.B., Sas E.I., Efimov O.I., Shherbina N.N. Systemic inflammatory response in the pathogenesis of chronic pancreatitis // *Farmateka*. – 2012. – №10. – P.68-74. (in Russian)
3. Ershov A.V. Comparative characteristics of immunological parameters in patients with different forms of pseudocysts of the pancreas and chronic pancreatitis // *Citokiny i vospalenie*. – 2015. – Vol. 14. №2. – P.42-49. (in Russian)
4. Zajcev V.M., Ljafjandskij V.G., Marinkin V.I. Applied Medical Statistics – St. Petersburg: Foliant, 2003. – 432 p. (in Russian)
5. Kolotushkin I.A., Balnykov S.I., Shubin L.B. Assessing the impact of octreotide on mortality and development of septic complications in patients with initially severe necrotizing pancreatitis // *Annaly hirurgii*. – 2014. – №2. – P.41-47. (in Russian)
6. Maev I.V., Kucherjavij Ju.A. Disorders of the pancreas: Practical Guide – Moscow, 2009. – P.736. (in Russian)
7. Mironov P.I., Ishmukhametov I.Kh., Bulatov R.D., Timberbulatov V.M. The advantages and limitations of neural network forecasting model of flow and outcomes of acute pancreatitis // *Annaly hirurgii*. – 2011. – №1. – P.43-47. (in Russian)
8. Morozov S.V., Poluektov V.L., Dolgikh V.T., et al. Minimally invasive techniques in the treatment of pancreatic pseudocysts postnecrotic // *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. – 2010. – №1. – P.80-83. (in Russian)
9. Reshina I.V., et al. The risk factors influencing progressing of chronic pancreatitis // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2007. – Vol. 68. №1. – P.9-12. (in Russian)
10. Savelev V.V., Vinikurov M.M., Gogolev N.N., et al. Analysis of the effectiveness of various artificial methods of detoxification in patients in a stable phase of pancreatic necrosis // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. – 2012. – Vol. 171. №3. – P.35-38. (in Russian)
11. Skutova V.A., Abrosimov S.Yu., Kasumjan S.A., et al. Questions of medical-diagnostic tactics and prognosis of septic complications in acute destructive pancreatitis // *Klinicheskaja Mikrobiologija I antimirbnaya Khimioterapija*. – 2012. – Vol. 14. №4. – P.351-357. (in Russian)

Информация об авторах:

Ершов Антон Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: salavatprof@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812) 230378, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Корпачева Ольга Валентиновна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: olgkor@mail.ru; Николаев Николай Анатольевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, e-mail: niknik.67@mail.ru; Чесноков Владимир Иванович – к.м.н., доцент, ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: vliv_chesnokov@mail.ru; Пальянов Сергей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: svpomsk@bk.ru.

Information About of the Authors:

Ershov Anton Valerievich – the candidate of medical sciences, assistant of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of State Medical University, e-mail: salavatprof@mail.ru; Dolgih Vladimir Terntevich – Dsc in Medicine, Honouerd Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of State Medical University, tel. (3812) 230378, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Korpacheva Olga Valentinovna – Dsc in Medicine, associate Professor, professor of the Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, e-mail: olgkor@mail.ru; Nikolaev Nikolaj Anatolevich – the candidate of medical sciences, associate Professor, associate Professor of faculty therapy with course of occupational diseases, Omsk State Medical University, e-mail: niknik.67@mail.ru; Chesnokov Vladimir Ivanovich – the candidate of medical sciences, associate Professor, assistant of the Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, e-mail: vliv_chesnokov@mail.ru; Pal'janov Sergej Vladimirovich – the candidate of medical sciences, associate Professor Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, e-mail: svpomsk@bk.ru.

© КОРЧАГИНА Я.А., ДОЛГИХ В.Т. – 2015
УДК: 616.831-006-083.2-053.2

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЕ У ДЕТЕЙ

Яна Александровна Корчагина^{1,2}, Владимир Терентьевич Долгих¹

¹Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков;
²Омский областной клинический онкологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Д.М. Вьюшков)

Резюме. Обследовано и пролечено 40 детей в возрасте от 6 до 16 лет со злокачественным новообразованием мозжечка – медуллобластомой. Лечение было комплексным: хирургическое удаление опухоли с последующей химиолучевой терапией. Гематологические и биохимические параметры исследовали до лечения и после на протяжении 60 дней. Выявлена анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения и моноцитопения. Констатирована парциальная функциональная печеночная недостаточность и деструкция гепатоцитов, которые сказывались на ее белоксинтезирующей функции. Вследствие сочетания печеночной недостаточности и катаболической направленности биохимических процессов выявлены признаки усиленного накопления недоокисленных продуктов углеводного и азотистого обменов.

Ключевые слова: медуллобластома у детей, гематологические и биохимические нарушения.

HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ABNORMALITIES IN MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN

Ya.A. Korchagina^{1,2}, V.T. Dolgikh¹

(¹Omsk State Medical University; ²Omsk Clinical Oncology Center, Russia)

Summary. Examined and treated 40 children aged 6 to 16 years old with malignant tumor in the cerebellum – medulloblastoma. The treatment was complex: surgical removal of the tumor with subsequent chemoradiation therapy. Hematological and biochemical parameters were investigated before treatment and after treatment for 60 days. Revealed anemia, thrombocytopenia, of cardiovascular system the lymphocytopenia and monotsitopeniya. Found partial functional liver failure and destruction of the hepatocytes, which affect its protein-synthesizing function. Due to the combination of liver failure and catabolic orientation of biochemical processes showed signs of enhanced accumulation of non-completely oxidized products of carbohydrate and nitrogen metabolism.

Key words: medulloblastoma in children, hematological and biochemical disorders.

Медуллобластома – это злокачественная опухоль, поражающая центральную нервную систему, зарождается в эмбриональных клетках [6]. Поэтому наиболее часто это заболевание встречается у детей возраста до 10 лет, причем у мальчиков наблюдается в 2-3 раза чаще, чем у девочек [2]. Причины, вызывающие возникновение медуллобластомы, на сегодняшний день остаются неизвестными, и даже трудно предположить, что является причиной, пусковым фактором или отправной точкой [7]. В этой связи дать какие бы то ни было рекомендации по профилактике этого вида опухолей достаточно сложно [5]. В этой связи более углубленное изучение на организменном уровне функционально-метаболических нарушений позволит иметь более точные представления о природе и патогенезе медуллобластом и своевременно их диагностировать, лечить и профилактировать рецидивы [3,4].

Цель исследования – выявить гематологические и биохимические нарушения у детей с медуллобластомами после оперативного лечения и стандартной химиолучевой терапии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования проведено комплексное динамическое обследование, лечение и наблюдение 40 детей с диагнозом медуллобластома мозжечка (I группа – исследовательская) и 20 здоровых детей (II группа – контрольная). Послеоперационное комплексное лечение пациенты проходили на базе отделения химиотерапии детей и взрослых Клинического онкологического диспансера г. Омска в период с 2009 по 2014 гг. Диагноз выставлялся в соответствии с российскими рекомендациями на основании анамнеза, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, гистологического исследования биоптата, полученного во время оперативного вмешательства.

Возраст пациентов на момент первичного обращения в онкологический диспансер составлял в среднем 10,5 лет (1,7 лет). Минимальный и максимальный возраст в группах при включении в исследование составлял 6 и 16 лет соответственно. Объемное образование мозжечка и клиническая симптоматика, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью, у всех пациентов были выявлены впервые. В связи с тем, что медуллобластома мозжечка является чрезвычайно быстро растущей опухолью, в исследование не включались пациенты, интервал у которых между временем появления первых симптомов заболевания и обращением за медицинской помощью превышал 1 месяц.

Перед включением детей в исследовательскую группу их родителям в доступной устной и письменной формах сообщали о характере предстоящего исследования и получали информированное согласие от законных представителей на участие детей в исследовании. Форма информированного согласия и само исследование были одобрены этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

Критерии включения:

1. Дети в возрасте от 6 до 16 лет с диагнозом медуллобластома мозжечка, подтвержденным цитологически и гистологически, перенесшие тотальное оперативное удаление опухоли;

2. Размеры опухоли менее 3 см в диаметре и отсут-

ствие метастазов и признаков, указывающих на их возможное наличие;

3. Отсутствие тяжелых общих и местных побочных реакций от химиолучевой терапии (грибковые поражения, геморрагии вследствие тромбоцитопении, стоматиты, ятрогенные ожоги);

4. Отсутствие на протяжении всего времени исследования факторов, существенно влиявших на физиологический рост ребенка (тяжелое соматическое заболевание, гормональные сбои, пищевое и иные отравления, дистрофические процессы и т.п.);

5. Отсутствие у обследуемых клинических, лабораторных и инструментальных признаков острых заболеваний, обострения или декомпенсации хронических воспалительных заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-суставной и других систем на момент обследования и за две недели до его начала;

6. Добровольное информированное письменное согласие родителей и/или законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения:

1. Дети в возрасте старше 16 лет и младше 6 лет с интервалом между временем появления первых симптомов заболевания и обращением за медицинской помощью более 1 месяца;

2. Наличие метастазов или подозрения на их наличие, размеры опухоли в диаметре более 3 см, неудовлетворительные эффекты оперативного лечения и/или развитие существенных осложнений, требовавших включения дополнительных препаратов и/или методов лечения, схем терапии;

3. Дети с некомпенсированной сопутствующей терапевтической и/или хирургической патологией со стороны почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, легких и системы гемостаза;

4. Отказ от участия в исследовании, в том числе нарушение лечебно-охранительного режима в послеоперационном периоде и в момент химиолучевой терапии;

5. Индивидуальная непереносимость используемых препаратов и участие в другом исследовании.

Клиническое обследование включало сбор жалоб пациентов и информации от их родителей, сбор анамнеза, общий осмотр и пробы, оценивающие функцию мозжечка. При сборе жалоб особое внимание обращали на наличие/выраженность симптомов внутричерепной гипертензии, метастазов опухоли, пигментация, характер оволосения, наличие зон депигментации).

Согласно стандартам терапии, а также разработанному дизайну исследования магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) использовали на этапе диагностики основной патологии. МРТ проводили на аппарате 1,5-тесловом магнитно-резонансном томографе (Siemens), а КТ – на 64-срезовом компьютерном томографе фирмы «Philips». При этом использовали как бесконтрастную томографию, так и контрастную томографию, согласно инструкции. В 100% случаев МРТ и КТ использовали также и в интервале 24-72 часов после проведения оперативного вмешательства для контроля и оценки эффективности тотального удаления опухоли. Для динамического наблюдения, контроля эффективности терапии и диагностики ранних рецидивов томографию проводили через 2-4 недели после проведения 1-го этапа химиолучевой терапии.

Ультразвуковое исследование до операции и в обо-

значенные временные интервалы выполняли всем пациентам на аппаратах Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США), PRO FOCUS BK (Швеция), HITACHI ASCENDENS (HITACHI, Япония) линейными датчиками частотой 5-12 МГц.

Всем пациентам после оперативного вмешательства проводили гистологическое исследование биопсийного материала на базе патоморфологического отделения Клинического онкологического диспансера г. Омска с использованием микроскопа OLYMPUS CX41 (Япония) при консультативной помощи Ф.И.О. Согласно результатам морфологического исследования, у всех обследуемых пациентов был выявлен один тип новообразования – классическая медуллобластома G4 степени злокачественности.

Всем пациентам до госпитализации, после операции и после химиолучевой терапии проводили идентичный спектр лабораторных исследований венозной крови и ее компонентов (помимо общепринятых стандартов предоперационного обследования). Биохимические показатели плазмы крови и мочи, а также уровень электролитов определяли с помощью стандартных наборов реактивов иммунохимическим методом (анализатор Cobas e 601, Roche Diagnostics, Франция). Развернутый анализ крови, общий анализ мочи и параметры гемостаза определяли, согласно нормативным документам с использованием оригинальных реактивов и расходных материалов соответственно на гематологическом анализаторе LH750 (Бекмен Кальтер, США), автоматической мочеиспускательной станции Aution Max (Arkrey, Япония) + iQ-200 (Iris, США), автоматическом коагулометре Sysmex CA-660 (Sysmex, Япония).

Лечение детей с медуллобластомой мозжечка включало хирургическое удаление новообразования, лучевую и химиотерапию. Удаление опухоли проведено в тотальном объеме, в рамках малоизмененных тканей. На завершающем этапе хирургического лечения герметично рану закрывали твердой мозговой оболочкой с дальнейшим послойным ушиванием тканей. На 20-25-й день после оперативного вмешательства проводили химиолучевое лечение согласно протоколу М-2000 (протокол лечения разработан совместно ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» и ИНХ им. акад. Н.Н. Бурденко).

От момента госпитализации до начала химиолучевой терапии проводился контроль анализов, топометрическая подготовка, разметка и составление плана лучевой терапии, оценивали риск лучевых реакций и осложнений. Непосредственно к началу химиолучевой терапии переходили на 7-й день госпитализации. Краниоспинальное облучение по радикальной программе проводили в следующем объеме: головной мозг с включением шейного отдела спинного мозга до уровня нижнего края С3-С4 облучали с двух параллельных боковых полей в положении лежа на боку или на животе. Суммарная очаговая доза для краниоспинального облучения составляла 36 Гр. Параллельно облучали заднюю черепную ямку, также использовали два встречных боковых поля. Верхняя граница зоны облучения на уровне мозжечкового намета, нижняя – по наружной поверхности затылочной кости. Суммарная очаговая доза при этом составляла 54 Гр. Сеанс облучения проводили ежедневно, 5 фракций (дней) в неделю, разовая доза облучения при этом составляла не более 2 Гр (1,8-2 Гр). Параллельно с 7-го дня госпитализации, ежедневно вводился химиопрепарат – винкристин 1,5 мг/м² внутривенно капельно. Всего курс составлял 6 введений.

При проведении химиолучевой терапии в подавляющем большинстве случаев наблюдались лучевые реакции и повреждение тканей, окружающих опухоль и попадающих в облучаемый объем, а также общие и местные побочные эффекты химиотерапии. К общим лучевым реакциям, наблюдаемым у пациентов исследуемых групп, относились: ухудшение общего состояния (слабость, кратковременное повышение температуры тела, головокружение); нарушение функции желудочно-

кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея); гемопоэтические нарушения (лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения и др.). Гораздо чаще при проведении лучевой терапии встречались местные лучевые реакции: выпадение волос, ощущение тяжести в голове/головокружение и нарушение слуха.

Максимальная длительность наблюдения за пациентами составляла 2 года. В качестве двух контрольных точек были выбраны 30-й день послеоперационного периода (соответствует периоду повторной госпитализации в отделение химиотерапии после оперативного вмешательства) и 60-й день химиолучевой терапии (соответствует окончанию первого этапа химиолучевой терапии).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (σ). Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

Результаты и обсуждение

Свыше 90% детей предъявляли жалобы на головные боли. В половине случаев у детей наблюдались различные формы нарушения сна. Реже (в 13% случаев) выявлялась диплопия, атаксия и рвота. Остальные симптомы поражения мозжечка и/или повышения внутричерепного давления были в единичных случаях или не наблюдались вообще. Наиболее часто встречались опухоли, локализовавшиеся в черве мозжечка, реже опухоль располагалась в одном из полушарий мозжечка.

Дети контрольной и исследуемой группы были сопоставимы по антропометрическим показателям и половой принадлежности (табл. 1).

Таблица 1
Антропометрические параметры и половой состав исследуемых групп (M±σ)

Параметры	Группа I (n=40)	Группа II (n=20)
Индекс массы тела	15,2±1,1*	15,9±1,1^
Рост, см	136,0±8,2*	139,2±14,20
Масса тела, кг	38,1±6,31*	37,1±5,14
Возраст, лет	10,0±1,2*	10,0±1,6 ^
Мальчики, абс. (%)	26 (65,0%)	12 (60,0%)
Девочки, абс. (%)	14 (35,0%)	8 (40,0%)

Примечание: * - pI-II>0,05.

Интенсивность эритропоза у детей на протяжении всего периода наблюдения была снижена в среднем на 18-20% (табл. 2) по сравнению с контролем (по концентрации гемоглобина и содержанию эритроцитов). При этом в ходе лечения наблюдалась лишь тенденция снижения гемоглобина и эритроцитов по отношению к исходному уровню. В связи с синхронным снижением обоих параметров, содержание гемоглобина в каждом эритроците было сопоставимо с физиологической нормой и не отличалось в ходе всего наблюдения от группы контроля, что нашло отражение в практически идентичном значении цветового показателя во всех группах.

Вероятно, изменением уровня общего количества эритроцитов в периферической крови обусловлено значимое снижение показателя гематокрита в среднем на 13% по отношению к контролю на протяжении всего периода наблюдения. Аналогично с динамикой изменения показателей красной крови менялся и уровень

Гематологические показатели детей с медуллобластомой головного мозга (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n=40)			Группа II (n=20)
	До лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Гемоглобин, г/л	111,5 [*] (101,0; 119,5)	108,0 [^] (99,8; 115,8)	111,5 [^] (105,8; 123,0)	134,8 (127,1; 138,2)
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,70 [^] (3,20; 4,00)	3,18* [^] (3,00; 4,03)	3,99 [^] (3,37; 4,10)	4,30 (4,15; 4,50)
Цветовой показатель	0,90 (0,90; 0,98)	0,95 (0,91; 0,99)	0,90 (0,89; 0,95)	0,95 (0,90; 1,00)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	222,0 [^] (180,0; 256,3)	147,5* [^] (119,5; 164,8)	187,5* [^] (168,0; 239,0)	295,1 (262,1; 315,2)
СОЭ, мм/ч	25,0 [^] (21,5; 27,0)	21,0 [^] (19,2; 26,3)	18,0* [^] (15,7; 21,0)	5,2 (3,6; 5,8)
Показатель гематокрита, %	29,0 [^] (28,0; 31,0)	30,0 [^] (27,0; 31,0)	29,0 [^] (27,0; 31,0)	34,2 (32,3; 35,6)

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с параметрами до лечения, ^ - p<0,05 по отношению к контролю (группе III).

гематокрита, лишь имея тенденцию к сгущению крови в ходе проводимой химиолучевой терапии. На этот факт необходимо особенно обратить внимание в связи с тем, что одновременно с ростом уровня гематокрита наблюдалось в динамике снижение количества эритроцитов на 3,2% по отношению к исходному значению. Следовательно, именно значительная гиповолемия могла привести к гемоконцентрации на фоне сниженного показателя гематокрита у детей с медуллобластомой головного мозга.

Исходный уровень тромбоцитов был на 24,8% меньше контроля, что, вероятно, было связано с относительно коротким промежутком времени, прошедшим после хирургического вмешательства. Через 30 дней с начала химиолучевой терапии уровень тромбоцитов снижался на 33,6% до минимального значения в ходе наблюдения, что, на наш взгляд, было связано с рядом факторов, обусловленных проводимой терапией, ее побочными эффектами и, прежде всего, с уменьшением интенсивности энергоемких процессов, протекающих в мегакариocyтах как основных источниках тромбоцитов. По мере окончания химиолучевой терапии содержание тромбоцитов увеличилось на 27,1%, однако все равно оставалось меньше исходного уровня и контрольных значений на 15,5% и 36,5% соответственно.

Скорость оседания эритроцитов при госпитализации детей было в среднем в 5 раз выше, чем в группе контроля. В ходе проводимого лечения данный показатель постепенно уменьшался, достигая своего минимума к окончанию терапии – снижение на 28% относительно исходного уровня. Однако, даже на момент завершения исследования скорость оседания эритроцитов превышала более чем в 3 раза контрольные значения. На наш взгляд, увеличение скорости оседания эритроцитов у обследуемых детей был связан с рядом факторов. Во-первых, перенесенное ранее хирургическое вмешательство способствовало выбросу в кровь факторов, усиливающих адгезию форменных элементов (тканевого тромбопластина, веществ катаболического пула). Во-вторых, вследствие агрессивного воздействия используемых цитостатиков в тканях образовывались токсические вещества, осаждавшиеся на поверхности мембран форменных элементов крови и менявших их дзета-потенциал. В-третьих, на фоне проводимой терапии изменялся количественный и качественный состав лейкоцитов крови (табл. 3), что вызывало нарушение

Таблица 2 баланса глобулинов, диспротеинемии и способствовало манифестации инфекционных осложнений.

Согласно полученным результатам (табл. 3), максимально выраженная лейкопения наблюдалась у детей на 30-е сутки терапии, а к моменту окончания курса лечения отмечалась тенденция к нормализации уровня лейкоцитов крови.

Уровень нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов в период всего наблюдения значимо не отличался от контрольных значений. Более того, к окончанию терапии по гематологическим параметрам выявлена тенденция к увеличению количества эозинофилов, что, вероятно, было связано с уменьшением количества стрессовых гормонов в крови и снижению их эффектов, связанных с лизисом иммунокомпетентных клеток в селезенке, тимусе и лимфатических узлах. Наиболее выраженное снижение было отмечено по уровню лимфоцитов при анализе второй и третьей контрольных точек, когда их

Таблица 3

Уровень лейкоцитов крови у детей с медуллобластомой головного мозга во время проведения химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n=40)			Группа II (n=20)
	До лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,20 [^] (4,65; 7,28)	3,65* [^] (2,50; 3,88)	4,50* [^] (3,98; 6,08)	6,12 (5,51; 6,89)
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,0 (0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,0 (0,5; 1,5)
Нейтрофилы сегментоядерные, %	73,0 [^] (67,0; 76,0)	75,0 [^] (66,3; 78,0)	73,5 [^] (64,5; 76,0)	65,5 (61,4; 68,2)
Эозинофилы, %	1,0 (0; 3,0)	1,0 (0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0; 2,0)
Лимфоциты, %	17,0 [^] (15,0; 22,3)	16,0 [^] (12,0; 20,0)	16,0 [^] (14,0; 20,0)	25,0 (22,0; 27,0)
Моноциты, %	5,0 [^] (2,0; 7,0)	5,0 [^] (2,75; 6,2)	5,0 [^] (2,0; 7,0)	7,0 (6,0; 8,0)

Примечание здесь и далее: * - p<0,05 в сравнении с параметрами до лечения, ^ - p<0,05 по отношению к контролю (группе II).

количество составляло всего лишь 64% от контрольных значений. Существенное снижение количества моноцитов крови было отмечено только на 30-й день терапии, в то время как в остальные периоды наблюдения значимых отличий выявлено не было.

Таким образом, максимально неблагоприятным по выраженности лейкопении у детей с медуллобластомой головного мозга, проходящих химиолучевую терапию, являются 30-е сутки курса: в эти сроки наблюдается сочетание лимфоцитопении и моноцитопении. Тем самым, организм ребенка становится более уязвим и для патогенной, и для сапрофитной микрофлоры как бактериальной, так и вирусной этиологии.

Анализ гематологических параметров у детей с медуллобластомой головного мозга, проходящих стандартный курс химиолучевой терапии, выявил ряд особенностей. Во-первых, на фоне основной патологии и проводимой терапии наблюдается развитие анемии и тромбоцитопении, сопровождающихся признаками дегидратации организма. Во-вторых, угнетение «белого» ростка красного костного мозга существенно сказывается на образовании лимфоцитов и моноцитов. Данные изменения указывают на необходимость более глубокого анализа причин и механизмов их развития, а также способов их профилактики и коррекции.

Данные, приведенные в таблице 4, позволяют заключить о нормогликемии у обследуемых пациентов, что, вероятнее всего, было связано как с поддерживающей терапией, так и с существенным ростом синтеза катехоламинов и глюкокортикоидов. Это подтверждается тем, что на 30-й день химиолучевой терапии и сразу же по ее окончании в крови пациентов отмечался суще-

Биохимические параметры крови у детей с медуллобластомой в динамике проведения стандартной химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n=40)			Группа II (n=20)
	До лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Глюкоза, ммоль/л	5,23 (4,80; 5,50)	5,00 (4,60; 5,40)	5,00 (4,68; 5,53)	5,25 (4,85; 5,62)
Молочная кислота, ммоль/л	1,45 (1,18; 1,73)	1,66* [^] (1,35; 1,97)	1,62* [^] (1,32; 1,96)	1,25 (1,05; 1,33)
Пируват, ммоль/л	0,065 (0,050; 0,083)	0,073* [^] (0,066; 0,095)	0,073* [^] (0,064; 0,095)	0,060 (0,050; 0,070)
Общий белок, г/л	67,5 [^] (64,0; 71,0)	64,0* [^] (60,8; 68,0)	68,0 [^] (64,75; 72,0)	73,2 (69,1; 75,4)
Альбумины, г/л	43,0 (40,0; 45,3)	34,0* [^] (30,0; 36,0)	39,5* [^] (37,7; 42,0)	45,4 (43,1; 47,2)
Глобулины, г/л	25,0 (23,8; 29,0)	21,0* [^] (17,4; 22,1)	21,5* [^] (17,9; 22,9)	29,4 (25,1; 30,5)

ственный рост концентрации недоокисленных продуктов – молочной и пировиноградной кислот. Увеличение концентрации лактата и пирувата достигало соответственно 48,1% и 35,7%. Это свидетельствовало о преобладании в организме пациентов катаболических процессов в анаэробных условиях, а также существенном распаде молекул белковой природы для синтеза углеводов.

При сравнении содержания общего белка в сыворотке крови с исходными показателями и показателями контрольной группы выявлялись значимые отличия только в последнем случае и составляли значимо 14,4% между уровнем, характерным для второй контрольной точки, и группой II. Однако при сравнении белковых фракций выявлены более глубокие нарушения метаболических процессов у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике стандартной химиолучевой терапии. Так, снижение концентрации альбумина на 30-й и 60-й день курса по отношению к исходным величинам составило соответственно 20,9% и 8,1%, а по отношению к контролю – 33,5% и 14,9%.

При этом, необходимо отметить, что снижение уровня альбуминов на 30-й день проведенной терапии составило в среднем 22%, в то время как глобулинов – 15%, что указывает на верность, высказанного ранее предположения о существенном изменении белкового профиля сыворотки крови вследствие изменения количественного и качественного состава лейкоцитов. Синтез глобулинов по отношению к исходному уровню к 30-м и 60-м суткам химиолучевой терапии уменьшался соответственно на 16,0% и 14,0%, а к контрольной группе – на 28,6% и 26,9%. Также необходимо обратить внимание на то, что при динамическом наблюдении выявлено выравнивание степени снижения синтеза глобулинов и альбуминов к 60-му дню терапии. Вероятнее всего, это связано с коррекцией рациона детей, профилактикой инфекционных осложнений антибактериальной терапией, а также выявленными ранее признаками уменьшения количества иммунокомпетентных клеток крови.

О преобладании катаболической направленности в белковом обмене свидетельствовала и динамика изменений продуктов азотистого обмена. Так, если в процессе химиолучевой терапии по концентрации мочевины в

сыворотке крови наблюдалась лишь тенденция к ее повышению, то продукция креатинина значимо увеличивалась в среднем на 6,0% относительно исходного уровня. Такие изменения, с одной стороны, указывали на разрушение белковых структур и использование их в качестве источника энергии, с другой – на относительно сохранную детоксикационную функцию печени (табл. 5).

Выявленные ранее признаки недостаточности печени и уменьшение ее белоксинтетической активности негативно сказались и на концентрации трансферрина и ферритина в крови. Оба вещества в основе своей имеют белковую

Биохимические показатели функционирования печени у детей с медуллобластомой в динамике химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n=40)			Группа II (n=20)
	До лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Мочевина, ммоль/л	4,45 (3,88; 4,93)	4,20 (3,28; 5,03)	4,70* [^] (3,75; 5,15)	4,22 (3,95; 4,55)
Креатинин, мкмоль/л	59,0 (54,0; 67,0)	66,0* [^] (58,8; 74,3)	67,1* [^] (59,0; 79,5)	56,2 (48,9; 58,1)
Общий билирубин, ммоль/л	10,6 (10,2; 11,0)	12,9* [^] (11,2; 15,8)	10,8 (10,5; 11,1)	10,8 (10,0; 11,2)
АЛТ, ммоль/л	0,50 (0,42; 0,57)	0,97* [^] (0,66; 1,46)	0,57 (0,49; 0,61)	0,52 (0,45; 0,55)
АСТ, ммоль/л	0,38 (0,31; 0,43)	0,52* [^] (0,49; 0,79)	0,40 [^] (0,38; 0,45)	0,32 (0,30; 0,35)
ПТИ, %	99,0 (96,0; 100,0)	98,0 (95,0; 100,0)	99,0 (95,0; 100,0)	99,0 (95,0; 100,0)
АЧТВ, сек.	29,0 (25,0; 33,3)	32,2 [^] (27,2; 38,1)	30,6 [^] (26,8; 35,9)	25,4 (23,5; 26,1)
Протромбин, %	95,0 (93,0; 99,0)	88,5* [^] (84,4; 90,8)	85,5* [^] (81,8; 91,4)	95,0 (92,0; 99,0)

природу. Особенностью ферритина является то, что он, помимо печени (главный источник), синтезируется также в селезенке, костном мозге, миокарде, легких, почках и щитовидной железе. Уменьшение концентрации обоих веществ прогрессировало по мере увеличения длительности проводимой терапии (табл. 6). Если к 30-му дню снижение концентрации трансферрина и ферритина по отношению к исходному уровню составило 19,6% и 9,5% соответственно, то к моменту окончания терапии это уменьшение составило уже 26,9% и 11,3%.

Параметры обмена железа у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике стандартной химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)

Показатель	Группа I (n=40)			Группа II (n=20)
	До лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Железо сывороточное, мкмоль/л	20,0 (18,8; 23,3)	15,5* [^] (13,0; 17,0)	18,5 [^] (16,8; 21,3)	23,5 (21,8; 25,0)
Трансферрин, г/л	2,75 (2,36; 3,22)	2,21* [^] (2,01; 2,33)	2,01* [^] (1,89; 2,14)	2,95 (2,66; 3,35)
Ферритин, мкг/л	80,5 (64,0; 97,3)	72,88* [^] (54,2; 75,4)	71,37* [^] (56,12; 75,02)	84,1 (76,2; 90,4)

Вследствие существенного снижения печенью синтеза ферритина и трансферрина в организме больных значительно уменьшается транспортировка ионов железа трехвалентной формы, а это, в свою очередь, приводит к лавинообразному накоплению свободных токсичных феррионов и интенсификации процессов свободно-радикального окисления [1].

Таким образом, в ходе проведенного исследования был выявлен ряд гематологических и метаболических особенностей, наблюдаемых у детей с медуллобластомой головного мозга, подвергнутых стандартной химиолучевой терапии. Они выражаются в развитии анемии и тромбоцитопении, уменьшении содержания

лимфоцитов и моноцитов в периферической крови. На основании ряда биохимических показателей крови констатируется парциальная функциональная печеночная недостаточность и деструкция гепатоцитов, которые, прежде всего, сказывались на ее белоксинтезирующей функции. Вследствие сочетания печеночной недостаточности и катаболической направленности биохимических процессов, протекавших в организме больных, были выявлены признаки усиленного накопления недоокисленных продуктов углеводного и азотистого обменов. С учетом выявленных функционально-метаболических нарушений у детей с медуллобластомами эффективными могут оказаться патогенетически обоснованные нутриенты, что будет предпринято в на-

ших последующих исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 18.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукач В.Н., Орлов Ю.П., Долгих В.Т. и др. Обмен железа и его роль при травматической болезни // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №1. – С.78-81.
2. Шондус Д.Х., Щербенко О.И. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы // Вестник РНЦРР. – 2013. – Т. 3. №13. – С.1-46. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/shonus_13.htm.
3. Howell R.M., Giebel A., Koontz-Raisig W., et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton craniospinal irradiation for medulloblastoma // Radiat. oncol. – 2012. – Vol. 24. №7. – P.116-122.
4. Jones B., Wilson P., Nagano A., et al. Dilemmas concerning

dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma // Br. J. Radiol. – 2012 – Vol. 85. – P.912-918.

5. Slampa P., Zitterbart K., Dusek L., et al. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position // Rep. Pract. Oncol. Radiother. – 2006. – Vol. 11. №6. – P.265-272.

6. Tompson M., Fuller C., Hogg T., et al. Genomic indentifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations // J. Clin. Onkol. – 2006. – Vol. 24. – P.1924-1932.

7. Yang Z.J., Ellis T., Markant S.L., et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of patched in lineage-restricted progenitors or stem cells // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 14. – P.135-145.

REFERENCES

1. Lukach V.N., Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., et al. Iron metabolism and its role in traumatic disease // Anesteziologija i reanimatologija – 2014. – №1. – P.78-81. (in Russian)
2. Shondus D.X., Shsherbenko O.I. Medulloblastoma in children. Clinic, diagnostics, treatment, unresolved problems // Vestnik RNCRR. – 2013. – Vol. 3. № 13. – P.1-46. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/shonus_13.htm (in Russian)
3. Howell R.M., Giebel A., Koontz-Raisig W., et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton craniospinal irradiation for medulloblastoma // Radiat. oncol. – 2012. – Vol. 24. №7. – P.116-122.
4. Jones B., Wilson P., Nagano A., et al. Dilemmas concerning

dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma // Br. J. Radiol. – 2012 – Vol. 85. – P.912-918.

5. Slampa P., Zitterbart K., Dusek L., et al. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position // Rep. Pract. Oncol. Radiother. – 2006. – Vol. 11. №6. – P.265-272.

6. Tompson M., Fuller C., Hogg T., et al. Genomic indentifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations // J. Clin. Onkol. – 2006. – Vol. 24. – P.1924-1932.

7. Yang Z.J., Ellis T., Markant S.L., et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of patched in lineage-restricted progenitors or stem cells // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 14. – P.135-145.

Информация об авторах:

Корчагина Яна Александровна – аспирант кафедры, врач-онколог, e-mail: onkologiya85@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812) 230378, e-mail: ptof_dolgih@mail.ru.

Information About the Authors:

Korchagina Yana Alexandrovna – postgraduate student, oncologist, e-mail: onkologiya85@mail.ru; Dolgikh Vladimir Terent'evich – MD, PhD, DSc in Medicine, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of Omsk State Medical University 8(3812) 230378, e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

© СЕМИНСКИЙ И.Ж., АРТАМОНОВА З.А., НАМОКОНОВ Е.В. – 2015
УДК: 616-001-06:612.32/33:612.014.423

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ОБРАТИМОЙ ОККЛЮЗИИ КРАНИАЛЬНОЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ-6, -8

Игорь Жанович Семинский¹, Зоя Александровна Артамонова², Евгений Владимирович Намоконов²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, зав. – д.м.н., проф. И.Ж. Семинский;
²Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Намоконов)

Резюме. На модели острой обратимой окклюзии краниальной брыжеечной артерии изучена динамика ИЛ-6, ИЛ-8, показателей клеточного иммунитета в корреляции с изменениями структуры стенки тонкой кишки. Эксперимент проведен на 60 самцах белых беспородных крыс массой 0,2-0,22 кг. Выявлено, что острая окклюзия краниальной брыжеечной артерии сопровождается выраженными изменениями в иммунной системе и развитием синдрома системной воспалительной реакции, который усугубляется при реперфузии. При этом восстановление кровотока на

третий час ишемии характеризуется минимальными структурными изменениями стенки кишки со стабилизацией общего числа лимфоцитов и ростом провоспалительных цитокинов. Реперфузия на шестой час ишемии вызывает дальнейшее снижение общего числа лимфоцитов, увеличение концентрации ИЛ-6 при отсутствии некротических изменений в стенке кишки. Реперфузия на восьмой час ишемии приводит к прогрессированию некротических изменений в стенке кишки, нарастающему синдрому системной воспалительной реакции и дальнейшему снижению числа лимфоцитов в крови экспериментальных животных.

Ключевые слова: острая окклюзия брыжеечной артерии, реперфузия, цитокины, клеточный иммунитет, эксперимент, краниальная брыжеечная артерия, интерлейкин-6, интерлейкин-8, *a. mesenterica cranialis*.

EFFECTS OF ACUTE REVERSIBLE OCCLUSION OF THE CRANIAL MESENTERIC ARTERY ON THE DYNAMICS OF CELLULAR IMMUNITY, AND INTERLEUKIN 6, 8

I.Zh. Seminsky¹, Z.A. Artamonov², E.V. Namokonov²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. On the model of acute reversible occlusion of the cranial mesenteric artery studied the dynamics of IL-6, IL-8, cellular immunity correlated with the morphological structure of the small intestine wall. The experiment was conducted on 60 male albino rats weighing 0,2-0,22 kg. It was revealed that the acute occlusion of the cranial mesenteric artery is accompanied by marked changes in the immune system and the development of systemic inflammatory response syndrome, which is compounded by reperfusion. At the same time the restoration of blood flow in the third hour of ischemia is characterized by minimal structural changes in the bowel wall with the stabilization of the total number of lymphocytes and the continued growth of proinflammatory cytokines. Reperfusion of the sixth hour of ischemia causes a decrease in the progression of lymphocytes, increase in IL-6 concentration in the absence of necrotic changes in the intestinal wall. On the eighth hour of reperfusion ischemia leads to the progression of necrotic changes in the intestinal wall, the progression of systemic inflammatory response syndrome and further reducing the number of lymphocytes in the blood of experimental animals.

Key words: acute mesenteric artery occlusion, reperfusion, cytokines, cell-mediated immunity, an experiment, interleukin-6, 8, interleukin-8, cranial mesenteric artery.

Острая мезентериальная ишемия в спектре ургентных хирургических заболеваний до настоящего времени занимает одно из первых мест по количеству летальных исходов [1,2,6,7]. В хирургическом лечении данной патологии остается множество нерешенных проблем, основными из которых являются ранняя диагностика заболевания, определение объема оперативного лечения, выявление прогрессирования некроза кишки в послеоперационном периоде, сроки и необходимость выполнения программированных релапаротомий, лечение реперфузионного синдрома [1,2,4,6,7,8,9].

Желудочно-кишечный тракт можно считать самым большим и самым функционально активным органом иммунной системы. Также следует отметить, что лимфоидная ткань ЖКТ является составляющей единой лимфоидной системы, ассоциированной со слизистыми оболочками [5]. Это означает, что окклюзия мезентериального русла, равно как и его реперфузия, приведут к изменениям в иммунном статусе организма.

Целью нашего исследования явилось выявление корреляций между содержанием провоспалительных цитокинов, показателей клеточного иммунитета и изменениями структуры стенки кишки на модели острой обратимой окклюзии краниальной брыжеечной артерии (*a. mesenterica cranialis*).

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью нами был проведен эксперимент на 60 самцах белых беспородных крыс массой 0,2-0,22 кг, которым под общим обезболиванием выполнялась лапаротомия, забор крови (исходные показатели) и обратимая окклюзия краниальной брыжеечной артерии у основания корня брыжейки. Все животные, в зависимости от времени ишемии и реперфузии, были разделены на 2 группы (табл. 1).

1 группа (n=30) – животные с моделированием острой необратимой окклюзии краниальной брыжеечной артерии. Кровь для исследования забирали во время лапаротомии и перед выводом животного из эксперимента вместе с тканями на гистологическое исследование. Группа подразделена, в зависимости от продол-

жительности ишемии, на три подгруппы: 1.1 подгруппа – ишемия составила 3 ч; 1.2 подгруппа – ишемия 6 ч; 1.3 подгруппа – ишемия 8 ч.

Таблица 1

Количественная характеристика экспериментальных животных		
№ группы	Название группы	Количество животных (n)
1	Группа необратимой окклюзии	
	1.1 Подгруппа 3-х часовой ишемии	10
	1.2 Подгруппа 6-ти часовой ишемии	10
	1.3 Подгруппа 8-ми часовой ишемии	10
2	Группа обратимой окклюзии (реперфузии)	
	2.1 Подгруппа реперфузии после 3-х часовой ишемии	10
	2.2 Подгруппа реперфузии после 6-ти часовой ишемии	10
	2.3 Подгруппа реперфузии после 8-ми часовой ишемии	10

2 группа (n=30) – животные с моделированием острой обратимой окклюзии краниальной брыжеечной артерии. Всем животным этой группы в разные временные промежутки выполняли реперфузию. Кровь на исследование забирали во время лапаротомии, релапаротомии и на третий час реперфузии, перед выводом животного из эксперимента, вместе с тканями на гистологическое исследование. В зависимости от времени ишемии группа разделена на три подгруппы: 2.1 – ишемия 3 ч, затем реперфузия; 2.2 – ишемия 6 ч, затем реперфузия; 2.3 – ишемия 8 ч, затем реперфузия.

Определение уровня провоспалительных цитокинов [3] ИЛ-6 в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Cusabio Biotech Co., Ltd» (Китай), уровня ИЛ-8 в плазме крови – иммуноферментным методом с помощью набора «Ray Biotech, Inc.» (Германия).

Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляли стандартным методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания с использованием лизирующего/фиксирующего раствора VersaLyse/IOtest 3 Fixative solution (Beckman Coulter) и панели моноклональных антител IOtest Anti-Rat (Beckman Coulter). Цитофлуориметрию осуществляли на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC-500» (Beckman Coulter, USA). Данные анализировали с помощью программы CXP Cytometer (Beckman Coulter).

Эксперименты на животных были проведены с учетом положений, регламентируемых приложением

№ 8 («Правила гуманного обращения с лабораторными животными»), «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также приказом № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР. Морфологический материал подвергался стандартной проводке и заливке в парафин, полученные препараты окрашивали гематоксилин-эозином. Фотофиксацию и морфометрию проводили на микроскопе OLYMPUS CX 31 с применением программного обеспечения МЕКОС.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica-6 for Windows» (StatSoft, USA, 1999) и критерия Уилкисона с определением статистической значимости различий. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что через три часа после окклюзии краниальной брыжеечной артерии у всех животных в общем кровотоке отмечается снижение абсолютного числа лимфоцитов на 40,65% и рост иммунорегуляторного индекса (ИРИ) по отношению к исходным показателям ($p < 0,005$) (табл. 2). В этот же временной промежуток наблюдается стремительный рост концентрации провоспалительных цитокинов (табл. 3).

На микропрепаратах тонкой кишки подгруппы 1.1 (трехчасовая ишемия) отмечается сохранение рельефа слизистой оболочки. Собственная пластинка и подслизистая основа утолщены и разрыхлены за счет отека. Кровенаполнение сосудов неравномерное: артерии находятся в спавшемся состоянии, вены и капилляры слабого и умеренного наполнения, имеются локальные диапедезные кровоизлияния. На апикальной поверхности энтероцитов определяется хорошо выраженная щеточная каемка, гликокаликс сохранен, что свидетель-

ствует об ишемической стадии заболевания.

Реперфузия на этом сроке приводит к стабилизации общего числа лимфоцитов и уменьшению значения ИРИ относительно такового в подгруппе 1.1 на 20,1%, ($p < 0,005$) (табл. 2). Также наблюдается рост провоспалительных цитокинов: содержание ИЛ-6 увеличилось в 13,8 раз, а ИЛ-8 – в 10,25 раз от исходного (табл. 3). Структура тонкой кишки в подгруппе 2.1 (реперфузия после трехчасовой ишемии) практически соответствует норме. Сохраняются явления отека подслизистой оболочки и собственной пластинки, умеренная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

Нарастание ишемии сопровождается прогрессирующим уменьшением числа лимфоцитов и увеличением ИРИ. Так к шестому часу число лимфоцитов снижается

Динамика концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 плазмы крыс в зависимости от времени окклюзии брыжеечного русла и реперфузии (медиана; 0,25; 0,75)

Показатели	Исходные показатели	Подгруппы					
		1.1 (n=10)	2.1 (n=10)	1.2 (n=10)	2.2 (n=10)	1.3 (n=10)	2.3 (n=10)
ИЛ-6, пг/мл	0,34 0,17 0,395	3,43 2,888 4,451 $p_1 \leq 0,036$	4,688 4,297 5,079 $p_6 \leq 0,036$ $p_2 \leq 0,020$	5,90 4,839 6,128 $p_2 \leq 0,036$ $p_2 \leq 0,020$	7,899 6,377 8,774 $p_8 \leq 0,036$ $p_8 \leq 0,020$	5,626 5,081 6,01 $p_3 \leq 0,062$ $p_3 \leq 0,020$	9,4 8,216 14,85 $p_{10} \leq 0,036$ $p_{11} \leq 0,020$
ИЛ-8, пг/мл	0,12 0,06 1,044	0,492 0,246 1,968 $p_1 \leq 0,05$	1,23 0,615 1,845 $p_6 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	0,246 0 0,984 $p_2 \leq 0,062$ $p_2 \leq 0,05$	1,722 1,107 1,968 $p_8 \leq 0,020$ $p_8 \leq 0,020$	1,476 0,369 2,58 $p_3 \leq 0,046$ $p_3 \leq 0,046$	0,984 0,492 1,476 $p_{10} \leq 0,06$ $p_{11} \leq 0,05$

Примечания: p_1 – уровень значимости между исходными показателями и показателями подгруппы 1.1; p_2 – уровень значимости между 1.1 и 1.2 подгруппами, p_3 – уровень значимости между 1.2 и 1.3 подгруппами, p_4 – уровень значимости между исходными показателями и 1.2 подгруппой, p_5 – уровень значимости между исходными показателями и 1.3 подгруппой, p_6 – уровень значимости между подгруппами 1.1 и 2.1, p_7 – уровень значимости между исходными показателями и показателями 2.1, p_8 – уровень значимости между подгруппами 1.2 и 2.2, p_9 – уровень значимости между исходными показателями и показателями 2.2, p_{10} – уровень значимости между подгруппами 1.3 и 2.3, p_{11} – уровень значимости между исходными показателями и показателями 2.3.

на 49,52% ($p < 0,005$) от исходного. Концентрация ИЛ-6 в данной временной промежуток увеличивается в 17 раз ($p \leq 0,020$), а ИЛ-8 – в два раза ($p \leq 0,05$) относительно исходных показателей.

Таблица 2

Динамика общего числа лимфоцитов, CD4, CD8 клеток в зависимости от времени окклюзии брыжеечного русла и при реперфузии (медиана; 0,25; 0,75)

Показатели	Исходные показатели	Подгруппы					
		1.1	2.1	1.2	2.2	1.3	2.3
Лимфоциты, кл/мкл	8998 6569 11374	5340 4694 8360 $p_1 \leq 0,046$	5400 4989 5811 $p_6 \leq 0,062$ $p_2 \leq 0,032$	4542 3790 6719 $p_2 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,03$	4093 2798 5453 $p_8 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,03$	3114 2289 4051 $p_3 \leq 0,046$ $p_3 \leq 0,020$	1229 624 1827 $p_{10} \leq 0,046$ $p_{11} \leq 0,020$
CD4, кл/мкл	2594 2068 2748	3916 2493 4993 $p_1 \leq 0,05$	2335 2108 2562 $p_6 \leq 0,062$ $p_2 \leq 0,062$	4037 1743 6159 $p_2 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,046$	1495 594 2618 $p_8 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	1599 746 2593 $p_3 \leq 0,046$ $p_2 \leq 0,032$	844 695 6667 $p_{10} \leq 0,062$ $p_{11} \leq 0,062$
CD8, кл/мкл	2122 645 2174	1916 1133 2001 $p_1 \leq 0,05$	1240 1097 1382 $p_6 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	1566 554 2599 $p_2 \leq 0,046$ $p_2 \leq 0,05$	523 315 810 $p_8 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,046$	413 181 681 $p_3 \leq 0,020$ $p_2 \leq 0,020$	158 123 989 $p_{10} \leq 0,05$ $p_{11} \leq 0,046$
CD4/CD8, у.е.	1,264 1,222 3,208	2,155 1,64 2,608 $p_1 \leq 0,05$	1,901 1,866 1,937 $p_6 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	2,365 2,152 2,870 $p_2 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,046$	2,543 1,887 3,187 $p_8 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	3,935 3,836 4,06 $p_3 \leq 0,0320$	6,271 5,802 6,567 $p_{10} \leq 0,046$ $p_{11} \leq 0,020$

Примечания: p_1 – уровень значимости между исходными показателями и показателями подгруппы 1.1; p_2 – уровень значимости между 1.1 и 1.2 подгруппами, p_3 – уровень значимости между 1.2 и 1.3 подгруппами, p_4 – уровень значимости между исходными показателями и 1.2 подгруппой, p_5 – уровень значимости между исходными показателями и 1.3 подгруппой, p_6 – уровень значимости между подгруппами 1.1 и 2.1, p_7 – уровень значимости между исходными показателями и показателями 2.1, p_8 – уровень значимости между подгруппами 1.2 и 2.2, p_9 – уровень значимости между исходными показателями и показателями 2.2, p_{10} – уровень значимости между подгруппами 1.3 и 2.3, p_{11} – уровень значимости между исходными показателями и показателями 2.3.

Через 6 часов после окклюзии (подгруппа 1.2) на микропрепаратах обращает на себя внимание резкое расстройство кровообращения в виде отека, венозного полнокровия, распространенных диапедезных кровоизлияний, стазов и тромбов в венах. В эпителии, выстилающем ворсинки, встречаются единичные дистрофически-измененные клетки, имеющие вид крупных вакуолей, контуры ядер в таких клетках не определяются. Щеточная каемка на апикальной поверхности энтероцитов частично сохранена, в большей части энтероцитов не определяется. В единичных полях зрения на верхушке ворсинок отмечается слушивание энтероцитов в просвет кишки, с обнажением соединительнотканной основы ворсинок.

Реперфузия на шестой час ишемии приводит к уменьшению числа лимфоцитов на 54,51% относительно исходных показателей (табл. 2). Вместе с тем, ИРИ статистически значимо не изменяется, по сравнению с подгруппой шестичасовой ишемии. При этом содержание ИЛ-6 статистически значимо увеличивается до 7,9 пг/мл, а ИЛ-8 – до 1,7 пг/

мл ($p \leq 0,020$) (табл. 3).

Гистологическая картина кишечника в подгруппе 2.2 (реперфузия на шестой час окклюзии) соответствует стадии ишемии. Наблюдаются отек, венозное полнокровие, диапедез эритроцитов и лейкоцитов, диффузная макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, имеются эозинофилы. Высота ворсинок незначительно уменьшается. Щеточная кайма сохранена на 50%. Наблюдается десквамация эпителия ворсинок. Некротические изменения отсутствуют.

Наибольшее снижение числа лимфоцитов выявлено через 8 часов после пережатия краниальной брыжеечной артерии и составило 65,40% от исходных показателей ($p < 0,005$) (табл. 2). При этом абсолютное число CD4-клеток уменьшилось на 38,40%, CD8-клеток – на 80,56% относительно исходных показателей. Следует отметить, что в этот временной промежуток ИРИ увеличился более чем в три раза. Продолжает расти концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, (табл. 3).

Гистологически на восьмой час ишемии отмечается укорочение и утолщение кишечных ворсинок за счет выраженного отека. Очаги кровоизлияний увеличиваются, отек распространяется на мышечную оболочку. Встречаются очаговые кровоизлияния в брыжейку кишечника. Практически все энтероциты были изменены по типу баллонной дистрофии, что можно расценивать как фокальную форму колликвационного некроза. Наблюдается десквамация целых пластов эпителиальных клеток в области верхушек и на боковых поверхностях кишечных ворсинок, что указывает на развитие некротической стадии.

Реперфузия на данном сроке приводит к резкому уменьшению числа лимфоцитов. Так общее число лимфоцитов снижается на 86,34%, число CD8 – на 86,97%, при этом ИРИ увеличивается в 4,96 раз относительно исходных показателей (табл. 2). Вместе с тем наблюдается резкое увеличение концентрации ИЛ-6 до 9,4 пг/мл ($p \leq 0,020$) (табл. 3).

Гистологическая картина кишки в подгруппе характеризуется дистрофически-некротическими измене-

ниями. Ворсинки резко уменьшены в размерах, энтероциты имеют признаки баллонной дистрофии и некроза, наблюдаются десквамация пластов эпителия, массивная лимфоцитарно – макрофагальная инфильтрация, большое количество эозинофилов.

Таким образом, острая окклюзия краниальной брыжеечной артерии сопровождается выраженными изменениями в иммунной системе и развитием синдрома системной воспалительной реакции, что проявляется снижением числа лимфоцитов, изменением в структуре их субпопуляций наряду со стремительным ростом количества провоспалительных цитокинов в плазме крови. Реперфузия усугубляет течение синдрома системной воспалительной реакции. При этом восстановление кровотока на третий час ишемии характеризуется минимальными структурными изменениями стенки кишки со стабилизацией общего числа лимфоцитов и увеличением концентрации ИЛ-6, ИЛ-8. Реперфузия на шестой час также не вызывает некротических изменений в стенке кишки и характеризуется дальнейшим снижением общего числа лимфоцитов и увеличением концентрации ИЛ-6. Тогда как реперфузия на восьмой час ишемии приводит к прогрессированию некротических изменений в стенке кишки, нарастанию синдрома системной воспалительной реакции, увеличению ИРИ на фоне дальнейшего снижения числа лимфоцитов в крови экспериментальных животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 15.08.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Т.В., Мовчан К.Н., Безносков А.И. и др. Пути оптимизации больных с мезентериальным тромбозом в муниципальных учреждениях здравоохранения малых городов и сельской местности // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169. №2. – С.92-95.
2. Белякин С.А., Ойноткинова О.Ш., Рыжман Н.Н., Мироненко Д.А. Клинико-патогенетические варианты течения хронической абдоминальной ишемии // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – №2. – С.23-26.
3. Семинский И.Ж. Закономерности развития разных форм воспаления // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2003. – №2 (14). – С.54-58.
4. Тимебулатов В.М., Фаязов Р.Р., Тимебулатов Ш.В. и др. Диагностика и лечение ишемически-реперфузионных нарушений при синдроме интраабдоминальной гипертензии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №7. – С.58-63.
5. Чепель Э., Хейни М., Миссах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии: учебник – Пер. с англ. – 5-е изд.

- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
6. Хрипун А. И., Шурыгин С.Н., Прямиков А.Д. и др. Микроциркуляция кишечника в норме и при остром нарушении мезентериального кровообращения // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16. №3. – С.34-36.
7. Хрипун А.И., Шурыгин С.Н., Прямиков А.Д. и др. Современный подход к диагностике и лечению острого нарушения мезентериального кровообращения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №6. – С.36-42.
8. Akpinar E. Spontaneous recanalization of superior mesenteric artery occlusion following angioplasty and stenting of inferior mesenteric artery // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2006. – Vol. 29. №1. – P.137-139.
9. Anadol A.Z. Ersoy E., Taneri F. Laparoscopic «second-look» in the management of mesenteric ischemia // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2004. – Vol. 14. №4. – P.191-193.
10. Zuccon W., Creperio G., Paternollo R. Early diagnosis in acute mesenteric ischemia. Case series and clinical review // Ann Ital Chir 2010. – Vol. 81. №3. – P.83-192.

REFERENCES

1. Alekseev T.V., Movchan K.N., Beznosov A.I., et al. Ways for optimization of treatment of patients with mesenterial thrombosis in municipal medical institutions of small towns and rural area // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. – 2010. – Vol. 169. №2. – P.92-95. (in Russian)
2. Belyakin S.A., Oinotkinova O.Sh., Ryzhman N.N., Mironenko D.A. Different clinical and pathogenetic types of chronic abdominal ischemia // Vestnik Rossijskoj venno-medicinskoj akademii. – 2011. – №2. – P.23-26. (in Russian)
3. Seminsky I.Zh. Laws of development of different forms of inflammation // Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo

- tehnikeskogo universiteta. – 2003. – №2. – P.54-58. (in Russian)
4. Timerbulatov V.M., Faiazov R.R., Timerbulatov Sh.V., et al. Diagnostics and treatment of the ischemic and reperfusion disorders by the intraabdominal ischemic syndrome // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. – 2012. – №7. – P.58-63. (in Russian)
5. Csepel E., Haney M., Mishah S., Snowden N. Fundamentals of Clinical Immunology: textbook – Translated from English. – 5th ed. – Moscow: GEOTAR Media, 2008. – 416 p. (in Russian)
6. Khripun A.I., Shurygin S.N., Pryamikov A.D., et al. Intestinal microcirculation in health and in acute impairment of mesenteric blood flow // Angiologija i sosudistaja hirurgija. –

2010. – Vol. 16. №3. – P.34-36. (in Russian)

7. *Khripun A.I., Salikov A.V., Priamikov A.D., et al.* Modern approach to diagnosis and treatment of acute mesenteric ischemia // *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* – 2014. – №6. – P.36-42. (in Russian)

8. *Akpinar E.* Spontaneous recanalization of superior mesenteric artery occlusion following angioplasty and stenting of inferior mesenteric artery // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* –

2006. – Vol. 29. №1. – P.137-139.

9. *Anadol A.Z., Ersoy E., Taneri F.* Laparoscopic «second-look» in the management of mesenteric ischemia // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2004. – Vol. 14. №4. – P.191-193.

10. *Zuccon W., Creperio G., Paternollo R.* Early diagnosis in acute mesenteric ischemia. Case series and clinical review // *Ann Ital Chir* 2010. – Vol. 81. №3. – P.83-192.

Информация об авторах:

Артамонова Зоя Александровна – ассистент кафедры общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, e-mail: zoyaartamonova@mail.ru; Намоконов Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; Семинский Игорь Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Information About the Authors:

Artamonov Zoya A. – assistant of the department of general and specialized surgery with a course of topographical anatomy and operative surgery, e-mail: zoyaartamonova@mail.ru; Namokonov Evgeny V. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the department of general and specialized surgery with a course of topographical anatomy and operative surgery; Seminsky Igor Z. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of Department of Pathology with a Course of Clinical Immunology and Allergology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1.

© ПИЛЕЦКА К., СЕКУЛЯ А., РУЖИЧКА Я., ДЬЯЧЕНКО Э.Ю. – 2015
УДК 616.28

ВЕРБАЛЬНАЯ КОММУНИКАЦИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

К. Пилецка^{1,2}, А. Секуля³, Я. Ружичка⁴, Э.Ю. Дьяченко⁵

(¹Mar-ton слуховые аппараты г. Краков; ^{2,3}Кафедра и клиника фониатрии и аудиологии медицинского университета им. К. Марчинковского г. Познань, Польша (руководитель клиники д.хаб.м. Божена Вискирска-Вожница); ⁴Гериатрическое отделение Независимой Общественной Клинической больницы № 7 Верхнесилезский медицинский центр им. Проф. Л. Гета г. Катовицы, Польша; ⁵Амурская областная клиническая больница г. Благовещенск, Россия, гл. врач – А.К. Пак)

Резюме. Процесс старения органа слуха у людей пожилого возраста вызывает дискомфорт при межличностном общении, вызванный затруднением понимания речи, а также затруднением восприятия звуковых стимулов окружающего мира. В работе отражена роль протезирования слуха у гериатрических пациентов, страдающих тугоухостью. Анализ результатов исследований, проведенных с помощью теста Mini-Mental State Examination (MMSE) дает ответы на вопросы, касающиеся улучшения вербальной коммуникации гериатрических пациентов с тугоухостью после слухопротезирования.

Ключевые слова: вербальная коммуникация, гериатрический пациент, снижение слуха, слуховой аппарат, MMSE тест.

VERBAL COMMUNICATION IN GERIATRIC PATIENTS AFTER HEARING AIDS

К. Piletska^{1,2}, А. Sekulya³, J. Ruzhichka⁴, E. Diachenko⁵

(¹Mar-ton hearing-aids, Krakow, Poland; ^{2,3}Treatment and the clinic of foniatrician and audiology of the Medical by K. Marchinkovski, Poznan, Poland; ⁴The Geriatric department of the Independent Public Clinic №7 Gurnoshlensky Medical Center named by Prof. L. Getsa, Katovitse, Poland; ⁵Amur Regional Hospital, Blagoveshchensk, Russia)

Summary. The loss of cognitive functions, alongside with physiological changes, is the main illness experienced by geriatric patients. There are numerous factors having influence on the cognitive abilities of patients advanced in years. One of the factors is, undoubtedly, the physiological process of the loss of the hearing sense. One of the methods to evaluate the cognitive functionality on Assessment Scale is the Mini Mental State Examination (MMSE). The paper shows the influence of hearing aids used by patients with hearing loss on the outcome of cognitive assessment in the MMSE test. The study gives answer the questions, concerning the improvement of mental functions of geriatric patients suffering from hearing loss using hearing aids, that was evaluated by MMSE test.

Key words: geriatric patient, hearing loss, hearing aid, MMSE test.

Человек является самым организованным организмом в системе иерархии животного мира, обладающим наиболее развитой коммуникативной системой. Только человек обладает способностью говорить и писать, понимать речь, а также читать. Только человек общается через письмо, жесты, фотографию, музыку, танец, ритму и эмоции [1]. Мы не можем представить себе жизнь без общения или взаимодействия между людьми [2]. И слух является одним из звеньев этого коммуникативного процесса.

В целом модель вербальной коммуникации представлена Carol Oyster (2002) с помощью следующей

схемы: источник → сообщение → кодирование → пути передачи → прием информации → декодирование [3]. Коммуникация на каждом из этапов может быть неэффективна из-за низкого уровня источника звуковой информации или же в результате каких-то повреждений органов речи либо органа слуха. Чтобы глубже исследовать проблемы этого коммуникативного процесса при нарушениях слуха, необходимо как можно лучше понимать процесс физиологии слуха [4].

Слух – это сенсорный процесс, происходящий в коре головного мозга, импульсом для которого является акустическая волна, а рецепторный аппарат локализуется

во внутреннем ухе. Однако, ухо обычно ассоциируется с наружной частью слухового анализатора, а именно с ушной раковиной, в то время как слух является намного более сложной рецепторной звуковоспринимающей системой. Система наружного и среднего уха является приемником, который служит для восприятия звуковой информации, в дальнейшем получающей обработку в головном мозге. Слышать – это означает пользоваться этой информацией. И потому можно сказать, что мы слышим не ухом, а мозгом. Основные части слухового анализатора образуют несколько элементов: наружное ухо (ушная раковина и наружный слуховой проход), среднее ухо (барабанная перепонка и система слуховых косточек) и внутреннее ухо или улитка [6]. Передача электрических импульсов происходит через слуховой нерв, а место, которого они достигают в головном мозге, – это височная доля коры головного мозга. Тут происходит восприятие звуков, интерпретация и запоминание разницы между звуками [5]. Нарушение функционирования какого-то одного элемента приводит к нарушению функционирования всей системы. И проблема тем сложнее, чем ближе это повреждение находится к мозгу.

Процесс старения органа слуха необратим и касается структур наружного, внутреннего и среднего уха, а также всех последующих участков слухового анализатора. Он может проявляться нарушением слуха по проводящему и звуковоспринимающему типу. Проводящий тип тугоухости может быть вызван утратой эластичности барабанной перепонки, её фиброзом, наличием рубцов или кальциево-гиалиновых отложений на барабанной перепонке, недостаточной подвижностью суставов слуховых косточек, жесткостью подножной пластины стремечка, атрофическими изменениями кожи слухового прохода, слизистой оболочки барабанной полости и слуховой трубы.

В течение последних 150 лет было представлено множество теорий и научных работ на тему старческой тугоухости при патологии внутреннего уха и снижении слуха по звуковоспринимающему типу. В настоящее время в Польше принята к использованию классификация Schunkpetchta [4], по которой старческая тугоухость подразделяется на четыре формы: сенсорная, нейрогенная, метаболическая, сосудисто-механическая.

Все перечисленные явления, способствующие снижению слуха, становятся существенной проблемой для людей пожилого и старческого возраста. Известно, что средняя возрастная потеря слуха составляет 0,3 дБ для низких звуков с частотой до 1000 дБ и 1-1,2 дБ для высоких звуков ежегодно [9]. Пожилой человек может предъявлять жалобы на снижение слуха или же на проблемы с пониманием слуховой информации [5]. Это ведет к коммуникативным нарушениям, а также затрудняет процессы ухода и обслуживания пациентов и приводит к снижению интеллектуальной стимуляции ввиду избегания больными вербальных контактов. С возрастом имеется также тенденция к ухудшению способности распознавания локализации звуков, что имеет значение при самостоятельных передвижениях в общественных местах. Усиливается также явление слухового утомления или увеличение времени восстановления слухового порога до исходного уровня по окончании действия шума [8]. Эти факты подтверждают, что снижение слуха является серьезной проблемой для пожилых людей, поскольку слух играет важную роль в пространственной ориентации и познании действительности.

Выполненные у этих пациентов исследования пороговой аудиометрии в сравнении с оценкой понимания речи показывают несовпадение результатов, а это означает, что порог понимания речи не совпадает со средними значениями потери слуха по данным тональной ау-

диометрии, что показывают результаты, содержащиеся в таблице 1 и рисунке 1.

Таблица 1

Средние результаты тональной аудиометрии в сравнении с результатами речевого теста (Тест 1) в свободном поле (n=30)

№ пп	Пациент	Возраст	Тональная аудиометрия, дБ НТЛ	Речевой тест в свободном поле, %
1	S.W.	90	34	25
2	E.K.	85	57,5	0
3	E.G.	84	29	60
4	H.K.	83	23,5	30
5	Z.J.	84	72	0
6	W.A.	85	32,5	50
7	S.S.	84	37	0
8	S.W.	85	32,5	20
9	M.P.	78	45,5	50
10	M.W.	79	21,5	55
11	B.C.	85	66	40
12	E.O.	84	25,5	40
13	A.F.	80	25	50
14	E.B.	89	10	50
15	H.B.	85	33	70
16	L.M.	86	44,5	5
17	M.D.	79	20	65
18	K.S.	73	23,5	80
19	M.K.	89	73	0
20	M.W.	83	41,5	30
21	B.C.	81	32,5	65
22	W.T.	81	21	30
23	M.K.	66	50	30
24	A.K.	90	44	15
25	M.M.	89	27	30
26	W.K.	88	90,5	0
27	K.I.	86	36,5	65
28	J.B.	79	44	15
29	A.W.	93	64	0
30	Z.Z.	79	38,5	70

Основной проблемой гериатрических пациентов помимо ухудшения общих физиологических процессов является снижение когнитивных функций. Несомненно, одним из факторов, влияющих на когнитивные процессы пациентов в пожилом возрасте, является физиологический и патологический процесс старения органа слуха, ограничивающий поступление необходимой информации. Пациенты с тугоухостью жалуются на дис-

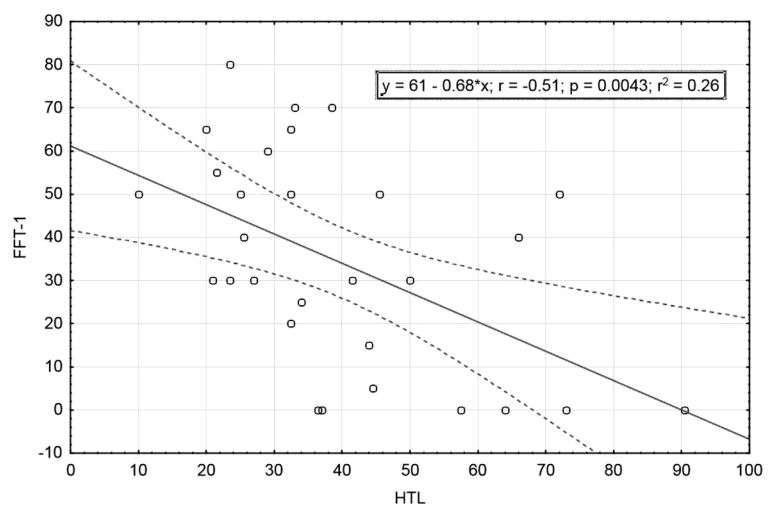


Рис. 1. Дисперсия показателей речевого теста (Тест 1) по отношению к средней величине чистого тона.

комфорт при общении, вызванный как снижением разборчивости речи, так и ухудшением восприятия других акустических стимулов. Эти люди чувствуют себя отчужденными от общества ввиду трудностей вербальной коммуникации с окружением, вплоть до социальной

изоляции. Зачастую они становятся безразличными, равнодушными, склонными к депрессиям. Нарушения вербальной коммуникации приводят к снижению интеллектуальной стимуляции, сужению интересов, абуклии [10].

Одним из методов оценки когнитивных функций является краткая шкала оценки психического состояния MMSE (Mini-Mental State Examination) является наиболее широко распространенной методикой для скрининга и оценки тяжести деменции [7]. Эта шкала, которая содержит шесть разделов, включающих в себя тесты для оценки ориентации во времени и месте, памяти, счета и концентрации внимания, восприятия, речевой функции, праксиса (целенаправленных моторных актов). Она определяет общий уровень когнитивных способностей пациента и рассчитывается на основе суммирования баллов по каждому из разделов (Folstein 1975) [7]. Результат менее 24 баллов указывает на наличие когнитивного дефицита и указывает на необходимость дальнейших диагностических исследований.

Цель работы. Целью работы является оценка влияния слухопротезирования на вербальную коммуникацию у пациентов со снижением слуха при помощи теста «Краткая шкала оценки психического состояния» (MMSE).

Материалы и методы

Исследованию подлежали пациенты гериатрического отделения Верхнесилезского медицинского центра с различной степенью снижения слуха, а также с различной степенью нарушений когнитивных функций. Группу исследуемых составили 30 пациентов, находящихся в гериатрическом отделении, средний возраст которых составлял 85 лет.

Оценка психического состояния проводилась при помощи теста «Краткой шкалы оценки психического состояния» MMSE (Mini-Mental State Examination) дважды: до и после двустороннего слухопротезирования. MMSE тест содержит шесть разделов с заданиями, включающими в себя: ориентацию во времени и месте, память, счет и концентрацию внимания, восприятие, речевая функция, праксис (целенаправленные моторные акты).

Интерпретация результатов MMSE:

28-30 баллов – норма

24-27 баллов – снижение когнитивных функций

23 балла – порог деменции

20-22 балла – деменция слабой степени выраженности

19-10 баллов – деменция средней степени

9-0 баллов – глубокая деменция

При оценке состояния органа слуха использовалось комплексное исследование слуха: анкетирование, отокопия, камертональные пробы (проба Вебера, проба Ринне), пороговая тональная аудиометрия, речевая аудиометрия, речевая аудиометрия в свободном поле,

импедансометрия, измерение задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ЧПАОЭ).

Для слухопротезирования пациентов использовались цифровые слуховые аппараты, способные наиболее полноценно компенсировать снижение слуха, наиболее точно передавать акустический сигнал и эффективно улучшать разборчивость речи. Подбор слуховых аппаратов основывался на установке рабочих параметров избранных слуховых аппаратов с помощью выше перечисленных исследований, контроле субъективного ощущения восприятия, контроле эффективности подбора слухового аппарата, оценки преимуществ подбираемых слуховых аппаратов. В подборе слуховых аппаратов использована методика DSL, позволяющая достичь основной цели – максимизации понимания речи пользователем [10,11]. В каждом случае двусторонней тугоухости как симметричной, так и асимметричной, применялась бинауральная коррекция в соответствии с принципом предотвращения слуховой депривации [11].

Результаты и обсуждение

Результаты Mini Mental теста представлены в таблице 2.

Анализ результатов Mini Mental теста, выполненного перед и после слухопротезирования, позволил провести количественную оценку когнитивных функций у каждого исследуемого пациента. Этот анализ демонстрирует улучшение когнитивных функций на различных уровнях. Средняя оценка MMSE-1 теста перед

Таблица 2

Результаты показателей тестов MMSE-1 и MMSE-2 в сравнении с результатами речевых тестов в свободном поле в исследуемой группе (n=30) до и после слухопротезирования

№	Пациент	Возраст	MMSE-1 перед протезированием	MMSE-2 после протезирования	MMSE разница	Речевой тест в свободном поле перед протезированием, %	Речевой тест в свободном поле после протезирования, %
1	S.W.	90	29	30	1	25	75
2	E.K.	85	25	28	3	0	45
3	E.G.	84	21	22	1	60	90
4	H.K.	83	9	11	2	30	70
5	Z.J.	84	17	19	2	50	60
6	W.A.	85	26	29	3	50	85
7	S.S.	84	15	20	5	0	60
8	S.W.	85	26	28	2	20	65
9	M.P.	78	13	18	5	50	70
10	M.W.	79	11	13	2	55	70
11	B.C.	85	24	26	2	40	80
12	E.O.	84	21	24	3	40	80
13	A.F.	80	22	26	4	50	90
14	E.B.	89	24	27	3	50	80
15	H.B.	85	30	30	0	70	90
16	L.M.	86	23	26	3	5	45
17	M.D.	79	21	24	3	65	90
18	K.S.	73	24	29	5	80	90
19	M.K.	89	24	27	3	0	50
20	M.W.	83	15	19	4	30	80
21	B.C.	81	15	16	1	65	80
22	W.T.	81	20	23	3	30	75
23	M.K.	66	10	15	5	30	80
24	A.K.	90	18	19	1	15	50
25	M.M.	89	12	13	1	30	75
26	W.K.	88	15	26	11	0	60
27	K.I.	86	16	19	3	0	65
28	J.B.	79	27	29	3	15	45
29	A.W.	93	15	21	6	0	75
30	Z.Z.	79	23	24	1	70	100

слухопротезированием составила 19,7 баллов, а после слухопротезирования – 22,7 балла.

Рост результатов теста MMSE свидетельствует об улучшении понимания речи слухопротезированного пациента. Увеличение баллов теста колеблется в пределах от 0 до 11 баллов. При анализе результатов MMSE теста отмечен значительный рост количества баллов у

тех пациентов, которые пользовались слуховыми аппаратами. Протезирование пациентов с последующим выполнением ими теста MMSE исключает предвзятость оценки теста ввиду снижения слуха пациента, что в результате дает реальную картину психического состояния гериатрического пациента.

Диапазон разброса показателей тестов MMSE-1 и MMSE-2 до слухопротезирования и после него иллюстрирует рисунок 2.

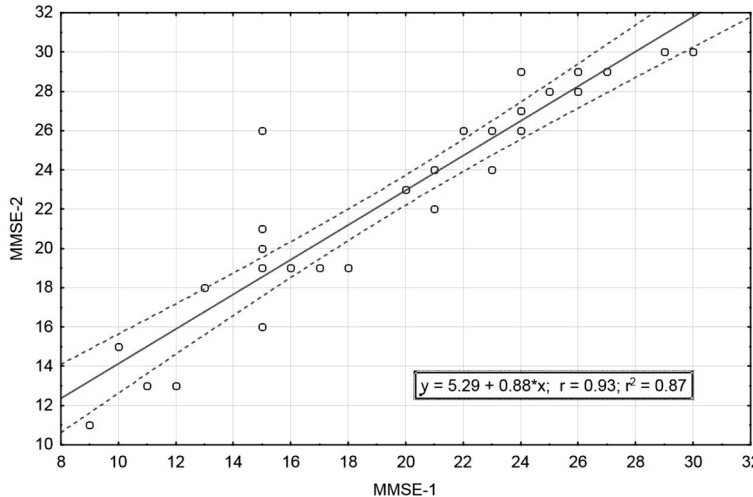


Рис. 2. Диаграмма разброса показателей теста MMSE-1 перед слухопротезированием и теста MMSE-2 после слухопротезирования. $0,2 < r < 0,4$ слабая зависимость; $0,4 < r < 0,7$ умеренная зависимость; $0,7 < r < 0,9$ сильная зависимость; $r > 0,9$ очень сильная зависимость.

Для описания корреляции количественных признаков использовался коэффициент количественной корреляции Пирсона. Он характеризует существование линейной зависимости между двумя исследуемыми параметрами и описывает силу корреляционной связи между ними.

В приведенной выше гистограмме на рисунке 2 коэффициент корреляции Пирсона составил $r = 0,93$, что означает очень сильную корреляцию между изучаемыми параметрами ($p < 0,05$). Благодаря такой сильной корреляции мы можем предвидеть количество баллов в тесте MMSE-2 у исследуемого пациента после протезирования, зная количество баллов теста MMSE-1 до протезирования.

Таким образом, оценка психического состояния пациента пожилого возраста должна предшествовать оценке слуха и протезированию пациента в соответствии с принципами акустики слуха. Исследования показали, что снижение слуха оказывает существенное влияние на результат оценки когнитивных функций у гериатрических пациентов. Анализ теста MMSE после слухопротезирования у пациентов со снижением слуха в сравнении с анализом теста MMSE перед слухопротезированием указывают на улучшение когнитивных функций пациента и более высокие баллы MMSE теста. Психологическое сопровождение при слухопротезировании уменьшает депрессивные состояния пожилых пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 18.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dillon H. Hearing Aids // Thime, New York, 2001.
2. Gelfand S.A. Essentials of Audiology // Thieme, 2009.
3. Valente M. Strategies for selecting and verifying hearing aid fittings // Thieme, 2002.
4. Schuknecht M.T. Pathology of the ear // Harvard University Press. Cambridge, 1974.
5. Schuknecht H.G., Gacek M.R. Cochlear pathology in presbycusis // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 1993. – Vol. 102. – P.1-10.
6. Armstrong D., Stoney P., Hawke H., Farkashidy J. Presbycusis: correlations of clinical audiology with morphological changes in the cochlea and ventral cochlear nucleus // J Otolaryngol. – 1992. – Vol. 21. – P.343-348.

7. Heilman K.M., Valenstein E. Clinical neuropsychology // Oxford University Press, New York 1985.
8. Bradford L.J., Hardy W.G. Hearing and hearing impairment // Grune&Stratton.NY.
9. Valente M. Strategies for selecting and verification hearing aid fittings // Thieme Medical Publishers, NY. 2002.
10. Volberg L., Kulka M., Sust A., Lazarus H. Speech Intelligibility and the Subjective Assessment of Speech Quality in Near Real Communication Conditions // Acta Acoustica. – 2006. – Vol. 92. №3. – P.406-416.
11. Sullivan J. Pediatric Auditory Training: Improving Perception of Speech In Noise // Submitted JASA, 2014.

REFERENCES

1. Dillon H. Hearing Aids // Thime, New York, 2001.
2. Gelfand S.A. Essentials of Audiology // Thieme, 2009.
3. Valente M. Strategies for selecting and verifying hearing aid fittings // Thieme, 2002.
4. Schuknecht M.T. Pathology of the ear // Harvard University Press. Cambridge, 1974.
5. Schuknecht H.G., Gacek M.R. Cochlear pathology in presbycusis // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 1993. – Vol. 102. – P.1-10.
6. Armstrong D., Stoney P., Hawke H., Farkashidy J. Presbycusis: correlations of clinical audiology with morphological changes in the cochlea and ventral cochlear nucleus // J Otolaryngol. – 1992. – Vol. 21. – P.343-348.

7. Heilman K.M., Valenstein E. Clinical neuropsychology // Oxford University Press, New York 1985.
8. Bradford L.J., Hardy W.G. Hearing and hearing impairment // Grune&Stratton.NY.
9. Valente M. Strategies for selecting and verification hearing aid fittings // Thieme Medical Publishers, NY. 2002.
10. Volberg L., Kulka M., Sust A., Lazarus H. Speech Intelligibility and the Subjective Assessment of Speech Quality in Near Real Communication Conditions // Acta Acoustica. – 2006. – Vol. 92. №3. – P.406-416.
11. Sullivan J. Pediatric Auditory Training: Improving Perception of Speech In Noise // Submitted JASA, 2014.

Информация об авторах

К. Пилецка^{1,2}, д.хаб.м. проф. А. Секуля³, Я. Ружичка⁴, к.м.н. Э. Ю. Дьяченко⁵
Адрес для корреспонденции: Каролина Пилецка, 30-389 г. Краков, ул.проф. Бартла 21/3 тел. 730 22 00 95
e-mail: karolina.pilecka@otoria.pl

Information About the Authors:

K. Pilecka^{1,2}, MD PhD A. Sekulya³, J. Ruzhichka⁴, E. Diachenko⁵, e-mail: karolina.pilecka@otoria.pl

© ЧУЙКО Е.С., ОРЛОВА Г.М., КУЗНЕЦОВА Э.Э., ГОРОХОВА В.Г., КОРЯКИНА Л.Б. – 2015
УДК 616.127-005.4-06:[577.352:616.155.1]

**БЕЛКИ ЭРИТРОЦИТОВ И МЕМБРАНЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА:
ОТВЕТ НА ИШЕМИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ**

Евгения Сергеевна Чуйко¹, Галина Михайловна Орлова², Эмма Эфраимовна Кузнецова³, Виктория Григорьевна Горохова³, Лариса Борисовна Корякина¹

(¹Иркутская областная ордена Знак Почета клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сорокоиков)

Резюме. Изучены уровни мембраносвязанного гемоглобина (МСГ) и метгемоглобина (МГ) до и после окклюзионной пробы у больных с ИБС. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин. В группе ИБС среднее значение МСГ до и после ишемии выше показателя группы контроля, $9,11 \pm 3,9\%$ против $4,43 \pm 2,2\%$ и $9,92 \pm 4,73\%$ против $4,43 \pm 2,43\%$ соответственно. Медиана уровня МГ в группе ИБС значительно отличается у больных ФК2 и ФК4, $1,46 [0,5; 2,0]\%$ против $2,89 [1,04; 4,2]\%$. В ответ на ишемию происходит значимое повышение уровня МГ у лиц с многососудистым поражением и инфарктом миокарда в анамнезе. Вероятно, изучение уровня мембранных белков эритроцитов может способствовать более точной оценке тяжести стенокардии.

Ключевые слова: метгемоглобин, мембраносвязанный гемоглобин, эритроцит, ишемическая болезнь сердца, окклюзионная проба.

**MEMBRANE PROTEINS OF RED BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE:
RESPONSE TO ISCHEMIC EFFECTS**

E.S. Chuiko¹, G.M. Orlova², E.E. Kuznetsova³, V.G. Gorokhova³, L.B. Koryakina¹

(¹Irkutsk Regional Clinical Hospitals; ²Irkutsk State Medical University;

³Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Russia)

Summary. Studied levels of membrane-bound hemoglobin (MBH) and methemoglobin (MG) before and after occlusion test in patients with coronary artery disease. The control group consisted of 20 healthy men. In the group of IHD the mean value of the MBH before and after ischemia higher than in the control group, of $9,11 \pm 3,9\%$ versus $4,43 \pm 2,2\%$ and $9,92 \pm 4,73\%$ compared to $4,43 \pm 2,43\%$, respectively. The median level of MG in the CHD group was significantly different in patients FC2 and FC4, $1,46 [0,5; 2,0]\%$ against $2,89 [1,04; 4,2]\%$. In response to ischemia is a significant increase in the level of MG in individuals with multivessel disease and myocardial infarction in anamnesis. Probably the study of membrane proteins of erythrocytes may contribute to a more accurate assessment of the severity of angina.

Key words: methaemoglobin, membrane-bound hemoglobin, erythrocyte, ischemic heart disease, occlusion test.

Несмотря на очевидные успехи современной кардиологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин смерти в разных странах и, согласно статистике ВОЗ, ежегодно является причиной смерти более 7 млн человек [3]. В связи с этим актуальны исследования, направленные на совершенствование диагностики и лечения ИБС. Настоящее исследование посвящено изменениям уровня белков мембраны эритроцитов в ответ на ишемическое воздействие у больных ИБС. Возможно, изменения, происходящие в клеточных мембранах при ИБС, являются отражением адаптационных процессов при воздействии ишемии.

Цель исследования: изучить уровень мембраносвязанного гемоглобина (МСГ) и метгемоглобина (МГ) эритроцитов до и после ишемического воздействия у больных ИБС различной степени тяжести.

Материалы и методы

В исследование включено 70 больных с ИБС, находившихся на лечении в кардиологическом отделении Иркутской областной клинической больницы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом медицинской организации.

Все больные – мужчины. Средний возраст $56,07 \pm 0,97$ лет.

Диагноз ИБС устанавливался с учетом клинической картины стенокардии, анамнестических данных о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), данных электрокардиографии, эхокардиографии. У 50 (71,4%) больных диагноз ИБС был верифицирован путем проведения коронарографии и обнаружения атеросклеротических стенозов коронарных артерий. Функциональный класс (ФК) стенокардии определялся в соответствии с канадской классификацией 1976г.

Критерии исключения: острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2Б и 3 ст., нарушения ритма сердца, обострения язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, гематологические и онкологические заболевания, почечная недостаточность в терминальной стадии, сахарный диабет.

По функциональному классу стенокардии больные были распределены на 3 группы: ФК2 – 26 (37,1%), ФК3 – 26 (37,1%) и ФК4 – 18 (25,8%) больных. Различий между группами по возрастной структуре не выявлено. Во всех группах большинство составляют больные старше 50 лет.

Из таблицы 1, в которой представлена клиническая характеристика больных, следует, что группы больных с ИБС разной тяжести существенно отличаются друг от друга по уровню систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), по доле больных с ХСН 2 ст.

Клиническая характеристика больных с ИБС разной степени тяжести

Показатель	ФК2 (n=26)	ФК3 (n=26)	ФК4 (n=18)	Общая группа (n=70)
Доля больных с АГ, абс. (%)	15 (57,7)	20 (76,9)	10 (55,5)	45 (64,3)
Средний уровень САД, мм рт.ст.*	160 [120; 180]	177,5 [130;190]	185 [130; 220]	165 [130;190]
Средний уровень ДАД, мм рт.ст.**	90 [80; 100]	100 [80;100]	100 [100; 120]	95 [80;110]
Доля больных, перенесших ИМ, абс. (%)	13 (50)	20 (76,9)	12 (66,7)	45 (64,3)
Доля больных, перенесших повторный ИМ абс. (%)	9 (34,6)	8 (30,7)	9 (50)	26 (37,1)
Доля больных с ХСН 2 ст абс. (%)***	9 (34,6)	20 (76,9)	18 (100)	47 (67,4)

Примечания: * р ФК2 – ФК4 < 0,025; ** р ФК2 – ФК4 < 0,01; *** р ФК2 – ФК4 < 0,001, р ФК2 – ФК3 < 0,005.

Очевидно, что наибольшее количество больных с ХСН 2 ст. обнаруживается в группе со стенокардией ФК4.

Доля больных с 2-х и 3-х сосудистым поражением (по данным коронарографии) значительно не различается в сравниваемых группах.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин.

Пациенты подвергнуты комплексному лабораторному обследованию с проведением клинических анализов крови и мочи, определения липидного спектра крови. В эритроцитах с помощью спектрофотометрического метода исследовались мембраносвязанный гемоглобин (МСГ) [10] и метгемоглобин (МГ) [2]. Определение МСГ и МГ осуществлялось дважды: до и после ишемического воздействия. Локальное ишемическое воздействие заключалось в накладывании манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создании в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт.ст. в течение 5 минут (оклюзионная проба).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 8.0». Характер распределения признака оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Количественные величины с нормальным распределением представлены как среднее ± стандартное отклонение, признаки с отличным от нормального распределения представлены как медиана с межквартильным размахом – 25-й и 75-й процентиля. Сравнение признаков с нормальным распределением осуществляли по критерию Стьюдента, с распределением, отличным от нормального – по методу Манна-Уитни. Статистическую значимость различий в зависимых выборках при ненормальном распределении определяли по методу Вилкоксона. Для оценки различий по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Применен метод ранговой корреляции Спирмена для оценки связи между количественными признаками. Для выявления ассоциации между некоторыми лабораторными показателями и клиническими характеристиками пациентов производили расчет отношения шансов (ОШ). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходный (до ишемии) уровень МСГ – $9,11 \pm 3,9\%$, существенные различия обнаружены у больных разного возраста: младше 50 и 51-60 лет, а также младше 50 и старше 60 лет: $9,56 \pm 2,71\%$ и $9,02 \pm 4,29\%$; $9,56 \pm 2,71\%$ и $8,82 \pm 4,47\%$ соответственно, $p < 0,05$. Уровень МГ до ишемии – $1,68 [0,6; 3,4]\%$ без существенных различий у больных разного возраста: младше 50, 51-60 и старше 60 лет: $0,85 [0,5; 2,6]\%$, $2,25 [0,8; 3,5]\%$ и $1,44 [0,5; 2,9]\%$ соответственно, $p > 0,05$.

Исходный уровень МСГ и МГ существенно

Таблица 1

превышал показатели контрольной группы: $9,11 \pm 3,9\%$ против $4,43 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$ и $1,68 [0,6; 3,4]\%$ против $1,2 [0,5; 1,8]\%$, $p = 0,04$.

Обнаружены значимые различия уровня МГ у больных со стенокардией ФК2 и ФК4 (табл. 2).

Таким образом, среднее значение МСГ у всех больных ИБС выше показателя контрольной группы без значимых различий между ФК. Медиана уровня МГ у больных с ИБС превышает значение контрольной группы только у больных ИБС ФК3 и ФК4, статистически значимо отличаясь у больных ФК4 по сравнению с больными ФК2.

Немногочисленные литературные источники свидетельствуют, что при различных патологических состояниях происходят типовые структурные и функциональные изменения клеточной мембраны эритроцита

Таблица 2

Уровень МСГ и МГ эритроцитов у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии (до ишемии), %

Показатель	ФК			p
	ФК2	ФК3	ФК4	
МСГ	$8,15 \pm 3,52$	$8,85 \pm 3,8$	$10,87 \pm 4,24$	$> 0,05$
МГ	$1,46 [0,5; 2,0]$	$2,93 [0,6; 3,78]$	$2,89 [1,04; 4,2]$	ФК2 - ФК4 = 0,04

[1,7,8]. Известно, что дислипидемия сопровождается повышенным связыванием гемоглобина с мембраной эритроцита [5,6], и, как следствие, повышением уровня МСГ, что отчетливо прослеживается у лиц, страдающих коронарным атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Существует мнение о стабилизирующем действии гемоглобина на эритроцитарные мембраны. Так, исследования Кнаттона и соавт. показали, что фракция эритроцитарных мембран с большим содержанием связанного гемоглобина в меньшей степени подвержена разрушению липидного слоя при дегидратации [4]. Возможно, повышение уровня МСГ у лиц с ИБС в сравнении с контрольной группой более чем в 1,5-2 раза свидетельствует об адаптивных процессах в клеточных мембранах.

На наш взгляд, интерпретация изменений МГ иная. У больных со стабильной стенокардией ФК2 обнаружено нормальное содержание МГ в эритроцитах, в то время как у больных с более тяжелой ИБС уровень МГ превышает нормальные значения. Возможно, это объясняется большей частотой применения нитратов больными со стенокардией ФК3 (63,15%) и ФК4 (71,43%) по сравнению с больными с ФК2 (21,43%). Однако существуют данные о том, что у больных с ИБС в крови присутствует фетальный гемоглобин, который способствует более быстрому накоплению метгемоглобина, чем взрослый гемоглобин [9]. Таким образом, повышение МГ происходит при воздействии тяжелой ишемии и, возможно, свидетельствует о срыве адаптивных механизмов.

После ишемического воздействия средний уровень МСГ у обследованных больных оказался незначимо выше исходного: $9,92 \pm 4,73\%$, $p = 0,27$. Существенных возрастных различий уровня МСГ после ишемии не обнаружено.

Уровень МГ после ишемического воздействия значительно увеличился по сравнению с исходным: $2,35 [1,2;$

Таблица 3

Уровень МСГ и МГ эритроцитов у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии (после ишемии), %

Показатель	ФК			p
	ФК2	ФК3	ФК4	
МСГ	$9,49 \pm 3,93$	$10,8 \pm 5,1$	$10,54 \pm 5,98$	$> 0,05$
МГ	$1,65 [0,6; 2,7]$	$2,05 [0,48; 4,3]$	$3,2 [2,4; 4,9]$	ФК2 - ФК4 = 0,004

4,0]%, $p=0,008$. Существенных возрастных различий уровня МГ после ишемии не обнаружено. Выявлены значимые различия уровня МГ у больных с ИБС ФК2 и ФК4 (табл. 3).

Уровень МГ после ишемии значительно выше у больных с инфарктом миокарда в анамнезе по сравнению с больными без инфаркта миокарда: 2,75 [1,7; 4,4]% против 1,55 [0,7; 2,7]%, $p=0,03$. Больные с 2-х сосудистым и с 3-х сосудистым поражением коронарного русла характеризуются более высокими показателями МГ по сравнению с больными с 1-сосудистым поражением: 3,0 [2,2; 4,9]% против 1,6 [0,3; 2,4]%, $p=0,04$ и 3,0 [1,7; 6,1]% против 1,6 [0,3; 2,4]%, $p=0,03$. Важно отметить, что исходный уровень МГ не отличается в группах больных с одно-, двух- и трехсосудистым поражением. Это свидетельствует о том, что МГ в ответ на ишемическую нагрузку повышается по мере утяжеления ИБС (табл. 4).

Таблица 4

Уровень МСГ и МГ эритроцитов у больных ИБС в зависимости от количества пораженных сосудов (после ишемии), %

Данные ККГ	Уровень МСГ	Уровень МГ
1-сосудистое поражение (n = 11)	9,69 ± 3,87	1,6 [0,3;2,4]
2-сосудистое поражение (n = 21)	8,97 ± 3,77	3,0 [2,2; 4,9]*
3-сосудистое поражение (n = 18)	9,35 ± 4,3	3,0 [1,7; 6,1]**

Примечания: сравнение с 1-сосудистым поражением: * - 0,04; ** - 0,03.

Корреляционный анализ выявил прямую связь между уровнем МГ после ишемии и количеством пора-

женных коронарных сосудов ($R = 0,27$, $p = 0,02$) и между уровнем МГ и наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($R = 0,27$, $p = 0,03$).

Расчет ОШ по признаку: МГ выше 2,35% после ишемического воздействия – демонстрирует ассоциацию МГ и инфаркта миокарда: ОШ 1,7 [1,17; 2,47], $p=0,005$. Этот показатель ассоциирован так же с многососудистым поражением коронарного русла: ОШ 1,8 [1,1; 2,9], $p=0,014$. Таким образом уровень МГ выше 2,35% после окклюзионной пробы сопряжен с более тяжелым коронарным атеросклерозом и ИБС.

Таким образом, у больных с ИБС в ответ на ишемическое воздействие зарегистрировано существенное увеличение уровня метгемоглобина, особенно при стенокардии ФК4, при инфаркте миокарда в анамнезе и при многососудистом поражении коронарного русла. Уровень метгемоглобина может служить дополнительным маркером тяжести ИБС. Возможно, повышение МГ является неблагоприятным прогностическим признаком у больных с ИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 16.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. и др. Структурно-функциональная характеристика мембран эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №3. – С.334–354.
- Девирз Г.В. Метод определения метгемоглобина в крови через его цианистое соединение (цианметгемоглобин) // Лабораторное дело. – 1966. – №9. – С.527–529.
- 10 ведущих причин смерти в мире // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – №310. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (дата обращения 16 июля 2015).
- Кленова Н.А. Биохимические механизмы дезинтеграции эритроцитов человека в различных условиях функционирования: Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. – 2003. – 36 с.
- Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Бабушкина И.В. Некоторые аспекты структурно-функциональных изменений в мембране эритроцита при сердечно-сосудистой патологии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №4 (86).

– С.236–240.

- Потемкин В.В., Троицкая С.Ю., Максина А.Г. Метаболические показатели и структура мембран эритроцитов при ожирении и метаболическом синдроме у женщин // Российский медицинский журнал. – 2006. – №1. – С.35–38.
- Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физических наук. – 2004. – Т. 35. №1. – С.53–65.
- Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа // Архив патологии. – 2004. – №3. – С.53–61.
- Стародуб Н.Ф. Гетерогенная система гемоглобина // Успехи современной биологии. – 1985. – Т. 99. Вып. 3. – С.385–400.
- Токтамысова З.С., Биржанова Н.Х. О мембрано-связанном гемоглобине // Биофизика. – 1990. – Т. 35. №6. – С.1119–1120.

REFERENCES

- Borovskaya M.K., Kuznetsova E.E., Gorokhova, V.G., et al. Structural and functional characteristics of membranes of erythrocytes and its alteration in pathological conditions of different genesis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2010. – Vol. 73. №3. – P.334-354. (in Russian)
- Devirz G. V. Method for the determination of methemoglobin in the blood through its cyanide compound (cyanmethaemoglobin) // Laboratornoe delo. – 1966. – №9. – P.527-529. (in Russian)
- 10 leading causes of death in the world // Informacionnyj bjulleten' VOZ. – 2014. – №310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (16 Jul. 2015). (in Russian)
- Klenova N.A. Biochemical mechanisms of disintegration of red blood cells person in different operation conditions: Thesis DSc (Biology). – 2003. – 36 p. (in Russian)
- Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Koryakina L.B., Babushkin I.V. Some aspects of structural and functional changes in erythrocyte membranes in cardiovascular pathology // Bulletin Vostochno-Sibirskogo nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2012. –

№4. – P.236-240. (in Russian)

- Potemkin V.V., Troitskaya S.J., Maxina A.G. The metabolic parameters and structure of membranes of erythrocytes at obesity and a metabolic syndrome at women // Rossijskij meditsinskij zhurnal. – 2006. – №1. – P.35-38. (in Russian)
- Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. Typical disorders molecular organization of the erythrocyte membrane in somatic and mental // Uspekhi fizicheskikh nauk. – 2004. – Vol. 35. №1. – P.53-65. (in Russian)
- Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., Stepovaya E.A., Tkachenko S.B. Erythrocyte pathology: reflections of the electron microscope // Arkhiv patologii. – 2004. – №3. – P.53-61. (in Russian)
- Starodub N.F. A heterogeneous system of hemoglobin // Uspekhi sovremennoj biologii. – 1985. – Vol. 99. Is. 3. – P.385-400. (in Russian)
- Toktamysova Z.S., Birzhanova N.Ch. Of membrane-bound hemoglobin // Biofizika. – 1990. – Vol. 35. №6. – P.1119-1120. (in Russian)

Информация об авторах:

Чуйко Евгения Сергеевна – врач-кардиолог кардиологического отделения, 664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, e-mail: echuiko@gmail.com, тел. 8(3952) 407877; Орлова Галина Михайловна – заведующий кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор, e-mail: vicgal@yandex.ru; Кузнецова Эмма Эфраимовна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории НЦХТ; Горохова Виктория Григорьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории НЦХТ; Корякина Лариса Борисовна – к.м.н., заведующая отделением центра лабораторных исследований, e-mail: koryakina-asld@rambler.ru

Information About the Authors:

Chuiko Evgeniya S. – cardiologist; 664079, 100 microdistrict Anniversary, Irkutsk, tel: 8(3952) 407877; e-mail: echuiko@gmail.com; Orlova Galina M. – the direct of hospital therapy Department, DM, prof., e-mail: vicgal@yandex.ru; Kuznetsova Emma E. – senior researcher of the laboratory of NCST; Gorokhova Viktoriya G. – candidate of chemical Sciences, senior researcher of the laboratory of NCST; Koryakina Larisa Borisovna – head of Department of the center of laboratory researches of the Irkutsk regional clinical hospital, e-mail: koryakina-asld@rambler.ru

© СИНДЫХЕЕВА Н.Г. – 2015
УДК: 613:615.327(571.54)

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ ЖЕМЧУГСКОЙ ВОДОЛЕЧЕБНИЦЫ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ОСТЕОАРТРОЗАХ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Нона Геннадьевна Синдыхеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

Резюме. В работе представлен анализ клинической эффективности применения минеральной термальной воды Жемчугской водолечебницы Республики Бурятия при посттравматических остеоартрозах коленных суставов. В исследовании участвовали 46 больных, соответствовавших критериям включения и исключения, из них 22 (47,8%) имели остеоартроз в исходе в исходе повреждений костей конечностей, 24 (52,2%) больных – в исходе травмы суставов, включая мелкие суставы стоп. Установлено, что целесообразно рекомендовать применение минеральных вод Жемчугской водолечебницы курсом не менее чем в 10-12 процедур. Для больных с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов по общему показателю индекса WOMAC эффективность составила 59% через 3 месяца после процедур и 32% через 12 месяцев после процедур.

Ключевые слова: посттравматический остеоартроз, бальнеотерапия, Жемчугская водолечебница, эффективность терапии, Республика Бурятия.

CLINICAL EFFICACY OF MINERAL WATER IN ZHEMCHUGSKOY WATER HEALING POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

N.G. Sindykheeva

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The paper presents an analysis of the clinical efficacy of thermal mineral water spas Zhemchugskoy the Republic of Buryatia in post-traumatic osteoarthritis of the knee. The study involved 46 patients who met inclusion and exclusion criteria, 22 of them (47,8%) had osteoarthritis in the outcome of the outcome of the injured limb bones, 24 (52,2%) of a patients – in the outcome of joint injuries, including the small joints of the feet. It has been established that it is appropriate to recommend the use of mineral water spas Zhemchugskoy rate not less than 10-12 sessions. For patients with post-traumatic osteoarthritis of the knee as a general indicator of the effectiveness of WOMAC index was 59% at 3 months post-treatment and 32% after 12 months after the procedure.

Key words: post-traumatic osteoarthritis, balneotherapy, hydrotherapy Zhemchugskaya, effectiveness of therapy, the Republic of Buryatia.

Остеоартроз (далее – ОА) представляет собою гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь – хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периапартулярных мышц [9]. Современное понимание проблемы позволило отметить этиопатогенетическую неоднородность данного патологического состояния, что демонстрирует неоднозначность оценок и сложности интерпретации [5,6,7,8,12,20].

По данным статистики здравоохранения 20% населения в мире страдает ОА, в России этот показатель составляет 25 млн чел. (17,3% от всех жителей России). Распространённость ОА увеличивается, последние годы, по данным российской статистики, рост составил 35%. Клинические признаки заболевания выявляются у 97% лиц старше 65-70 лет, а рентгенологические изменения обнаруживаются у 40% мужчин и 28% женщин в возрасте 55-64 лет, у 80% лиц – после 75 лет. При патологоанатомическом исследовании лиц старше 60 лет

дегенерация хряща в коленном суставе отмечается в 100% случаев. Поражение коленных суставов наиболее типично для женщин, а тазобедренных – для мужчин. ОА – это самая частая причина эндопротезирования суставов и вторая по частоте причина стойкой преждевременной утраты трудоспособности, одна из ведущих причин инвалидности у лиц пенсионного возраста [3,4,5,6,9,10,11,17,19,21].

По мнению В.Б. Адилова, Е.С. Бережнова, И.П. Бобровницкого, минеральные (лечебные) воды – это подземные природные воды, оказывающие на организм человека лечебное действие, обусловленное повышенным содержанием полезных биологически активных компонентов, особенностями газового состава или общим ионно-солевым составом воды [1,2]. Подземные минеральные воды образуются в результате сложных процессов в земной коре. На поверхность минеральные воды выходят в виде источников или выводятся буровыми скважинами и представляют собой воды, содержащие минеральные, органические вещества и газы, оказывающие лечебное действие на организм человека благодаря содержанию биологически активных компонентов.

Особенно интересным представляется исследование терапевтической эффективности минеральных вод при посттравматических остеоартрозах (ПТОА), т.к. эта патология часто протекает с выраженными болями, нарушением функции в одном или нескольких суставах и др. симптоматикой, что существенно снижает качество жизни больных. Исследований по применению минеральных вод у этой категории больных относительно немного.

Целью исследования: оценка терапевтической эффективности и безопасности применения минеральных вод Жемчугской водолечебницы (Республика Бурятия) у больных с вторичным посттравматическим остеоартрозом коленных суставов.

Материалы и методы

В состав исследуемой группы вошли больные, прибывшие для отдыха и лечения на водолечебницу «Жемчуг» в летний период 2007 года. Во время предварительного осмотра проводился сбор субъективных и объективных данных, изучались амбулаторные карты. Избирались больные с верифицированным диагнозом первичного или посттравматического ОА коленных суставов по критериям Альтмана. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен Локальным этическим комитетом. Исследование проводилось в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной Медицинской Ассоциации и рекомендациями по этике биомедицинских исследований.

После предварительного отбора больных проводилась оценка соответствия критериям включения и исключения.

Критериями включения были:

- достоверный диагноз первичного остеоартроза коленного сустава по критериям Альтмана [18],
- возраст больных от 40 до 75 лет,
- рентгенологически подтвержденная II или III стадия гонартроза по классификации Kellgren-Lawrence (1958),

– боль при ходьбе на 15 метров \geq 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ),

подписанное информированное согласие больного.

Критериями исключения являлись:

- клинические признаки синовита,
- IV стадия гонартроза по классификации Kellgren-Lawrence (1958) (невозможность самостоятельного перемещения на существенные расстояния, затруднения при погружении в ванну для приема процедур);

– предшествующая операция на целевом коленном суставе;

- нарушения сердечного ритма;
- выраженная хроническая сердечная недостаточность (IIБ-III стадий по классификации ВНОК/ОССН, 2002);

- системные заболевания крови;
- острые инфекционные заболевания;
- сопутствующая тяжелая соматическая патология;
- внутрисуставное введение любых препаратов, включая глюкокортикостероиды, за шесть недель до исследования и лечение «хондропротекторами» в течение четырех месяцев до начала исследования.

На водолечебнице «Жемчуг» наблюдались 46 больных со вторичным посттравматическим остеоартрозом коленных суставов: в исходе повреждений костей конечностей – 22 (47,8%), травмы суставов, включая мелкие суставы стоп – 24 (52,2%) больных.

Все случаи травм были подтверждены данными рентгенологического исследования и заключениями врачей-травматологов. Среди обследованных 39 (74,7%) больных трудоспособного возраста (40-54 года) и 7 (15,2%) – нетрудоспособного возраста (старше 60 лет), медиана возраста 53 [50; 59]. По полу лица данной группы распределялись следующим образом: 18 (39,1%)

женщин и 28 (60,9%) мужчин. Среди больных 27 (58,7%) имели 2 стадию, 19 (41,3%) – 3 стадию остеоартроза.

Для лечения этой категории больных использовались ванны, полуванны, по очереди через день с чередованием метановой воды и углекислой по 10 минут, продолжительность курса определялась временными и финансовыми возможностями больного по нахождению в условиях водолечебницы.

Период исследования включал 12 месяцев и проводился в два этапа:

I этап – санаторно-курортное лечение по разработанной программе в условиях водолечебницы «Жемчуг»;

II этап – период наблюдения (12 мес.). Он включал четыре обязательных визита к врачу и заполнение специальной анкеты, которая высылалась по почте, или больной приносил самостоятельно. В конце периода наблюдения больной предоставлял вторую рентгенограмму, показатели которой сопоставлялись с показателями первой.

Для оценки результатов исследования использовалась анкета, которая включала общие сведения о больном, диагноз, давность заболевания, где лечился, был ли на этом курорте, когда, какой эффект, характер назначенного лечения, его переносимость, применение в этот период лекарственных препаратов, динамика боли, ограничение подвижности, функциональной недостаточности по шкале ВАШ (визуально аналоговая шкала). Анкетирование проводили перед началом приема процедур и после лечения, отдаленные результаты изучались на основании заполненных анкет, которые выдавались больным на руки перед отъездом с водолечебницы «Жемчуг» вместе с оплаченным почтовым конвертом для обратной связи с больным.

Для оценки эффективности лечения использовались следующие показатели:

- боль при прохождении 15 м по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- боль, скованность и функциональная способность по индексу WOMAC;
- потребление анальгетиков для уменьшения боли при остеоартрозе;
- рентгенологические данные;
- общая оценка эффективности больным и врачом по 4-х балльной шкале (0 – нет эффекта, 1 – незначительный эффект, 2 – явный эффект, 3 – очень хороший эффект).

Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index – индекс выраженности ОА университетов Западного Онтарио и МакМастера). Этот индекс является общепринятой анкетой, предназначенной для оценки симптомов заболевания самим больным с помощью содержащихся в ней 24 вопросов, распределенных по трем разделам. Первая субшкала содержит 5 вопросов и позволяет оценить болевую симптоматику (субшкала боли). Вторая субшкала (2 вопроса) – выраженность скованности суставов (субшкала скованности). Третья субшкала (17 вопросов) касается проявлений физической активности и ограничения подвижности коленных суставов (функциональная субшкала). Ответы на эти вопросы дает сам больной, при этом используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Для определения оптимального количества ванн, необходимых для достижения наилучшего клинического эффекта, использовали следующую формулу:

$$\text{Эффективность} = \frac{L_{\text{до}} - L_{\text{после}}}{L_{\text{до}}} \times 100\%$$

где $L_{\text{до}}$ – медиана оценки индекса WOMAC до курсового приема ванн, $L_{\text{после}}$ – медиана оценки индекса WOMAC после курсового приема ванн [16].

Оценка эффекта проводилась в зависимости от количества принятых на курс ванн: до 10 ванн, 10-12, более 12 ванн на курс.

Рентгенологическое исследование в динамике не проводилось в связи с наличием нестабильности размера суставной щели [13].

Данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием критерия Вилкоксона (W), т.к. исследования были парными. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. Обработка данных выполнялась в свободно распространяемой программе PAST.

Результаты и обсуждение

Ранняя бальнеологическая реакция была зарегистрирована у 7 (15,2%) больных с посттравматическим ОА, она проявлялась в виде непродолжительного (не более 15-20 мин.) ощущения жара в теле, а также гиперемии кожи. Поздняя бальнеологическая реакция была отмечена у 5 (10,9%) больных, она проявлялась в виде артралгий в ранее пораженных и непораженных суставах. Поздние бальнеореакции купировались кратковременным повышением дозы или назначением НПВП.

При оценке боли при ходьбе на расстоянии 15 метров использовалась 100-миллиметровая ВАШ. Исходная величина показателя составляла 59,0 [47; 71,5] мм. На фоне однократно проведенного курса было отмечено уменьшение показателя до 25 [11; 36,2] мм ($p < 0,001$) через 3 месяца и сохранялись в течение 6-го месяца наблюдения. Эти показатели лишь несколько ухудшились к 9-му месяцу – 48 [24; 54,3] мм, но при этом статистически значимых различий с величинами 6-го месяца не наблюдалось, но в то же время была статистически значимая разница с исходными величинами ($p < 0,010$). Показатели боли при ходьбе оставались неизменными практически и на 9-м месяце после курса бальнеотерапии и составили 38,3±25,6 мм ($p < 0,010$). Отчётливая динамика в виде усиления болей стала наблюдаться только через 12 месяцев – 50 [40; 61,2] мм, причем все же несколько ниже, исходных показателей. Статистически значимые различия с исходными показателями сохранились до этого времени ($p < 0,100$).

Результаты по универсальной методике оценки выраженности боли по шкале WOMAC показали практически схожую динамику. Исходная величина оценивалась в 147 [85,7; 180] мм. На 3-м месяце были зафиксированы существенно более низкие показатели, составившие 65 [36; 87,2] мм ($p < 0,001$). Далее наблюдалась планомерная динамика увеличения этих значений. На 6-м месяце – 89 [57,3; 106,4] мм ($p < 0,001$), на 9-м месяце – 107 [78,5; 137,8] мм ($p < 0,001$), на 12-м месяце – 137 [82; 175,2] мм ($p > 0,05$). В период с 6-го по 9-й месяц боль носила умеренный характер, а на 12-м месяце достигла исходных значений.

На фоне бальнеотерапевтических процедур наблюдалась отчётливая динамика скованности, тугоподвижность – характерный симптом для посттравматического остеоартроза. Исходные величины скованности составляли 96 [65,4; 115,7] мм. На фоне проведенной бальнеотерапии скованность у больных уменьшилась практически в 3 раза и достигла величины 33 [18; 54,3] мм ($p < 0,001$). На 6-м месяце после терапии скованность достигла 46 [25; 68,8] мм ($p < 0,001$), а на 9-м месяце – 62,2 [38,2; 89,4] мм ($p < 0,001$). Через 1 год после проведенного курса терапии средние величины скованности не вернулись к исходным величинам и составляли 75,4 [46; 96,2], продолжая статистически значимо от них отличаться ($p < 0,001$).

Функциональная недостаточность больных оценивается по выполнению элементарных действий самообслуживания и активности больных. В шкале WOMAC этот показатель наиболее значим. Исходные значения

функциональной недостаточности составляли 674 [438,2; 718,1] мм. На 3-м месяце после терапии показатель стал в 2,5 раза лучше и достиг 271,3 [168,2; 396,8] мм ($p < 0,001$). Однако эти изменения функции носили нестойкий характер и ухудшились в 1,5 раза уже к 6-му месяцу наблюдения, составив 398 [184,4; 512,6] мм ($p < 0,01$). Однако, начиная с 9-го месяца темп изменений показателей несколько замедлился. На 9-м месяце он соответствовал 426,4 [202,3; 543] мм ($p < 0,01$), на 12-м месяце – 457 [249,2; 594,1] ($p < 0,01$). Достигнутое через 1 год значение выгодно отличалось от исходной величины и указывало на возможности бальнеологического метода влиять на прогрессирование болезни.

В зависимости от тяжести, давности травмы, большинство больных принимали с обезболивающей целью НПВП, на фоне проведенного курса бальнеотерапии отмечается уменьшение количества принимаемых таблеток НПВП в первые 6 месяцев.

Исходное количество таблеток НПВП составляло по медиане 1 [0; 2] в сутки, в среднем больные принимали 1 таблетку НПВП в день. Через 3 и 6 месяцев после бальнеопроцедур доза НПВП составила 0 [0; 0] в сутки ($p < 0,001$). На 9-м месяце различия с исходными величинами стали меньше и количество таблеток составило 0,75 [0; 1] ($p < 0,001$). К 12-му месяцу потребность в НПВП даже увеличилась, достигнув 2 [1; 2] таблетки в сутки ($p < 0,001$). Такое повышение дозы препаратов можно объяснить создавшейся у больных привычкой к анальгетическому комфорту, которая сформировалась за 6 месяцев после эффективной бальнеотерапии. Исчезновение действия бальнеопроцедур приводило к повышению потребности в препаратах.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что уже через 3 месяца после окончания бальнеотерапии было зарегистрировано статистически значимое уменьшение выраженности боли, скованности и функциональной недостаточности, а также суммарного показателя. Значительная часть больных отказалась от приема НПВП.

По общему показателю индекса WOMAC терапевтическая эффективность применения минеральных вод водолечебницы «Жемчуг» составила 59% через 3 месяца после процедур и 32% через 12 месяцев после процедур.

Наилучшая эффективность была достигнута на фоне приёма более чем 10 ванн (табл. 1)

Таблица 1

Эффективность лечения остеоартроза по общему значению индекса WOMAC, ВАШ, мм (n=46)

Количество ванн	Баллы до приёма ванн (до лечения)	Баллы после приёма ванн (3 месяца)	% эффективности
До 10 ванн (n=16)	627 [398,1; 698,9]	367,1 [196,4; 426,4] $p < 0,001$	41%
10-12 ванн (n=15)	658 [425,4; 724,3]	288,4 [172,1; 402,7] $p < 0,001$	56%
Более 12 ванн (n=15)	702 [449,7; 753]	268,3 [144,4; 387] $p < 0,001$ $p > 0,05$	62%

Примечание: для оценки значимости различий использован критерий Манна-Уитни.

Оценка рентгенологических данных при динамическом наблюдении в группе больных с посттравматическим ОА не производилась в связи с наличием у ряда больных нестабильности связочного аппарата коленного сустава, что давало вариабельные показатели ширины суставной щели.

Для больных посттравматическим ОА коленных суставов рекомендуется использование полуванн из источников Р-1 и Г-1 по очереди (1-й день – из источника Р-1, 2-й день – Г-1 и т. д.) по 8-15 мин. не менее 10-12 ванн на курс.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что курсовое использование ванн с минеральной водой из скважины Р-1 и Г-1 водолечебницы «Жемчуг» оказывает симптом-модифицирующее действие при посттравматическом остеоартрозе ко-

ленных суставов. Целесообразно рекомендовать применение минеральных вод Жемчугской водолечебницы курсом не менее чем в 10-12 процедур. Для больных с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов по общему показателю индекса WOMAC эффективность составила 59% через 3 месяца после процедур и 32% через 12 месяцев после процедур.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет 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: 18.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адилев В.Б., Бережнов Е.С., Бобровницкий И.П. Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации: методические указания. – М., 2000. – 40 с.
2. Адилев В.Б., Бережнов Е.С., Бобровницкий И.П. и др. Минеральные воды наружного (бальнеологического) применения // Вопросы курортологии и физиотерапии. – 2005. – № 4. – С.48-54.
3. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №2. – С.247-250.
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №2. – С.120-124.
5. Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Распространенность остеоартроза крупных суставов среди жителей Республики Бурятия // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 1. – С.205-208.
6. Злобина Т.И., Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Ревматологическая заболеваемость в г. Иркутске (данные последнего десятилетия) // Материалы I Национального конгресса терапевтов (Москва, 1-3 ноября 2006 г.). – М., 2006. – С.72.
7. Зонина Е.В. Остеоартроз. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №56. – С.18-23.
8. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 50. №1. – С.97-101.
9. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: современные подходы к терапии (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 51. №2. – С.93-97.
10. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №2. – С.133-140.
11. Насонова В.А. Геронтологические проблемы ревматологии в XXI веке // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15. №8-9. – С.3-6.
12. Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В. Инвалидность вследствие остеоартроза у лиц пенсионного возраста в Иркутской области // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19. №1-2. – С.22-26.
13. Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В. Контингент инвалидов с остеоартрозом в Иркутской области по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2010. – №2. – С.46-48.
14. Пфлюгер Б. Оценка глобального бремени костно-мышечных заболеваний // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №4. – С.4-9.
15. Ревматология. Клинические лекции / Под ред. В.В. Бадюкина. – М.: Литтерра, 2012. – 592 с.
16. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.573-588.
17. Ударцев Е.Ю., Ильинских Н.Н., Распопова Е.А. и др. Влияние малых доз ионизирующего излучения на морфофункциональное состояние синовиоцитов у больных посттравматическим остеоартрозом // Материалы научно-практической конференции в рамках Всероссийского форума «Здравница-2007». – Уфа, 2007. – С.93-95.
18. Ударцев Е.Ю., Распопова Е.А., Рехтин Н.Ф. и др. Эффективность сочетанной радонотерапии в реабилитации больных посттравматическим остеоартрозом // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №2. – С.90-94.
19. Шкляр А.П., Макаров О.А., Ильина Л.И., Калягин А.Н. Использование радоносодержащих термальных вод курорта «Нилова Пустынь» для лечения и профилактики обострений болезней костно-мышечной системы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 84. №1. – С.76-78.
20. Altman R., Asch E., Bloch D., et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee // Arthritis Reum. – 1986. – Vol. 29. – P.1039-1049.
21. Kazantseva N.Ju., Kalyagin A.N., Gorjaev J.A. Morbidity osteoarthritis in Irkutsk: Discussion of risk factors // The XII Symposium Russia-Japan Medical Exchange, September 20-21, 2005, Krasnoyarsk, Russia. Program & Abstracts. – Krasnoyarsk, 2005. – P.519-520.

REFERENCES

1. Adilov V.B., Berezhnov E.S., Bobrovniksky I.P. Classification of mineral waters and mud for their certification objectives: guidelines. – Moscow, 2000. – 40 p. (in Russian)
2. Adilov V.B., Berezhnov E.S., Bobrovniksky I.P. Mineral waters for external (balneological) application. Guide for physicians // Voprosy Kurortologii, Fifioterapii i Lechebnoy Fizicheskoy Kultury. – 2006. – №3. – P.48-54. (in Russian)
3. Alekseeva L.I., Zajceva E.M. Perspective directions of osteoarthritis therapy // Nauchno-prakticheskaya Revmatologia. – 2014. – №2. – P.247-250. (in Russian)
4. Balabanova R.M., Erdes Sh.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013 // Nauchno-prakticheskaya Revmatologia. – 2015. – №2. – P.120-124. (in Russian)
5. Danchinova A.M., Batudaeva T.I., Menshikova L.V. Prevalence of knee and hip osteoarthritis among the buryat and russian population of Buryat Republic // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2011. – №1. – P.205-208. (in Russian)
6. Zlobin T.I., Goryaev Y.A., Kalyagin A.N. Rheumatological disease in Irkutsk (data of the last decade) // Proceedings of the I National Congress of Physicians (Moscow, 1-3 November 2006). – Moscow, 2006. – P.72. (in Russian)
7. Zonova E.V. Osteoarthritis. Choosing a safe tactic of treating a patient with comorbidity // Jeffektivnaja farmakoterapija. – 2014. – № 56. – P.18-23. (in Russian)
8. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Ju. Osteoarthritis: problems of clinical picture and diagnosis (the message 1) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2005. – Vol. 50. №1. – P.97-101. (in Russian)
9. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Ju. Osteoarthritis: modern approaches to therapy (the message 2) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2005. – Vol. 51. №2. – P.93-97. (in Russian)
10. Nasonov E.L. Achievements in Rheumatology in the XXI century // Nauchno-prakticheskaya Revmatologia. – 2014. – №2. – P.133-140. (in Russian)
11. Nasonova V.A. Gerontological issues of rheumatology in the XXI century // Klinicheskaya gerontologia. – 2009. – Vol. 15. №8-9. – С.3-6. (in Russian)
12. Petrushko I.L., Menshikova L.V. Disability due to osteoarthritis in people of retirement age in the Irkutsk region // Klinicheskaya gerontologia. – 2013. – Vol. 19. №1-2. – P.22-26. (in Russian)
13. Petrushko I.L., Menshikova L.V. The contingent of people with osteoarthritis in the Irkutsk Region on the uptake in the medical and social expertise bureau // Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija. – 2010. – №2. – P.46-48. (in Russian)
14. Pfluger B. Assessment of the global burden of musculoskeletal diseases // Nauchno-prakticheskaya Revmatologia. – 2001. – №4.

– P.4-9. (in Russian)

15. Rheumatology. Clinical lectures / Ed. V.V. Badokina. – Moscow: Litterra, 2012. – 592 p. (in Russian)

16. Rheumatology. National guidelines / Ed. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. – Moscow: GEOTAR Media, 2008. – P.573-588. (in Russian)

17. *Udartsev E.Y., Ilyinskikh N.N., Raspopov E.A., et al.* Effect of low doses of ionizing radiation on the morphofunctional state of synoviocytes in patients with post-traumatic osteoarthritis // Proceedings of the scientific-practical conference in the framework of the All-Russian forum "Health Resort 2007". – Ufa, 2007. – P.93-95. (in Russian)

18. *Udartsev Ye.Yu., Raspopova Ye.A., Rekhtin N.F., et al.* Efficiency of associated radonotherapy in rehabilitation of patients with posttraumatic osteoarthritis. // Bulletin Sibirskoj Meditsiny. –

2008. – №2. – P.90-94. (in Russian)

19. *Shkljar A.P., Makarov O.A., Ilina L.I., Kalyagin A.N.* Use of radon-containing thermal waters of a resort «Nilova Pustyn» for treatment and preventive maintenance of aggravations of illnesses of osteo-muscular system // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 84. №1. – P.76-78. (in Russian)

20. *Altman R., Asch E., Bloch D., et al.* Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee // Arthritis Reum. – 1986. – Vol. 29. – P.1039-1049.

21. *Kazantseva N.Ju., Kalyagin A.N., Gorjaev J.A.* Morbidity osteoarthritis in Irkutsk: Discussion of risk factors // The XII Symposium Russia-Japan Medical Exchange, September 20-21, 2005, Krasnoyarsk, Russia. Program & Abstracts. – Krasnoyarsk, 2005. – P.519-520.

Информация об авторе:

Синдыхеева Нона Геннадьевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 229933, e-mail: sindiheeva@mail.ru

Information About the Author:

Sindyheeva Nona G. – Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, 664003, Russia, Krasnogo Vosstania str., 1, tel. (3952) 229933, e-mail: sindiheeva@mail.ru

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ЧЕРКАШИНА О.А., ОХРЕМЧУК Л.В., НЕЧАЕВА Е.В. – 2015

УДК: 614.2:339.138:615.2:616.72:2-455

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (СООБЩЕНИЕ 3)

*Лев Николаевич Геллер¹, Олеся Александровна Черкашина¹,
Людмила Васильевна Охремчук¹, Елена Витальевна Нечаева²*

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – к.ф.н., доц. А.А. Скрипка, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н. Л.Ю. Хамнуева; ²Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Фармакоэкономика является важным разделом медицинской науки, интегрирующим знания по клинической фармакологии, фармакотерапии, экономике здравоохранения и фармации. Фармакоэкономические исследования (ФЭИ) становятся все более необходимыми для разработки стратегических решений в области управления здравоохранением и фармацией. Подобный метод исследования все чаще становится ключевым инструментом оценки организации эффективной и безопасной фармакотерапии. Основным инструментом фармакоэкономики выступает фармакоэкономический анализ. Целью исследования явился поиск максимально эффективной технологии лечения при минимальных затратах, т.е. обеспечение максимального улучшения здоровья за счет имеющихся материальных ресурсов медицинской организации.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, стресс, хронический панкреатит, маркетинг, лекарственные препараты.

PHARMACOECONOMICAL EVALUATION OF ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL HELP TO THE PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AT THE HOSPITAL STAGE (REPORT 3)

L.N. Geller¹, O.A. Cherkashina¹, L.V. Ohremchuk¹, E.V. Nechaeva²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. Pharmacoeconomics is an important section of medical science which integrates knowledge of clinical pharmacology, pharmacotherapy, public health care economics and pharmacy. Pharmacoeconomical researches are becoming increasingly essential for making strategical decisions at the management of public health care and pharmacy. This method becomes fundamental instrument of evaluation of safe and effective pharmacotherapy organization. Pharmacoeconomical analysis is the lead instrument of pharmacoeconomics. Aim of the investigation was search for the most effective treatment method upon the least expense, i.e. providing of maximal health improvement at the expense of disposable material resources of the medical organization.

Key words: pharmaceutical help, chronic pancreatitis.

На стоимость фармакотерапии в значительной мере влияют сроки пребывания пациентов в стационаре, наличие сопутствующих заболеваний, ассортимент и цены используемых ЛП.

Методы фармакоэкономического анализа

Фармакоэкономика является научно-практическим разделом медицины и фармации, изучающим клинические и экономические преимущества различных схем фармакотерапии и используемых ЛП. Фармакоэкономический анализ использует следующие методы: СОI-анализ «стоимость лечения болезни» (costofillnessanalysis); СЕА-анализ «затраты – эффективность» (cost-effectivenessanalysis); СМА-анализ минимизации затрат (cost-minimizationanalysis); СУА-анализ «затраты – утилитарность (полезность)» (cost-utilityanalysis); СВА-анализ «затраты – прибыль (выгода)» (cost-benefitanalysis). Предварительным этапом проводимого исследования явился анализ степени востребованности ЛП для лечения рассматриваемой категории больных. На основании маркетингового анализа ЛП, используемых пациентами, страдающими ХП на госпитальном этапе, результатах оценки организации фармакотерапии, нами был сформирован информационный массив, содержащий ЛП 16 ФТГ АТС-классификации:

1. А09АА02 – Ферментные препараты;
2. А02ВС01 – Ингибиторы протонной помпы;
3. А02ВА03 – Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов;
4. А03АД01 – Спазмолитическое средство;
5. А02ВХ02 – Гастропротекторное средство;
6. А02АХ – Антацидные средства;
7. J01FA09 – Антибиотики-макролиды;
8. J01CR02 – Антибиотик-пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор;
9. J01СА04 – Антибиотик-пенициллин полусинтетический;
10. А03FA03 – Противорвотное средство – дофаминовых рецепторов блокатор центральный;
11. 03ВА11 – Диуретическое средство;
12. С09АА02 – АПФ ингибитор;
13. С07АВ07 – Бета1-адреноблокатор селективный;
14. N06АА09 – Антидепрессант;
15. А10ВА02 – Гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов;
16. А10ВВ09 – Гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения.

В формате проводимого исследования нами использован метод СЕА (cost-effectivenessanalysis) – анализ «затраты – эффективность» (АЭЗ), позволяющий наиболее полно экономически оценить как стоимость, так

и результаты проводимого лечения. Благодаря чему возникает возможность, с позиции стоимости и степени влияния на состояние здоровья пациента, рассмотреть целесообразность проведения соответствующего процесса лечения. При этом необходимо отметить, что эффективность избираемой программы фармацевтической помощи необязательно сводится к её удешевлению (оптимальное решение не всегда и необязательно самое дешевое), а достигается путем оптимизации организации самого процесса.

Целью исследования явилось проведение фармакоэкономического анализа лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического панкреатита, на госпитальном этапе.

Материалы и методы

Методической основой исследования явились основные положения теории маркетинга и фармакоэкономики, системного анализа и регионального подхода, экономико-статистические методы, результаты проведенного фармакоэкономического анализа методом СЕА (cost-effectivenessanalysis) – «затраты – эффективность». Осуществлен контент-анализ 200 историй болезни пациентов с ХП ГБУЗ ИОКБ (2011-2014 гг.).

Результаты и обсуждения

Фармакоэкономический анализ по методу СЕА нами был проведен в три этапа. На 1 этапе анализа – «Определение стоимости средних затрат на одного пациента», использовались следующие данные: средняя цена одной упаковки ЛП в рублях (прайс-листы не менее трех дистрибьюторов регионального ФР, выбранных случайной выборкой: ЗАО «Роста», ЗАО «Катрен» и ЗАО «Протек»); количество единиц учета (табл., капс., пор., амп.) в упаковке; продолжительность курса лечения (время нахождения в стационаре 10 дней); количество учетных единиц ЛП, необходимых пациенту на курс лечения. В ходе реализации 1 этапа фармакоэкономического анализа расчеты проводились в следующей последовательности:

1) Для расчета средней стоимости одной упаковки ЛП была использована формула 1:

$$\text{Средняя стоимость ЛП} = \frac{C_p + C_k + C_n}{3}, \quad (1)$$

где C_p , C_k и C_n – стоимость ЛП у поставщиков: ЗАО «Роста», ЗАО «Катрен» и ЗАО «Протек» соответственно.

Таблица 1

Стоимость курса лечения по используемым схемам фармакотерапии ХП

Схемы лечения (с учетом дозировки)	Средняя цена за упаковку, руб.	Кол-во единиц учета в упаковке	Цена одной учетной единицы, руб.	Кол-во уч. единиц на курс лечения	Стоимость курса лечения, руб.
Схема № 1 Омепразол капс. к/р 20мг №28+ Панкреатин табл. п/о к/р 25ЕД №60+ Квамател 20мг флак.№5+ Вентер табл. 1000мг №50+Маалокс сусп. д/приема внутрь 250мл №1+Папаверина г/д 2%-2мл №10	88-76+ 42-66+ 436-63+ 201-43+ 293-86+ 97-00	28+60+ 5+50+ 1+10	03-17+ 00-70+ 87-33+ 04-03+ 17-63+ 09-70	20+ 60+ 20+ 30+ 30+ 5	2550-30
Схема № 2 Омес лиоф. д/инф.40м №1+Микразим 10000ЕД капс. к/р №20+Фамотидин табл. п/о плен. 20мг №20+ Амоксиклав табл. п/о 500мг+125мг №14+ Дюспаталин капс. пролонг. 200мг №30+ Вентер табл. 1000мг №50	339-00+ 161-86+ 32-19+ 353-94+ 485-86+ 201-43	1+20+ 20+14+30+50	339-00+ 08-09+ 01-61+ 28-25+ 16-20+ 04-03	10+ 60+ 20+ 14+ 20+ 30	4706-44
Схема № 3 Нексимум лиоф. пор. 40мг №10+Креон 10000 капс. №20+ Квамател 20мг флак.№5 + Де-Нол табл. п/о плен. 120мг №112	5659-90+ 263-05+ 436-63+ 885-55	10+20+5+112	565-99+ 13-15+ 87-33+ 07-91	10+ 60+ 20+ 40	8511-90
Схема № 4 Нексимум табл. п/о 20мг № 28+ Фестал др. к/р №100 + Квамател табл. п/о плен. 20мг №28+Вентер табл. 1000мг №50 + Алмагель сусп. д/приема внутрь 170мл №1	2474-00+ 458-15+ 132-95+ 201-43+ 153-52	28+100++28+ 50+1	88-36+ 04-58+ 04-75+ 04-03+ 04-51	20+ 60+ 20+ 30+ 60	2528-50

Ср. стоим. ЛП Омез 20мг №28 = $\frac{C_p + C_k + C_n}{3} = \frac{63,03 + 60,38 + 142,87}{3} = 88,76$ руб. до 8511-90 рублей. На II этапе фармакоэкономического анализа в качестве ключевого параметра, подтверждающего высокую клиническую эффективность соответствующего ЛП, избран такой биохимический показатель, как уровень амилазы. На фоне использования рассматриваемых схем фармакотерапии измерялся уровень амилазы в первый и последний день пребывания пациента в стационаре.

2) Определение цены одной дозы ЛП осуществлялось по формуле 2:

$$\text{Цена 1 дозы руб.} = \frac{\text{Ср. цена одной упаковки (руб)}}{\text{Кол-во доз в упаковке}} \quad (2)$$

3) Для расчета стоимости курса лечения использовалась формула 3:

$$\text{Стоимость курса лечения} = \text{Цена одной дозы} * \text{Кол-во доз на курс} \quad (3)$$

В случае использования двух или более ЛП общая стоимость курса лечения рассчитывалась по формуле 4: Общая стоимость курса = Стоим. курса лечения ЛП 1 + Стоим. курса лечения ЛП 2 + Стоим. курса лечения ЛП n и т.д. (4), где n- количество ЛП.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Расчет средних значений амилазы в крови (АМк) осуществлялся по формуле 5:

$$\text{Ср. АМк} = \frac{\text{АМк1} + \text{АМк2} + \dots + \text{АМкn}}{n} \quad (5)$$

где АМк1, АМк2, АМкn – значения АМк у каждого пациента на фоне фармакотерапии по одной и той же схеме; n – количество пациентов, использующих данную схему фармакотерапии.

Таблица 2

Расчет клинической эффективности используемых схем фармакотерапии

Схемы лечения	Среднее значение амилазы крови в первый день стационара, Ед/л	Среднее значение амилазы крови в последний день стационара, Ед/л	Разница между средними значениями амилаза крови показатель эффективности, Ед/л	Среднее значение снижения или повышения амилазы крови, %
Схема № 1 Омепразол капс. к/р 20мг №28+ Панкреатин табл. п/о к/р 25ЕД №60+ Квамател 20мг флак.№5+ Вентер табл. 1000мг №50+Маалокс сусп. д/приема внутрь 250мл №1+Папаверина г/д 2%-2мл №10	147	123	24	↓18
Схема № 2 Омез лиоф. д/инф.40мг №1+Микразим 10000ЕД капс. к/р №20+Фамотидин табл. п/о плен. 20мг №20+ Амоксиклав табл. п/о 500мг+125мг №14+Дюспаталин капс. пролонг. 200мг №30+ Вентер табл. 1000мг №50	132	114	18	↓14
Схема № 3 Нексимум лиоф. пор. 40мг №10+Креон 10000 капс. №20+ Квамател 20мг флак.№5 + Де-Нол табл. п/о плен. 120мг №112	430	215	215	↓50
Схема № 4 Нексимум табл. п/о 20мг № 28+ Фестал др. к/р №100 + Квамател табл. п/о плен. 20мг №28+Вентер табл. 1000мг №50 + Алмагель сусп.д/приема внутрь 170мл №1	182	127	55	↓30

Как следует из таблицы 1, общая стоимость используемых схем фармакотерапии ЛП варьирует от 2528-50

Установленная разница между средним значением АМк в первый и последний дни пребывания в стационаре

Таблица 3

Расчет коэффициентов эффективности затрат фармакоэкономическим методом СЕА «стоимость - эффективность»

№№ п/п	Схемы лечения	Стоимость курса лечения, руб.	Эффективность (разница между АМк в первый и последний дни фармакотерап, Ед/л)	Значение коэффициента фармакоэконом. метода «стоимость-эффективность»
1	Схема № 1 Омепразол капс. к/р 20мг №28+ Панкреатин табл. п/о к/р 25ЕД №60+ Квамател 20мг флак.№5+ Вентер табл. 1000мг №50+Маалокс сусп. д/приема внутрь 250мл №1+Папаверина г/д 2%-2мл №10	2550-30	24	106,26
2	Схема №2 Омезлиоф.д/инф.40мг№1+Микразим10000ЕД капс. к/р №20+Фамотидин табл. п/о плен. 20мг №20+ Амоксиклав табл. п/500мг+125мг №14+ Дюспаталин капс. пролонг. 200мг №30+ Вентер табл. 1000мг №50	4706-44	18	261,5
3	Схема №3 Нексимум лиоф. пор. 40мг №10+Креон 10000 капс. №20+ Квамател 20мг флак.№5 + Де-Нол табл. п/о плен. 120мг №112	8511-90	215	39,59
4	Схема № 4 Нексимум табл. п/о 20мг № 28+ Фестал др. к/р №100 + Квамател табл. п/о плен. 20мг №28+Вентер табл. 1000мг №50 + Алмагель сусп. д/приема внутрь 170мл №1	2528-50	55	45,97

Таблица 5

Расчет общей стоимости лечения одного пациента

Наименование ЛП	Единица измерения	Кол-во ЛП на курс лечения	Цена за единицу, руб. Ц _и	Стоимость ЛП на курс, руб. К _и ×Ц _и
Омез 20мг №30	Капс. к/р	20	05-54	110-80
Панкреатин 25 ЕД №60	Табл. п/о к/р	60	00-70	42-00
Квамател д/ин 20мг №5	Флак.	14	87-33	1222-62
Папаверина гидрохлорид 2%-2мл №10	Амп.	3	09-70	29-10
Всего:		1404-52		
На один койко-день:		140-45		

онаре и послужила основанием для подтверждения клинической эффективности проводимой фармакотерапии.

Данные расчета клинической эффективности используемых схем фармакотерапии представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 можно заключить, что используемые схемы фармакотерапии являются эффективными и снижают уровень амилазы крови. Данное обстоятельство объективно подтверждает улучшение состояния пациента при обострении ХП. При этом необходимо отметить, что клинически наиболее эффективными являются схема №3, снижающая уровень амилазы крови на 50%, и схема №4, снижающая уровень амилазы на 30%.

На III этапе фармакоэкономического анализа нами были рассчитаны и сопоставлены коэффициенты «стоимость/эффективность» по каждой из рассматриваемых схем фармакотерапии (формула 6):

$$CEA = \frac{DC}{Ef} \quad (6)$$

где CEA – соотношение «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (стоимость курса лечения в общем для всех пациентов); Ef – эффективность лечения (разница между значениями АМк, Ед/л).

В ходе анализа эффективности стоимости трех и более схем фармакотерапии, предпочтение отдается схеме с самым низким значением коэффициента CEA. Полученные конечные результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, наибольшая стоимость затрат наблюдается при использовании следующих схем: схема № 3, включающая: Нексимум лиоф. пор. 40мг №10+Креон 10000 капс. №20+ Квамател 20мг флак.№5 + Де-Нол табл. п/о плен. 120мг №112 (К =39,59);схема № 4, включающая: Нексимум табл. п/о 20мг № 28+ Фестал др. к/р №100 + Квамател табл. п/о плен. 20мг №28+Вентер табл. 1000мг №50 + Алмагель сусп. д/приема внутрь 170мл №1 (К = 45,97).

Учитывая хронический характер заболевания, при выборе ЛП для лечения ХП, немаловажную роль играет стоимость лекарственной составляющей. Базовыми параметрами стоимости курса проводимой фармакотерапии являются стоимость койко-дня и продолжительность курса. Согласно полученным результатам, стоимость фармакотерапии одного койко-дня варьирует от 13-90 до 646-23 руб. и в среднем составляет 180-30 руб., так как продолжительность курсового лечения на госпитальном этапе длится от 8 до 14 дней и в среднем составляет 10 дней.

На предыдущем этапе исследования нами была установлена цена составляющая данного вида фар-

Результаты расчета стоимости фармакотерапии одного койко-дня и общей стоимости курсового лечения, установленные для 200 пациентов ГБУЗ ИОКБ, представлены в таблицах 5 и 6 соответственно. Расчет стоимости ЛП на курс лечения одного пациента с ХП в течение 10 койко-дней представлен в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, стоимость фармакотерапии одного пациента составляет 1404-52 рублей, и, соответственно, стоимость одного койко-дня составляет 140-45 рублей. Фрагмент расчета стоимости курсовой фармакотерапии больных ХП гастроэнтерологического отделения представлен в таблице 6.

Как следует из таблицы 6, суммарная стоимость курсовой фармакотерапии больных ХП в гастроэнтер-

Таблица 6

Расчет стоимости одного койко-дня и курсового лечения ХП в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ИОКБ

№ истории болезни	Суммарная стоимость курса лечения, руб. СИ	Длительность пребывания больного на койке Д	Средняя стоимость одного койко-дня, руб., СКД
1	1631-32	10	163-13
...
19	201-30	8	25-16
20	589-62	12	49-14
...
85	7754-78	12	646-23
...
100	2524-91	10	252-49
120	2900-15	11	263-65
...
149	1674-19	10	167-42
150	195-55	14	13-90
...
199	202-16	10	20-22
200	144-20	10	14-42
Итого:	360592-23	2000	180-30

рологическом отделении ГБУЗ ИОКБ варьировалась в пределах от 195-55 руб. до 7754-78 руб.

Используя полученные результаты и руководствуясь современными научными концепциями, нами обоснованы и предложены рациональные схемы фармакотерапии, а также ассортиментный портфель ЛП для рассматриваемого контингента больных. С позиций доказательной медицины и действующих стандартов, результатов экспертной оценки клинической и экономической эффективности следует, что наиболее рациональными являются схемы фармакотерапии ХП №3 и №4. Коэффициент эффективности затрат при использовании схемы №3 достигает 39,59, а стоимость курса составляет 8511-90 рублей. Коэффициент эффективности затрат при использовании схемы №4 достигает 45,97, а курсовая стоимость составляет 2528-50 рублей.

Таблица 4

Математический аппарат расчета стоимости фармакотерапии соответствующей нозологии

Формула расчета	Показатель
$СКД_i = СИ_i / Д_i (1)$	СИ _и - стоимость курса лекарственной терапии по i-той медицинской карте СКД _и - стоимость одного койко-дня по i-той истории болезни Д _и -длительность пребывания больного на койке по i-той истории болезни
$СИ_i = \sum СИ_i / n (2)$	СИ _и - стоимость курса лекарственной терапии; n- количество выбранной совокупности (историй болезни)

макотерапии, свидетельствующая о том, что средняя стоимость используемых ЛП варьирует от 16-83 руб. (Фуросемид) до 3053-00 руб. (Нексиум). Математический аппарат расчета (его последовательность и алгоритм) представлен в таблице 4.

Аналогичным образом, с позиций доказательной медицины, действующих стандартов, с использованием полученных результатов и прайс-листов региональных дистрибьюторов, нами обоснован и сформирован рациональный ассортиментный порт-

Рациональный ассортиментный портфель ЛП для пациентов с ХП на госпитальном этапе

Базисная фармакотерапия		Вспомогательная фармакотерапия		Сопутствующая(корректирующая) фармакотерапия	
Наименование ЛП	Цена курсового лечения, руб.	Наименование ЛП	Цена, руб.	Наименование ЛП	Цена, руб.
Ингибиторы протонной помпы		Антациды		Противорвотные ЛП	
Омезлиоф. д/инф. 40мг №1	339-00	Алмагель сусп. д/приема внутрь 170мл №1	153-52	Мотилиум табл. п/о 10мг №10	367-43
Омезкапс. к/р. 20мг №30	166-16	Маалокс сусп. д/приема внутрь 250мл №1	293-87	Диуретики	
Нексимумлиоф. пор. 40мг №10	5659-90	Препараты висмута и гастропротекторы		Индапамид табл. п/о 2,5мг №30	28-19
Нексимум табл. п/о 20мг №28	2474-00	Де-Нол табл. п/о плен. 120мг №112	885-55	Антигипертензивные ЛП	
Нексимум табл. п/о 40мг №28	3053-00	Вентер табл. 1000мг №50	201-43	Бисопролол табл. п/о 5мг №30	34-98
		Антибактериальные ЛП		Эналаприл табл. 10мг №20	34-95
Спазмолитики		Клацид табл. п/о 500мг №14	871-63	Антидепрессанты	
Папаверина гидрохлорид амп. 2%-2мл №10	97-00	Амоксилав табл. п/о 500мг+125мг №14	353-94	Амитриптилин табл. 25мг №50	29-70
Дюспаталинпролонг. капс. 200мг №30	485-87	Кларбакт табл. п/о 500мг №10	262-92	Сахароснижающие ЛП	
Ферменты		Амоксициллин капс. 500мг №20	60-35	Сиофор табл. п/о 850мг №60	361-91
Панкреатин табл. п/о к/р 25 ЕД №60	42-67			ГликлазидМВтабл. 30мг №60	144-70
Креон 10000 капс. №20	263-05				
Микразим 10000ЕД капс. №20	161-86				
Фестал др. №100	458-15				
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов					
Квамател флак. 20мг №5	436-63				
Фамотидин табл. п/о плен. 20мг №20	32-19				

фель ЛП для больных ХП на госпитальном этапе (табл. 7).

Как следует из таблицы 7, разработанный рациональный ассортиментный портфель включает 28 ЛП 12 ФТГ для проведения как базисной, так вспомогательной и сопутствующей (корректирующей) фармакотерапии. При этом стоимость базисной фармакотерапии варьируется от 32-19 руб. (Фамотидин табл. п/о плен. 20мг №20) до 5659-90 рублей (Нексимум лиоф. пор. 40мг №10). Стоимость вспомогательной терапии варьируется от 60-35 руб. (Амоксициллин капс. 500мг №20) до 885-55 руб. (Де-Нол табл. п/о плен. 120мг №112). Стоимость сопутствующей (корректирующей) фармакотерапии (АГ, СД 2 типа, ГЭРБ) варьируется от 29-70 руб. (Амитриптилин табл. 25мг №50) до 367-43 руб. (Мотилиум табл. п/о 10мг №10).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют определить уровень фармацевтической помощи с учетом клинических, фармакоэкономических

и временных параметров для выбора соответствующей тактики фармакотерапии больных ХП на госпитальном этапе. Кроме того, они направлены на формирование рационального ассортиментного контура ЛП и способствуют разработке обоснованной лекарственной политики медицинской организации.

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: 18.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В. Рационализация в медицине: клинические подходы и маркетинг // Ремедиум. – 2003. – №12. – С.6-10.
2. Геллер Л.Н., Петров В.П. Фармакоэкономические обоснования стоимости базисной медикаментозной терапии бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе лечения: учебно-методическое пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2007. – С.44-65.
3. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – Курск: КГМУ, 2009. – 412 с.
4. Геллер Л.Н., Осипов В.С., Калягин А.Н., Антипова О.В. Фармакоэкономическая оценка лекарственной терапии ревматоидного артрита с использованием моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 95. №4. – С.85-87.
5. Геллер Л.Н., Осипов В.С., Калягин А.Н. Оптимизация фармацевтической помощи больным ревматоидным артритом (на примере Иркутской области) // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес: Сборник материалов II Международной научно-практической конференции (Белгород, 26 апреля 2012 г.). – Белгород: БелГУ, 2012. – С.28-30.
6. Геллер Л.Н., Шаранатова А.С., Охремчук Л.В. Фармацевтическая помощь детям, больным сахарным диабетом 1 типа, на стационарном уровне // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 127. №4. – С.80-83.
7. Калягин А.Н. Современный взгляд на применения кваматела при панкреатитах // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2004. – №1. – С.17-19.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XV. – М.: Эхо, 2013. – 1020 с.
9. Ягудина Р.И., Серник В.Г., Сороковикова И.В. Методологические основы анализа «затраты – эффективность» // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. №2. – С.23-27.

REFERENCES

1. Avksent'eva M.V. Rationing at medicine: clinical approaches and marketing // *Remedium*. – 2003. – №12. – P.6-10. (in Russian)
2. Geller L.N., Petrov V.P. Pharmacoeconomical substantiations of value of basic pharmaceutical therapy of bronchial asthma of the kids at the out-patient stage: the training appliance. – Irkutsk: ISMU, 2007. – P.44-65. (in Russian)
3. Dremova N.B., Ovod A.I., Korzhavykh E.A. Foundations of pharmaceutical help in public health service. – Kursk: KSMU, 2009. – 412 p. (in Russian)
4. Geller L.N., Osipov V.S., Kalyagin A.N., Antipova O.V. Pharmacoeconomical evaluation of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis with usage of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (Rituximabum) // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2010. – Vol. 95. №4. – P.85-87. (in Russian)
5. Geller L.N., Osipov V.S., Kalyagin A.N. Optimization of pharmaceutical help to the patients with rheumatoid arthritis (by the example of Irkutsk region) // Cluster approaches of the pharmaceutical union: Proceedings of II scientific-practical conference (Belgorod, April 26, 2012). – Belgorod: BelGU, 2012. – P.28-30. (in Russian)
6. Geller L.N., Sharapatova A.S., Okhremchuk L.V. Pharmaceutical help to the kids with diabetes mellitus type 1 at the hospital stage // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2014. – Vol. 127. №4. – P.80-83. (in Russian)
7. Kalyagin A.N. The modern view of the application Quamatel with pancreatitis // *Gastroenterologiya. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*. – 2004. – №1. – P.17-19. (in Russian)
8. Federal guide for medicines' usage (Formulary system). – 15th Ed. – Moscow: Ekho, 2013. – 1020 p. (in Russian)
9. Yagudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikova I.V. Methodological foundations of Cost-Effectiveness Analysis // *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. – 2014. – Vol. 2. №2. – P.23-27. (in Russian)

Информация об авторах:

Геллер Лев Николаевич – профессор кафедры управления и экономики фармации, д.ф.н., e-mail: levg@mail.ru;
 Черкашина Олеся Александровна – интерн кафедры управления и экономики фармации, e-mail: olesya180592@mail.ru;
 Охремчук Людмила Васильевна – ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, к.м.н., e-mail: ohremchuk-liudmila@rambler.ru; Нечаева Елена Витальевна – заведующий гастроэнтерологическим отделением, к.м.н.

Information About the Authors:

Geller Lev N. – PhD, DSc (Pharmacy), professor of Department management and economics of pharmacy, e-mails: levg@mail.ru; Cherkashina Olesya A. – intern of Department management and economics of pharmacy of pharmaceutical faculty, e-mails: olesya180592@mail.ru; Ohremchuk Lyudmila V. – assistant to Department endocrinology and clinical pharmacology, e-mail: ohremchuk-liudmila@rambler.ru; Nechaeva Elena V. – Md, PhD (Medicine), branch manager.

© БАРСУРЭН Ц., МАКСИКОВА Т.М., КАЛЯГИН А.Н., БАБАНСКАЯ Е.Б. – 2015
 УДК: 616.1:616.831-053.9

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У НАСЕЛЕНИЯ МОНГОЛЬСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

Цэцэгдулам Барсурэн^{1,2}, Татьяна Михайловна Максикова²,
 Алексей Николаевич Калягин², Евгения Борисовна Бабанская³

(¹Первая Государственная Центральная Клиника г. Улан-Батора, Монголия; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Иркутская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. С целью изучения эпидемиологии артериальной гипертонии (АГ) в Монголии было обследовано 671 человек с уже диагностированной АГ (441 женщина и 230 мужчин), обратившихся самостоятельно в течение месяца в Первую Государственную Центральную Клинику в г. Улан-Батор (340 пациентов) и Центральную Клинику Убсунского аймака (331 пациент). Было выявлено, что среди пациентов с артериальной гипертонией в МНР преобладают лица в возрасте старше 40 лет с АГ III степени (53%), III стадии (69%), высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (97%). У 70% больных с АГ определялось два и более факторов риска, среди них наиболее распространенными являлись гиперхолестеринемия (63,2%), увеличенная окружность талии (59,2%) и ожирение (34,3%). Были выявлены проблемы, связанные с недостаточной диагностикой поражений органов мишеней и ассоциированных кардиоваскулярных заболеваний. Несмотря на 100% назначение терапии, целевые уровни АД были зарегистрированы только у 1% пациентов с АГ. Это может быть следствием как невыполнения рекомендаций, так и нерациональной медикаментозной терапии, в том числе, использования преимущественно монотерапии.

Ключевые слова: Монголия, артериальная гипертония, факторы риска, поражения органов-мишеней, ассоциированные кардиоваскулярные заболевания, гипотензивная терапия.

THE FEATURES OF THE EPIDEMIOLOGY OF THE ARTERIAL HYPERTENSION AT THE POPULATION OF MONGOLIA

T. Barsuren^{1,2}, T.M. Maksikov², A.N. Kalyagin², E.B. Babanskaya³

(¹First Central State Hospital in Ulan Bator, Mongolia; ²Irkutsk State Medical University, Russia; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The purpose of studying was to investigate the basic epidemiology characteristics of the arterial hypertension (AH) in Mongolia. It has been inspected 671 persons with AH (441 women and 230 men) who have addressed during the month to the First State Central Clinic of Ulan Bator (340 patients) and to the Central Clinic of the Ubsunsky aimag (331 patients). The persons older than 40 years with the third degree of AH (53%), the third stage of AH (69%), high and very high cardiovascular risk (97%) prevailed. The 70% of patients had two and more risk factors, the most widespread of them were: the level of cholesterol ≥ 5 mmol/l (63,2%), the waist circle more than 102 cm at men and 88 – at women (59,2%) and obesity, BMI ≥ 30 kg/m² (34,3%). The problems connected with insufficient diagnosis of target organ damage and associated cardiovascular diseases have been revealed. The therapy has been recommended in 100% of cases, but the target blood pressure have been reached only at 1% of patients with AH. This situation can be connected with using of monotherapy and

non-execution of recommendations.

Key words: Mongolia, arterial hypertension, risk factors, target organ damage, associated cardiovascular diseases, hypotensive therapy.

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 17 миллионов случаев смерти в год (вклад в смертность от хронических неинфекционных заболеваний – 48%), из них 9,4 миллиона, то есть более половины, расцениваются как осложнения АГ [1]. Монгольская народная республика относится к странам с высоким уровнем смертности от ишемической болезни сердца и очень высоким – от нарушений мозгового кровообращения [2]. По данным ВОЗ за 2014 год распространенность артериальной гипертонии в МНР составила 31,1% [23,4-38,2]: 28,0% [18,9-38,0] у женщин и 34,3 [23,7-45,9] – у мужчин [16]. Однако эпидемиологические характеристики АГ изучены в МНР не были.

Материалы и методы

Всего было обследовано 671 человек с уже диагностированной артериальной гипертонией (441 женщина и 230 мужчин), обратившихся самостоятельно в течение месяца в Первую Государственную Центральную Клинику в г. Улан-Батор (340 пациентов) и Центральную Клинику Убсунского аймака (331 пациент). Всем обратившимся лицам проводилось стандартное обследование в соответствии с международными рекомендациями: измерялись артериальное давление (АД) и окружность талии (ОТ); рассчитывался индекс массы тела; натошак определялись уровни общего холестерина, глюкозы и креатинина в венозной крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD; в рамках респиратора выяснялось количество ежедневно получаемых овощей и фруктов, устанавливался факт курения и потребления алкоголя с количественной оценкой данных факторов риска; для оценки физической активности использовался международный опросник по оценке физической активности (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ), для оценки психоэмоционального состояния – госпитальная шкала тревоги и депрессии [3,4,5,7]. По данным анамнеза определялось наличие сопутствующих заболеваний, осложнений, количество и группы получаемых препаратов. На основании значений АД; наличия факторов риска; поражения органов мишеней, ХБП 3 ст. или диабета и имеющихся клинических манифестных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП ≥ 4 ст. или диабета с поражением органов-мишеней или факторами риска устанавливались степень, стадия и риск АГ [16]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10 и Microsoft Excel. Качественные данные были представлены в процентах, количественные с помощью медианы, верхнего и нижнего квартилей (LQ; HQ), и 95% доверительного интервала (ДИ). Разница расценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$ [9].

Результаты и обсуждение

Описание основных количественных показателей, характеризующих выборку, представлены в таблице 1.

Анализ таблицы 1 показывает, что в основном самостоятельно обращаются по поводу артериальной гипертонии лица более старших возрастных групп, так из всех обследуемых только 19 (2,8%) больных были моложе 40 лет. Поэтому при проведении эпидемиологического исследования по АГ, которое планируется провести в МНР в 2016 году, необходимо учитывать эту ситуацию и активно выявлять АГ у больных разных возрастных групп. Обращает на себя внимание высокий уровень

средних значений как систолического (САД), так диастолического (ДАД) и пульсового артериального давления у лиц с АГ (средний уровень САД у населения МНР по данным ВОЗ составляет 126,7 [122,4-130,9] мм рт.ст.) [16]. В РФ у лиц с АГ достигнутый уровень САД в выборке составил 144 (134; 152) мм рт.ст., а ДАД – 87 (81; 93) мм рт.ст. [13]. Приведенные данные свидетельствуют о неэффективном контроле АГ в МНР. При оценке основных факторов риска было показано, что

Характеристика выборки по основным количественным признакам

Признак	Медиана, Ме	LQ; HQ	ДИ 95% для медианы
Возраст, лет	57	51; 63	56; 58
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	160	150; 180	160; 165
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	100	100; 100	100; 100
Пульсовое артериальное давление, мм рт.ст.	60	60; 80	60; 70
Рост, см	164	157; 169	162; 165
Масса тела, кг	72	65; 78	72; 74
Индекс массы тела, кг/м ²	26,7	24,2; 29,7	26,5; 27
Окружность талии, см	95	87; 102	93; 96
Креатинин, мкмоль/л	88,3	76,4; 107	84,5; 91,8
СКФ по формуле MDRD	67,7	53,8; 82,7	66; 69,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,1	4,9; 5,2	5; 5,1
Глюкоза, ммоль/л (венозная кровь)	5,5	5,2; 5,8	5,4; 5,6
Число факторов риска на 1 человека	3	2; 4	2; 3
Число ассоциированных заболеваний на 1 человека	1	0; 1	0; 1
Число препаратов, потребляемых на 1 человека	1	1; 1	1; 1

уровень общего холестерина у женщин (5 [5-5,1] ммоль/л) и у мужчин (5,1 [5,1-5,2] ммоль/л) с АГ превышает аналогичные популяционные показатели – 4,7 [4,1-5,2] и 4,6 [4,2-5,1] ммоль/л для женщин и мужчин, соответственно. Медиана индекса массы тела составила для женщин 27 [26,7-26,4] кг/м², для мужчин – 26,4 [25,9-26,8] кг/м², что также выше значений для взрослого населения Монголии, равных 25,4 [24,8-26,1] и 24,8 [24,3-25,3] кг/м², соответственно. Нет существенных различий по значению глюкозы плазмы крови, средний уровень которой у лиц женского пола с АГ достигает 5,3 [5,3-5,4] ммоль/л (в популяции – 5,3 [5,0-5,7]), а у лиц мужского пола 5,6 [5,6-5,6] (в популяции – 5,7 [5,3-6,0]), однако доверительный интервал у больных с артериальной гипертонией значительно уже [15]. Необходимо отметить, что среднее количество факторов риска составляет 3 и более, что уже соответствует минимум среднему 10-летнему риску сердечно-сосудистой смертности.

На рисунке 1 представлено распределение больных с АГ по степени, стадии, общему сердечно-сосудистому риску.

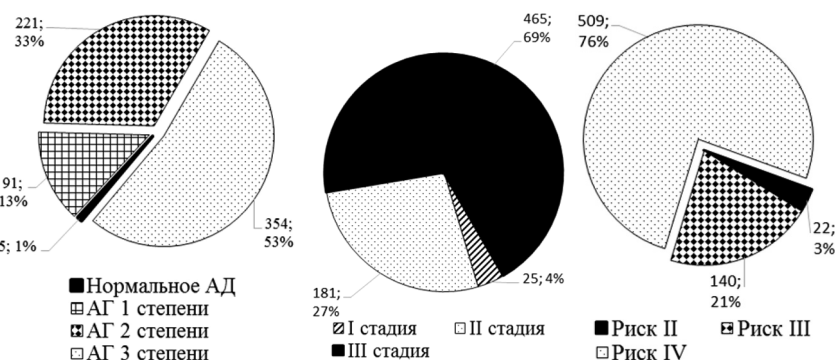


Рис. 1. Распределение пациентов с АГ по: а) степени, б) стадии, в) общему сердечно-сосудистому риску.

Несмотря на то, что всем больным была назначена гипотензивная терапия, из рисунка 1 видно, что нормальные цифры артериального давления на момент обследования после двукратного измерения регистрировались только у 1% больных с АГ, более чем у половины больных была выявлена артериальная гипертония 3-й степени. Эти данные существенно отличаются от аналогичных, полученных в рамках эпидеми-

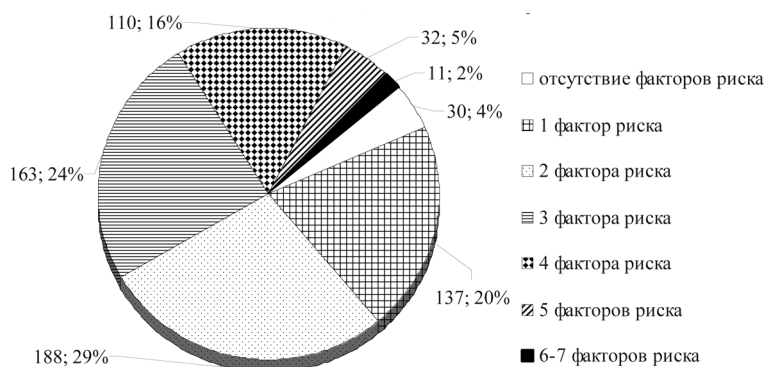


Рис. 2. Распределение больных с АГ по количеству факторов риска.

ологического исследования в Иркутской области РФ, где среди населения, частично похожего по характеристикам на население МНР, частота АГ I степени – составила 46,6%, II степени – 31,2%, III степени – 22,2%, соответственно [11]. Еще сильнее данные разнятся с показателями, представленными по результатам обследования больных с АГ в центрах здоровья Иркутской области, где частота АГ I степени составила более 50% [6]. Интересно, что у бурят с АГ, лечившихся в условиях кардиологических стационаров Иркутской областной клинической больницы и республиканской больницы г. Улан-Удэ, было похожее распределение, и АГ I степени была выявлена у 12%, АГ II степени – у 23%, АГ III степени – у 65% больных [8]. Анализ распределения АГ по стадиям показал, что около 70% больных с АГ имеют 3 стадию АГ и более 75% – очень высокий сердечно-сосудистый риск. Высокая частота АГ III стадии, III и IV риска могут быть следствием как особенностей течения заболевания, так и, что более вероятно,



Рис. 4. Частота ПОМ и АКС у лиц с АГ в МНР.



Рис. 3. Частота факторов риска у больных с АГ в МНР.

несоблюдением рекомендаций. На рисунке 2 отображено распределение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) по числу факторов риска.

Больные с двумя и более факторами риска (рис. 2) составили около 70% от всех больных с АГ. Полученные данные показывают важность коррекции факторов риска, поражения органов мишеней (ПОМ) и ассоциированных кардиоваскулярных заболеваний (АКС), а не только АД, так как доказано, что наличие двух факторов риска снижает эффективность терапии в 1,4 раза, трех – в 2 раза, гиперкреатинемии и сахарного диабета – в 1,5 раза [10].

На рисунке 3 в убывающем по частоте порядке представлены факторы риска; на рисунке 4 – поражения органов мишеней и ассоциированные заболевания, включенные в прогностическую модель оценки общего сердечно-сосудистого риска на основании рекомендаций «ESH/ESC 2013 Г. по

лечению артериальной гипертензии» [16].

При сравнении с распространением модифицируемых факторов риска БСК в популяции МНР по данным ВОЗ, у больных с АГ чаще выявлялась гиперхолестеринемия (ВОЗ – 37,3%; $\chi^2=193$, $p<0,00001$); ожирение (ВОЗ – 16,7%; $\chi^2=149$; $p<0,00001$). По частоте курения (ВОЗ – 26,8%; $\chi^2=2,7$; $p=0,097$) и гипергликемии (ВОЗ – 11,5%; $\chi^2=0,06$; $p=0,809$) статистически значимой разницы не было. Из приведенных расчетов можно сделать заключение, что факторы риска вносят разный вклад в развитие артериальной гипертензии у населения МНР [15].

В рамках данного исследования для выявления поражения органов мишеней изучалась функция почек (рассчитывалась СКФ по MDRD), по разнице САД и ДАД рассчитывалось пульсовое арте-

риальное давление, оценивались электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона $>3,5$ мВ, $RaVL >1,1$ мВ; индекс Корнелла >244 мВ x мсек). Несмотря на то, что не было возможности выявить эхокардиографические признаки ГЛЖ и изменения стенки сонных артерий, рассчитать скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны и лодыжечно-плечевой индекс одно и более ПОМ было выявлено более чем у 50% больных. Вероятно, если были учтены все ПОМ, особенно это касается эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, распространенность которой по данным исследования бурятского населения (близкое к монгольскому не только по географической, но и по этнической принадлежности) составила $62 \pm 4,9\%$, эта цифра была бы еще выше [8]. Анализ частоты ассоциированных заболеваний показал, что наиболее часто у больных с АГ встречается ИБС, причем инфаркт миокарда в анамнезе был только у 10 (1,5%) больных, гораздо чаще выявлялись острые нарушения мозгового кровообращения – в 7% случаев. Вызывает сомнения низкая частота хронической

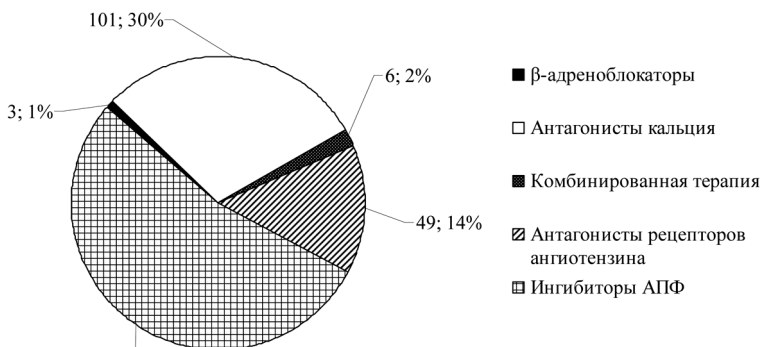


Рис. 5. Распределение больных с АГ по виду гипотензивной терапии.

сердечной недостаточности (ХСН), поскольку известно, что АГ является главной причиной ХСН. Вероятно, такие цифры связаны с недостаточной диагностикой ХСН [14].

Структура гипотензивной терапии представлена на рисунке 5.

При оценке эффективности терапии показатель назначения гипотензивных препаратов составил 100%, при этом уровень контроля АГ оказался крайне низким, достигнув 0,9%. Подобная ситуация наблюдалась в схожих условиях сельской местности Иркутской области РФ, где при частоте назначения гипотензивной терапии, равной 71,3% – целевые уровни АД были достигнуты только в 3,8% случаев. Наиболее часто традиционно использовались ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину, второе место заняли антагонисты кальция, которые использовались при АГ в 2,5 раза чаще, чем в РФ. Важно отметить, что при отсутствии противопоказаний и наличии почти у 2% больных ХСН, не назначались диуретики, которые находятся на втором месте по частоте рекомендаций по медикаментозной коррекции АГ в РФ, и крайне редко в схему терапии включались β-адреноблокаторы [14]. Несмотря на высокую частоту III степени и IV риска артериальной гипертонии, практически не использовалась комбинированная терапия, которая на сегодняшний день является приоритетной.

Таким образом, среди больных с артериальной гипертонией

в МНР преобладают больные с АГ III степени (53%), III стадии (69%), высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (97%). У 70% больных с АГ определяется два и более факторов риска, среди них наиболее распространенными являются гиперхолестеринемия (63,2%), увеличенная окружность талии (59,2%) и ожирение (34,3%). Выявлены проблемы, связанные с недостаточной диагностикой ПОМ и АКЗ. Несмотря на 100% назначение терапии целевые уровни АД были зарегистрированы только у 1% больных с АГ. Это может быть следствием как невыполнения рекомендаций, так и нерациональной медикаментозной терапии, в том числе, использования преимущественно монотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 10.06.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное резюме по гипертонии. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 39 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013-2020 гг. Обновленный пересмотренный проект. Версия от 15 марта 2013 г. – Женева, 2013. – 49 с.
3. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. Целевые ориентиры и более широкая перспектива – новые рубежи в работе с фактическими данными. Основные положения. – Копенгаген, 2015. – 13 с.
4. Всемирная организация здравоохранения. Инструмент STEPS ВОЗ (основной и расширенный модули). Поэтапный подход ВОЗ (STEPS) к эпиднадзору факторов риска неинфекционных заболеваний. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015. – 15 с.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Методические рекомендации. – М., 2009. – 120 с.
6. Максикова Т.М. Выявление артериальной гипертонии как основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в центрах здоровья Иркутской области // Современные проблемы ревматологии. – 2013. – Вып. 5. – С.106-111.
7. Максикова Т.М., Губин Д.Г. Организация и технология обследования населения в центрах здоровья: Методическое пособие. – Иркутск, 2010. – 151 с.
8. Марханова Е.С., Орлова Г.М. Гипертрофия левого желудочка у бурят с артериальной гипертонией // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – №2. – С.55-58.

9. Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Виноградов К.А. Интервальная оценка медианы и её автоматизация // Врач и информационные технологии. – 2013. – №4. – С.40-49.
10. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертонией в первичном звене здравоохранения: Анализ данных регистра артериальной гипертонии // Артериальная гипертония. – 2012. – Т. 11. №3. – С.4-11.
11. Синькова Г.М. Артериальная гипертензия в сельских и отдаленных районах Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №6. – С.86-88.
12. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. – М.: ФГУ ГНИЦ ПМ, 2009. – 12 с.
13. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность (Агеев Ф.Т. и соавт.) М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.7-77.
14. Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М. и др. Артериальная гипертония и приверженность терапии // Врач. – 2009. – №12. – С.39-42.
15. Global status report on noncommunicable diseases. – WHO, 2014. – 173 p.
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.1281-1357.

REFERENCES

1. World Health Organization. A global brief on hypertension. – Geneva: WHO, 2013. – 39 p.
2. World Health Organization. The global plan of action on prevention and control of noninfectious diseases for 2013-2020. The updated revised project. The version of March 15, 2013. – Geneva, 2013. – 49 p.
3. World Health Organization. The report on a condition of health care in Europe. Target reference points and wider prospect – new boundaries in work with actual data. Basic provisions. – Geneva, 2015. – 13 p.
4. World Health Organization. WHO STEPS Instrument (Core and Expanded) The WHO STEP wise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). – WHO, 2015. – 15 p.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care for diabetic patients: Methodical recommendations. – Moscow, 2009. – 120 p. (in Russian)

6. Maksikova T.M. Detection of an arterial hypertension as major factor of risk of cardiovascular diseases in the centers of health of the Irkutsk region // Sovremennye Problemy reumatologii. – 2013. – Is. 5. – P.106-111. (in Russian)
7. Maksikova T.M., Gubin D.G. The organization and technology of inspection of the population in the centers of health: Methodical textbook. – Irkutsk, 2010. – 151 p. (in Russian)
8. Marhanova E.S., Orlova G.M. A hypertrophy of the left ventricle at the Buryat population with an arterial hypertension. // Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie. – 2015. – №2. – P.55-58. (in Russian)
9. Narkevich A.H., Narkevich A.A., Vinogradov K.A. Interval assessment of a median and its automation // Vrach i Informatsionnye Tekhnologii. – 2013. – №4. – P.40-49. (in Russian)
10. Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Gridnev V.I., et al. Control of arterial pressure at patients with a hypertension in primary

link of health care. Analysis of data of the register of an arterial hypertension // *Arterialnaya Gipertenzia*. – 2012. – Vol. 11. №3. – P.4-11. (in Russian)

11. *Sinkova G.M.* Arterial hypertension in the rural and remote regions of the Irkutsk region // *Siberskij Medicinskij Zarnal (Irkutsk)*. – 2011. – №6. – P.86-88. (in Russian)

12. *Timofeeva T.N., Deev A.D., Shalnova S.A., et al.* The analytic information about an epidemiological situation on AH in 2008 and its dynamics from 2003 to 2008 on three carried-out monitorings. – Moscow: Federal state research center of preventive medicine, 2009. – 12 p. (in Russian)

13. *Fomin I.V.* Epidemiology of chronic heart failure in the

Russian Federation. // Ageev F.T., et al. Chronic heart failure – Moscow: GEOTAR-media, 2010. – P.7-77. (in Russian)

14. *Shalnova S.A., Kukushkin S.K., Manoshkina E.M., et al.* Arterial hypertension and commitment to therapy // *Vrach*. – 2009. – №12. – P.39-42. (in Russian)

15. Global status report on noncommunicable diseases. – WHO, 2014. – 173 p.

16. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.1281-1357.

Информация об авторах

Барсурэн Цэцэгдулам – врач-кардиолог, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Максикова Татьяна Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Калягин Алексей Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней;
Бабанская Евгения Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры семейной медицины.

Information About the Authors:

Barsuren Tsetsegdulam – cardiologist, postgraduate student of the Department of propaedeutic of internal medicine;
Maksikova Tatiana M. – MD, PhD, assistant of the Department of propaedeutic of internal medicine;
Kalyagin Aleksey N. – MD, PhD, DSc, professor, Head of the Department of propaedeutic of internal medicine;
Babanskaya Evgenia B. – assistant of the Department of family medicine.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© МАКАРОВ О.А., НИКОЛАЕВА Л.А. – 2015
УДК: 546.296:502:616(571.53)

РИСК РАЗВИТИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ИРКУТСКА

Олег Александрович Макаров, Людмила Анатольевна Николаева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра общей гигиены, зав. – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.С. Рукавишников)

Резюме. В статье приведены результаты обследования на содержание радона в воздухе жилых и общественных помещений 800 зданий г. Иркутска. Эти данные позволили определить среднегодовую дозовую нагрузку для населения в зависимости от условий проживания и рассчитать количество дополнительных случаев злокачественных новообразований от воздействия природных источников излучения.

Ключевые слова: содержание радона в воздухе жилых помещений, дозовая нагрузка, дополнительные случаи злокачественных новообразований.

THE HYGIENIC ESTIMATION OF THE RADIATION (RADON) SAFETY IN IRKUTSK

O.A. Makarov, L.A. Nikolaeva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The results of examination for air radon contents in 800 living and public buildings of Irkutsk are presented that enabled to divide the areas of the town according to thru radon danger degree with existing hygienic standards. The received data permitted to make up the radon danger map of the town and value the annual year dosage load for the population due to living conditions.

Key words: the air radon contents of living buildings, dosage load, equivalent balance volume activity of radon isotopes.

Федеральный закон РФ «О радиационной безопасности населения» от 01.01.1996 г. является правовой основой необходимости проведения исследований по оценке радиационной обстановки в различных регионах нашей страны. Документом, регламентирующим требования закона, являются «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009».

Нормы распространяются на следующие источники ионизирующего излучения:

– техногенные источники за счет нормальной эксплуатации техногенных источников излучения;
– техногенные источники в результате радиационной аварии;

– природные источники;
– медицинские источники.

Суммарная доза облучения от этих источников ионизирующего излучения используется для оценки радиационной обстановки территории и определения возможного ущерба здоровью населения. В тоже время, в большинстве стран мира, в том числе и в России, суммарная доза облучения населения на 60-70% обусловлена природными радиационными источниками.

В этой связи целью настоящего исследования явилось выполнение работ по оценке уровней облучения населения за счет ингаляционного поступления радона и оценке риска

развития дополнительных случаев злокачественных новообразований легких среди населения города Иркутска.

Материалы и методы

Проведено определение содержания радона в холодный период года в 800 жилых зданиях и зданиях массового скопления людей: муниципальных дошкольные и образовательные учреждения, культурно-развлекательные учреждения в разных районах города: Правобережном, Октябрьском, Ленинском, Свердловском административных округах.

Поскольку основным негативным эффектом при вдыхании природных источников излучения с атмосферным воздухом является развитие злокачественных новообразований легких, то представляет несомненный интерес расчет популяционного риска развития дополнительных случаев этих злокачественных новообразований за счет воздействия радона на население города Иркутска. Расчет проведен по формуле [1]:

$$R = D \cdot Ч \cdot 0,011 / П;$$

где D – доза внутреннего облучения связанная с воздействием радона (m^3v/g), $Ч$ – численность населения, получившая соответствующую дозовую нагрузку (человек), $П$ – приведенная популяция для расчета риска развития дополнительных случаев злокачественных новообразований (человек), 0,011 – степень вероятности увеличения развития злокачественных новообразований. При этом риск развития дополнительных случаев злокачественных новообразований не зависит от поло-возрастной характеристики популяции [2]. Численность населения для расчетов бралась по поликлиническим учреждениям соответствующих районов. Приведенная популяция, на которую рассчитывался риск, была принята за 1 000 000 человек.

В настоящее время различают риски четырех диапазонов. Для населения приемлемыми являются риски первого и второго диапазонов. Первый равен 1×10^{-6} , что соответствует одному дополнительному случаю злокачественных новообразований на 1 миллион человек. Подобный риск воспринимается как пренебрежимо малый, не отличающийся от обычных, повседневных рисков. В таких случаях не требуется никаких дополнительных мероприятий по их снижению, а их уровни подлежат только периодическому контролю [1].

Второму диапазону соответствует популяционный риск, находящийся в интервале от 1×10^{-6} до 1×10^{-4} . Этот риск оценивается как предельно допустимый, то есть соответствует верхней границе приемлемого риска. Именно на этом уровне установлено большинство зарубежных и рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения в целом. Такие уровни подлежат постоянному контролю. В некоторых случаях при таких уровнях риска проводятся дополнительные мероприятия по снижению содержания радона в жилых помещениях [1].

Результаты и обсуждение

Для решения задачи районирования территории города Иркутска по степени радоноопасности необходимо рассчитывать риск возникновения злокачественных новообразований не только по городу в целом, но и по округам в частности.

Поскольку дозовые нагрузки, обусловленные ингаляцией радона рассчитывались относительно трех регламентиро-

ЛИТЕРАТУРА

1. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах / Публикация 65 МКРЗ. – М., 1995. – 68 с.
2. Нормы радиационной безопасности НРБ-99 (СП 2.6.1.758-99). – М., 2000. – 119 с.
3. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р2.1.10.1920-04. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Информация об авторах:

Макаров Олег Александрович – профессор кафедры общей гигиены, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: makarov6@mail.ru; Николаева Людмила Анатольевна – доцент кафедры общей гигиены.

ванных уровней ЭРОА [3], то и риск был рассчитан по трем группам воздействия (табл. 1). При этом использовалось значение ежегодной дозы ингаляции радона в легкие.

Таблица 1
Риск развития дополнительных случаев злокачественных новообразований по уровням содержания радона

Округ	Уровни ЭРОА, Бк/м ³		
	0-200	201-400	Более 401
Свердловский	7×10^{-6}	1×10^{-5}	3×10^{-5}
Ленинский	2×10^{-6}	3×10^{-6}	1×10^{-5}
Правобережный	4×10^{-6}	6×10^{-6}	2×10^{-5}
Октябрьский	4×10^{-6}	6×10^{-6}	2×10^{-5}
Иркутск в целом	2×10^{-5}	4×10^{-5}	1×10^{-4}

Как видно из таблицы 1, наиболее высокий риск возникновения рака легких среди населения приурочен к Свердловскому округу. Проживание в помещениях с содержанием радона до 200 Бк/м³ может привести к развитию 7 дополнительных случаев злокачественных новообразований легких на 1 млн населения ежегодно. Проживание в помещении с концентрацией радона в диапазоне от 201 до 400 Бк/м³ увеличивает риск до 1 случая рака легких на 100 тыс. населения. Если же концентрация превышает 400 Бк/м³, то риск возрастает до 3-х случаев на 100 тыс.

В Правобережном и Октябрьском округах примерно одинаковая ситуация – 4 случая возникновения дополнительных случаев злокачественных новообразований на 1 млн. человек при содержании радона до 200 Бк/м³, 6 случаев на 1 млн. – при концентрации от 200 до 400 Бк/м³ и 2 случая на 100 тыс. человек при концентрации радона в воздухе помещений более 400 Бк/м³.

Наименьший риск развития дополнительных случаев злокачественных новообразований легких в Ленинском округе. При содержании радона до 200 Бк/м³ – 2 случая на 1 млн населения, при концентрации 200-400 Бк/м³ – 3 случая на 1 млн, при концентрации выше 400 Бк/м³ – 1 случай на 100 тыс. человек.

По городу Иркутску в целом при содержании радона до 200 Бк/м³ возможно развитие 2 случаев онкопатологии легких на 100 тыс. населения, при концентрации от 200 до 400 Бк/м³ – 4 случая на 100 тыс., при концентрации радона более 400 Бк/м³ – 1 случай на 10 тыс.

Таким образом, согласно существующим гигиеническим нормативам, регламентирующим риск развития рака легких в результате ингаляции природных источников излучения, в целом по городу Иркутску можно оценить как предельно допустимый.

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: 21.05.2015 г.

REFERENCES

1. Protection against radon-222 in residential buildings and workplaces. / ICRP Publication 65. – Moscow, 1995. – 68 p. (in Russian)
2. Radiation Safety Standards NRB-99 (SP 2.6.1.758-99). – Moscow, 2000. – 119 p. (in Russian)
3. Guidance on the assessment of health risk when exposed to chemicals that pollute the environment. R2.1.10.1920-04. – Moscow: Federal Centre for Sanitary Inspection Ministry of Health of Russia, 2004. – 143 p. (in Russian)

Information About the Authors:

Makarov Oleg – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of general hygiene, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, ISMU, e-mail: makarov6@mail.ru; Nikolaeva Lyudmila – PhD (Biology), assistant professor of general hygiene.

© ЗИМИНА А.Н., МАКАРОВ О.А. – 2015
УДК: [504.5:546.16]:616.441-053.2(571.53)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТЕРРИТОРИЙ ДЕТСКИХ ДОШКОЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ КОМПОНЕНТАМИ ВЫБРОСОВ АВТОТРАНСПОРТА

Анастасия Николаевна Зими́на, Олег Александрович Макаров
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.С. Рукавишников)

Резюме. В статье приведена гигиеническая оценка уровней загрязнения атмосферного воздуха компонентами выбросов автотранспорта территорий 4 детских дошкольных учреждений г.Иркутска, прилегающих к автомагистралям с различной транспортной нагрузкой. Результаты исследования получены с использованием расчетных методов и натурных исследований. Наибольшие уровни загрязнения регистрируются на территориях ДДУ, прилегающих к автомагистралям с высокой транспортной нагрузкой. Наибольшую опасность для здоровья представляют выбросы диоксида азота и бенз(а)пирена.

Ключевые слова: загрязнение атмосферного воздуха, компоненты выбросов автотранспорта, автотранспортная нагрузка.

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE LEVELS OF AIR POLLUTION AREAS KINDERGARTENS COMPONENTS OF EMISSIONS FROM MOTOR VEHICLES

A.N. Zimina, O.A. Makarov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article describes the hygienic assessment of the levels of air pollution emissions from motor vehicles components territories 4 kindergartens Irkutsk adjacent to highways with different traffic load. The research results obtained using computational methods and field research. The highest levels of contamination recorded in the territories adjacent to PO highways with high traffic load. The greatest danger to the health of present emissions of nitrogen dioxide and benz(a)pyrene.

Key words: air pollution, vehicle emissions components, motor load.

Одной из ключевых экологических проблем настоящего времени является загрязнение атмосферного воздуха. Во многих городах к числу основных источников загрязнения атмосферы относится автотранспорт. Выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания содержат сложную смесь из более чем двухсот компонентов, среди которых есть вещества, обладающие канцерогенным действием. Вредные вещества поступают в воздух практически в зоне дыхания человека, поэтому выбросы автомобильного транспорта следует отнести к наиболее опасным источникам загрязнения воздуха. Официально рекомендованные методические подходы по оценке эколого-гигиенической ситуации территорий базируются на государственной системе регламентирования содержания вредных химических веществ в атмосферном воздухе и данных о здоровье населения. В этой связи приоритетным направлением деятельности центров Роспотребнадзора остается анализ и прогнозирование состояния здоровья населения в зависимости от качества атмосферного воздуха (Г.Г. Онищенко, 2002). В настоящее время в крупных городах выбросы автотранспорта составляют значительную долю всех выбросов в атмосферу.

Целью настоящего исследования являлась оценка уровней загрязнения территорий детских дошкольных учреждений компонентами выбросов автотранспорта в зависимости от их расположения относительно автомагистралей с различной транспортной нагрузкой.

Материалы и методы

Объектами исследования явились территории типовых детских дошкольных учреждений (ДДУ) Ленинского района города Иркутска. Были выбраны 4 ДДУ: № 122 (ул. Мира, 108), № 161 (ул. Волгоградского, 80), №3 (ул. Ползунова, 1), №143 (ул. Куликовская, 1). Два первых детских дошкольных учреждения расположены в непосредственной близости от центральных городских автомагистралей. Расстояние до территории ДДУ определяется «красной линией» и составляет в среднем 10 м. Два вторых ДДУ расположены внутри квартально.

Определение объема выбросов загрязняющих веществ проводили в соответствии с «Методикой определения выбросов автотранспорта для проведения сводных расчетов загрязнения атмосферы городов» (1999). Данная методика предусматривает получение данных о выбросах i-того загрязняющего вещества движущимся автотранспортным потоком на автомагистрали (или ее участке) с фиксированной протяженностью. Объем выбросов зависит от числа автомобилей разных типов, проходящих по автомагистрали, прилегающей к ДДУ, в течение часа в утреннее и вечернее время суток. Расчеты выбросов выполняются для следующих вредных веществ, поступающих в атмосферу с отработавшими газами автомобилей: оксид углерода, оксиды азота NOx (в пересчете на диоксид азота), углеводороды, сажа, диоксид серы, формальдегид, бенз(а)пирен. Для каждого токсиканта имеется справочная информация об удельных пробеговых выбросах (г/км), которая в сочетании с данными об интенсивности и составе транспортных потоков позволяет оценить максимальные выбросы в единицу времени (г/с) для каждой автомагистрали, прилегающей к ДДУ.

Используя программу расчета загрязнения атмосферы УПРЗА «Эколог» были определены приземные концентрации загрязняющих веществ в соответствии с «Методикой расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах промышленных предприятий (ОНД-86)». В качестве источника загрязнения был выбран неорганизованный линейный участок. Расчет проводился по значениям максимального выброса (г/с). Заданная расчетная зона составляла 150 м, полностью описывающая территорию объекта. Расчетная зона включала 120 расчетных точек, значения которых в дальнейшем усреднялись и подвергались статистической обработке. Полученные данные выражались в долях ПДК.

Статистическая обработка выполнялась в программном пакете Statistica for Windows v. 6 (StatSoft, 1999). Данные проверялись на нормальность по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлялись в виде среднего (M) и стандартной

ошибки среднего (SE). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные по автотранспортной нагрузке на автомагистралях, прилегающих к выбранным объектам исследования, приведены в таблице 1.

Количество автомобилей различных групп, проходящих по автомагистрали, прилегающей к ДДУ в единицу времени

Группа транспортных средств	Объекты исследования							
	ДДУ №161		ДДУ №122		ДДУ №143		ДДУ №3	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
Легковые	398	401	415	403	36	56	115	189
Легковые дизельные	54	45	45	45	9	15	21	25
Грузовые карбюраторные до 3 т	14	18	4	18	1	3	3	2
Грузовые карбюраторные более 3 т	3	4	23	-	-	-	1	1
Автобусы карбюраторные	4	5	-	15	-	1	3	2
Грузовые дизельные	21	9	-	-	2	3	8	4
Автобусы дизельные	5	3	2	6	-	-	1	2

Полученные данные свидетельствуют о значимом различии автотранспортной нагрузки в зависимости от места расположения детского дошкольного учреждения. Наибольшее количество автомобилей, проезжающих в непосредственной близости от территории детского дошкольного учреждения, за два периода наблюдения было зафиксировано для ДДУ №161 и №122 и составило соответственно 492 и 488 автотранспортных средства. Количество проезжающих автомобилей за тот же период наблюдения на автомагистралях, прилежащих к ДДУ №3, составило 188 единиц и оказалось в 2,6 раза ниже, для ДДУ №143 – 63 единицы автотранспорта соответственно, что 7,8 раз меньше наибольшей автотранспортной нагрузки. Процентное распределение автотранспортного потока по группам автомобилей не имело значимых различий. Основная часть потока приходится на легковые автомобили – в среднем 84% и легковые дизельные автомобили – 10%, на грузовой транспорт приходится 3,5%, на автобусы – 2,5%.

Данные о максимальных выбросах автотранспорта в за-

Значения максимальных выбросов автотранспорта (г/с) в зависимости от транспортной нагрузки

Вещества	Объекты исследования							
	ДДУ №122		ДДУ №161		ДДУ №143		ДДУ №3	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
Оксид углерода	0,3362	0,335	0,3195	0,3065	0,0246	0,044	0,105	0,128
Оксиды азота	0,0407	0,067	0,0434	0,0406	0,004	0,0045	0,017	0,018
Углевородороды	0,0398	0,0425	0,058	0,0392	0,0031	0,0109	0,014	0,015
Сажа	0,00019	0,00025	0,00041	0,00025	0,00004	0,00007	0,00012	0,0001
Диоксид серы	0,002	0,003	0,00235	0,00178	0,00019	0,00065	0,00117	0,0007
Формальдегид	0,00017	0,0004	0,00027	0,00018	0,000017	0,000065	0,00015	0,00008
Бенз(а)пирен	0,003	0,0309	0,0135	0,0028	0,0024	0,0042	0,00108	0,00118

висимости от транспортной нагрузки на магистралях, прилежащих к различным детским дошкольным учреждениям, представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о статистически значимых различиях максимальных выбросов автотранспорта (г/с) в зависимости от транспортной нагрузки. Наибольшие их значения получены для автомагистралей, прилежащих к ДДУ №161 и №122. Значения максимальных

ЛИТЕРАТУРА

1. Методика определения выбросов автотранспорта для проведения сводных расчетов загрязнения атмосферы городов. – М., 1999. – 16 с.
2. Методика расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах промышленных предприятий (ОНД-86). – Л.: Гидрометеоздат, 1987. – 135 с.

выбросов в зависимости от конкретного вредного вещества для магистралей, прилежащих к ДДУ №3, оказался в 2-4 раза, для ДДУ №143 – 7-13 раз ниже соответствующих значений.

Результаты расчетов приземных концентраций вредных веществ в долях ПДК с использованием программы УПРЗА «Эколог» на территориях детских дошкольных учреждений, прилежащих к автомагистралям с различной транспортной нагрузкой представлены в таблице 3.

Таблица 1

В таблице приведены средние значения содержания загрязняющих веществ, концентрации которых превышали 0,1 ПДК. Наибольшие расчетные значения уровней загрязнения были определены для оксида азота и бенз(а)пирена на территориях ДДУ №122 и №161, расположенных на центральных городских автомагистралях. В атмосферном воздухе территорий детских дошкольных учреждений, расположенных внутри квартально, содержание вредных веществ было ниже предельно допустимых значений.

Таким образом, расположение детских дошкольных учреждения относительно автомагистралей с различной ин-

Таблица 3

Средние и максимальные значения приземных концентраций вредных веществ в долях ПДК

Вещества	Объекты исследования			
	ДДУ №122	ДДУ №161	ДДУ №143	ДДУ №3
Оксид углерода	0,35±0,01	0,33±0,01	0,13±0,005 p<0,05	0,05±0,002 p<0,01
Максимальное значение	0,82	0,77	0,31	0,17
Оксиды азота	1,68±0,006	1,12±0,004 p<0,05	0,8±0,004 p<0,01	0,46±0,0017 p<0,01
Максимальное значение	4,0	2,7	1,1	0,24
Бенз(а)пирен	1,7±0,1	0,7±0,04 p<0,05	0,55±0,03 p<0,01	0,13±0,001 p<0,01
Максимальное значение	6,54	2,7	2,1	0,8

тенсивностью автотранспортной нагрузки определяет уровень загрязнения атмосферного воздуха их территорий компонентами выбросов автотранспорта. На территориях ДДУ, расположенных в непосредственной близости от центральных городских автомагистралей, регистрируются уровни загрязнения атмосферного воздуха выше гигиенических нормативов по оксидам азота и бенз(а)пирену.

Таблица 2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

рукописи в печать.

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

Работа поступила в редакцию: 21.05.2015 г.

REFERENCES

1. Method for determining emission vehicles for summary calculations of air pollution of cities. – Moscow, 1999. – 16 p. (in Russian)
2. The method of calculating the concentration in the air of harmful substances in emissions of the industrial enterprises (OND-86). – Leningrad: Gidrometeoizdat, 1987. – 135 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Зими́на Анастаси́я Николаевна – аспирант кафедры общей гигиены; Макаров Олег Александрович – профессор кафедры общей гигиены, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: makarov6@mail.ru.

Information About the Authors:

Zimina Anastasia N. – post-graduate department of general hygiene; Makarov Oleg A. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of general hygiene, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: makarov6@mail.ru.

© ИЗАТУЛИН В.Г., КАРАБИ́НСКАЯ О.А., БОРОДИ́НА Г.Н., КАЛЯГИ́Н А.Н. – 2015

УДК: 612.66:612.821

**ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ:
ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ**

*Владимир Григорьевич Изатулин¹, Ольга Арнольдовна Карабинская¹,
Галина Николаевна Бородина², Алексей Николаевич Калягин¹*

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин, курс психологии и педагогики, зав. – к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк;

²Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.П. Солдан, кафедра анатомии, зав. – д.м.н., проф. Г.Н. Бородина)

Резюме. В статье представлен анализ работ по изучению физического здоровья (физическое развитие и физическая подготовленность) детей, подростков и молодежи, проживающих в условиях Восточной Сибири. Рассмотрено влияние на показатели физического здоровья экологических и социально-экономических факторов внешней среды. Обращено внимание на роль этнического фактора в формировании физического здоровья данной категории населения.

Ключевые слова: детское население, физическое развитие подростков, мониторинг, физическое здоровье, физическое развитие.

**PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN EAST SIBERIA:
THE PROBLEM OF STUDY AND EVALUATION**

V.G. Izatulin¹, O.A. Karabinskaya¹, G.N. Borodina², A.N. Kalyagin¹
(1Irkutsk State Medical University, Russia; 2Altai State Medical University, Russia)

Summary. Article presents the material for the analysis of the study of physical health (physical development and physical preparedness) of children adolescents and young people living in Eastern Siberia. The impact of ecological, social and economic factors of environment on the indices of physical health has been considered.

Key words: child population, monitoring, physical health, physical development.

В связи с ухудшением состояния здоровья детского населения и молодежи Восточной Сибири [24,25] особую актуальность приобретает вопрос о физическом здоровье детей, подростков и молодежи данного региона. Тяжелые климато-географические условия, большая антропогенная нагрузка, связанная с развитием химической, горно-добывающей и энергетической промышленности в этом регионе, а так же обострившиеся эти социально-экономические и экологические проблемы вносят существенный вклад в реализацию у них процессов адаптации и создают ряд причин нарастания негативных тенденций в их физическом развитии.

Физическое развитие детей и подростков является одним из главных критериев оценки их физического здоровья, отражающее влияние эндогенных и экзогенных факторов внешней среды на его состояние. Организм у этого контингента населения находится в процессе постоянного и непрерывного роста и развития, а нарушение его нормального хода следует рассматривать как показатель неблагополучия в состоянии их здоровья. Именно поэтому необходимо получение своевременной информации о состоянии физического развития подрастающего поколения, что может лечь в основу разработки нормативных документов по его укреплению.

Результаты массового обследования детей, подростков и молодежи в разных регионах РФ, проводимые в различные отрезки времени, позволили не только установить закономерности развития их организма, но и разработать региональные возрастно-половые нормативы (стандарты) физического развития детского населения, проживающего и в Восточной Сибири, в частности.

Систематические наблюдения за развитием детей и подростков, проживающих в разных климато-географических зонах Российской Федерации, а так же составляющие различные этнические группы, были обследованы по стандар-

тизованной программе и обобщены в выпусках «Материалов по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР (России)» (1962, 1965, 1977, 1986, 1998) [37].

Антропометрическое обследование детей разных возрастных групп (от периода новорожденности до 17 лет) проводилось по единой программе, а полученные данные обрабатывались однотипным вариационно-статистическим методом. В этих сборниках была представлена вся исходная информация для разработки оценочных таблиц его состояния с использованием регрессионного анализа (шкалы регрессии).

В то же время разработка региональных возрастно-половых нормативов, необходимых для оценки физического развития детского населения России, проводимая с использованием мониторинговых технологий, является важной и приоритетной задачей, реализация которой весьма актуальна для морфологов, педиатров, гигиенистов, организаторов здравоохранения, специалистов в сфере общественного здоровья, в связи с чем и был подготовлен 6-й выпуск материалов (референтные таблицы) по их физическому развитию. В его подготовке приняли участие представители ведущих медицинских школ России [1].

Так, в НИИ гигиены детей и подростков (в настоящее время — НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГБУ «Научного центра здоровья детей» Минздрава России) с момента его возникновения (1959 г.) вопросам физического развития детского населения уделялось должное внимание. Изучение индивидуально-типологических особенностей роста и развития подрастающего поколения, определение отклонений в их физическом развитии, по мнению Г.Н. Сердюковской и С.М. Громбаха (1975), самым тесным образом связаны с задачами охраны здоровья этой группы населения, с поисками дифференцированных подхо-

дов к их обучению и воспитанию с учетом принципов гигиенического нормирования [2].

Кроме того, в 2013 году был опубликован сборник материалов под редакцией А.А. Баранова, В.Р. Кучмы «Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации» [1]. В него вошли оригинальные статьи по проблемам физического развития детей и подростков. Они так же отражают состояние физического развития детского населения, проживающего в разных регионах страны, за период с 2001 по 2012 годы. В сборнике представлены результаты исследований сотрудников ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, ведущих медицинских вузов и НИИ Российской Федерации, педиатров, школьных врачей, а также морфологов и физиологов.

Фактические данные, представленные в сборнике в виде сводных таблиц, это – коллективный кропотливый труд сотрудников многих кафедр медицинских вузов и научных учреждений министерства здравоохранения.

Анализ представленных материалов позволяет оценить динамику физического развития детей и подростков, выявить основные закономерности в его изменениях, а так же прогнозировать дальнейшее течение процессов их роста и развития. Фактические данные сводных таблиц содержат информацию для разработки региональных стандартов физического развития детского населения.

В этот сборник, так же вошли работы исследователей из Восточной Сибири (И.Г. Погореловой и соавт., Н.В. Ефимова и соавт., Т.В. Демидова и соавт.), в которых были представлены референтные таблицы по физическому развитию детского населения различного возраста, проживающего в г. Иркутске, г. Братске, г. Ангарске, Усть-Илимском районе Иркутской области и в г. Улан-Удэ (этническая принадлежность – русские).

Однако в этом сборнике обобщены данные по физическому развитию детского населения, проведенные только в конце XX века и начале этого, что не позволяет обобщить эти материалы по анализу физического здоровья всей популяции русских, проживающих в РФ.

К сожалению, в последние годы исследование физического развития детей, подростков и молодежи ведется не во всех регионах России, а количество изучаемых показателей при его проведении так же различается.

Сотрудниками Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск (Л.И. Колесникова и соавт. и др., 2005-2013) был опубликован ряд фундаментальных работ, посвященных изучению состояния физического здоровья детского населения, проживающего в промышленных центрах Восточной Сибири [19,20,21,22,24,25].

Кроме того, в 2007-2008 гг. были защищены диссертации и опубликованы методические материалы [4,5,6,17,18 и др.], посвященные состоянию здоровья детского населения Восточной Сибири, находящегося в условиях интенсивного техногенного загрязнения объектов окружающей среды.

Несмотря на стандартизацию исследований физического развития, многие годы на страницах ведущих медицинских изданий излагаются различные точки зрения, и ведется дискуссия о преимуществах различных методик в его оценке у детского населения.

В начале XX века г. Иркутск был одной из пяти базовых площадок по отработке технологий мониторинга физического развития и физической подготовленности детей, подростков и молодежи в РФ, и в частности, проживающих в Восточной Сибири. Это обусловлено тем, что только комплексное их изучение может дать наиболее полную и объективную характеристику физического здоровья обследованных. Проблема разрабатывалась в рамках ФЦП «Молодежь России». Подпрограмма физического воспитания и оздоровление молодежи в РФ – 2002-2005 гг. Договор №134 «Создание базы данных о состоянии здоровья детей, подростков и молодежи в РФ» (научный руководитель – профессор В.Ю. Лебединский).

В настоящее время фундаментальные исследования в этой области проводятся под его руководством на базе ИрНИТУ, где он является научным руководителем центров здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований этого университета, а так же организатором и научным руководителем научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «Мониторинга физического здоровья».

Актуальность научных исследований, проводимых по этой проблеме, определяется необходимостью создания единой базы данных мониторинга по физическому развитию детского населения, проживающего на экологически напряженных территориях РФ, а так же для выявления и анализа причин, ухудшающих их физическое здоровье с целью разработки корректирующих комплексных программ.

В плане реализации решения этой проблемы В.Ю. Лебединским и соавт. (2007-2014) по результатам исследований опубликовано 8 монографических работ [8,9,26,28,29,32,33,34].

В 2013 году авторский коллектив под его руководством [29] стал лауреатом и получил диплом Всероссийского конкурса на лучшую научную книгу 2012 года (фонд развития отечественного образования).

В 2015 году коллектив авторов [9] под его руководством стал победителем общероссийского конкурса для вузов: «Университетская книга-2015» – лучшее издание по физической культуре и спорту.

Помимо этих монографий руководимый им авторский коллектив опубликовал большое количество публикаций в центральной [3,23,27,30,31,35,36] и местной печати. Кроме того, по результатам многолетних исследований физического развития и физической подготовленности детей, подростков и молодежи были защищены диссертации по исследованию их особенностей при проживании в условиях Восточной Сибири: М.В. Ларина (Красноярск – 2006 г.), И.И. Шикота (Красноярск – 2007 г.), И.Ю. Сидорова (Красноярск – 2010 г.), И.Н. Герасимова (Красноярск – 2010 г.) и по анализу их изменений у занимающихся разными видами спорта: В.А. Бомин (Улан-Удэ – 2006 г.), И.И. Шикота (Красноярск – 2007 г.), Л.Ю. Нежкина (Чита – 2011 г.).

Наряду с этим в ИГМУ, комплексно рассматривая проблему физического развития подростков и студенческой молодежи, были проведены исследования по влиянию различных факторов внешней среды на их физическое здоровье: питание, учебная и физическая нагрузка, режим дня, качество жизни и вредные привычки [10,11,12,13,14,15,16].

В то же время, анализ работ, выполняемых по этой тематике, подтверждает заинтересованность научного сообщества в решении проблемы изучения физического здоровья детей, подростков и студенческой молодежи, проживающих на экологически напряженных территориях РФ, в целом и по их физическому развитию и физической подготовленности, в частности.

Так же следует отметить и актуальность проведения комплексного изучения физического развития и физической подготовленности подрастающего поколения в России для более углубленной и объективной оценки их физического здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 19.08.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. и др. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: Сборник материалов (выпуск VI) / Под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 192 с.
2. Громбаха С.М., Рысева Б.С. Гигиеническая оценка

- обучения учащихся в современной школе // Под ред. Г.Н. Сердюковской, С.М. Громбаха. – М.: Медицина, 1975. – 171 с.
3. Епифанова М.Г., Лебединский В.Ю. Сравнительный анализ физического развития студенток технического вуза 1 и 2 функциональных групп здоровья // Современные наукоём-

кие технологии. – 2015. – №12. – С.322-325

4. Ефимова Н.В., Галсанжав О. Характеристика физического развития детей младшего школьного возраста Иркутской области и Монголии // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2007. – №1. – С.39-41.

5. Ефимова Н.В., Никифорова В.А., Беляева Т.А. Физическое развитие и подростков северных городов Восточной Сибири // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11. – 2008. Вып. 3. – С.108-112.

6. Ефимова Н.В. Эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций кардиореспираторной системы в годовом цикле у молодых лиц 18-22 лет, уроженцев Европейского Севера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 25 с.

7. Жигарева Н.В. Проблемы детского ожирения // *Альманах сестринского дела*. – 2011. – Т. 4. №1-2. – С.33-34.

8. Завьялов А.И., Лебединский В.Ю., Миндиашвили Д.Г., Шикота И.И. Совершенствование физического воспитания школьников. – Иркутск: Мегаринт, 2007. – 180 с.

9. Игнатъева Е.П., Колокольцев М.М., Наталевич Л.Ф. и др. Физическое развитие, физическая подготовленность студентов третьей функциональной группы здоровья / Под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2014. – 203 с.

10. Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Калягин А.Н. и др. Некоторые аспекты психологической адаптации студентов-первокурсников на начальных этапах обучения // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2009. – №3. – С.264-266.

11. Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Атаманюк А.Б. и др. Социально-психологические аспекты адаптации студентов – фактор повышения качества образования // *Инновационные технологии сохранения здоровья учащихся и студентов: Материалы конференции «Байкал-2009»*. – Иркутск: ИрГТУ, 2009. – С.38-40

12. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Гигиеническая оценка фактического питания студентов младших курсов // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2015. – Т. 135. №4. – С.76-79

13. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Калягин А.Н. и др. Факторы, влияющие на формирование образа жизни студентов медицинской образовательной организации высшего образования // *Вестник Балтийской педагогической академии*. – 2015. – Вып. 117. – С.66-70.

14. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А. и др. Качество жизни студентов медицинского вуза с учётом этнических особенностей // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2014. – Т. 125. №2. – С.80-83.

15. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Факторы, влияющие на формирование аддитивного поведения у студентов медицинского вуза с учётом этнических особенностей // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2014. – Т. 126. №3. – С.84-88.

16. Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А. и др. Оценка качества жизни студентов первых лет обучения медицинского вуза // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 106. №7. – С.111-113.

17. Катульская О.Ю. Региональные показатели физического развития детей и подростков Иркутской области (методические рекомендации). – Иркутск, 2004. – 46 с.

18. Катульская О.Ю. Гигиеническая оценка влияния атмосферного загрязнения на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 23 с.

19. Колесникова Л.И., Дзятковская Е.Н., Долгих В.В. и др. Адаптивно-развивающая стратегия сохранения здоровья школьников – М.: Литтерра, 2015. – 176 с.

20. Колесникова Л.И., Загарских Е.Ю., Колесников С.И., Долгих В.В. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах. – Новосибирск: Наука, 2010. – с.

21. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Проблемы психосоматической патологии детского возраста. – Новосибирск: Наука, 2005. – 221 с.

22. Колесникова Л.И. и др. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков: клиничко-функциональные варианты. – Иркутск: РИЭЛ, 2008. – 180 с.

23. Колокольцев М.М., Лумпова О.М., Лебединский В.Ю. Некоторые показатели физического развития девушек юношеского возраста Прибайкалья // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – №4-1. – С.225-229.

24. Кулеш Д.В., Колесников С.И. и др. Медико-эпидемиологические и методологические подходы к прогнозированию показателей, характеризующих здоровье подростков на современном этапе // *Вестник РАМН*. – 2013. – №6. – С.9-14.

25. Кулеш Д.В., Колесников С.И. и др. Региональные экологические и социально-экономические аспекты заболеваемости подросткового населения в условиях проживания в промышленных центрах // *Вестник РАМН*. – 2013. – №3. – С.62-67.

26. Лебединский В.Ю., Шпорин Э.Г., Колокольцев М.М. Кафедра – центр-факультет. Посвящается 80-летию ИрГТУ. История кафедры физической культуры. – Иркутск: Мегаринт, 2010. – 178 с.

27. Лебединский В.Ю. Мониторинг здоровья субъектов образовательного процесса в вузах (Паспорт здоровья) // *Успехи современного естествознания*. – 2010. – №2. – С.42-44.

28. Лебединский В.Ю., Сидорова И.Ю., Герасимова И.Н., Ларина М.В. Физическое развитие и физическая подготовленность детского населения города Иркутска. Школьники / Под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2012. – Т. 2. – 150 с.

29. Лебединский В.Ю. Физическая культура и физическое воспитание студентов в техническом вузе: учеб. Пособие / Под ред. В.Ю. Лебединского, Э.Г. Шпорина. – Иркутск: ИрГТУ, 2013. – 302 с.

30. Лебединский В.Ю., Колокольцев М.М., Шпорин Э.Г., Лаптев А.П. Здоровье студента и пути его совершенствования. Методическое пособие для студентов технических вузов // *Успехи современного естествознания*. – 2010. – №2. – С.52-53.

Лебединский В.Ю. Мониторинг здоровья субъектов образовательного процесса в вузах «Паспорт здоровья». – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2008. – 267 с.

32. Лебединский В.Ю., Епифанцева М.Г., Грицай Е.Н. и др. Мониторинг физического развития и физической подготовленности студентов НИИрГТУ – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2014. – 226 с.

33. Савченков М.Ф. Здоровье населения и окружающая среда // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2010. – №3. – С.124-127.

34. Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П. Медико-экологические проблемы на территории Сибири // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 1995. – Т. 3. №2. – С.34-37.

35. Сидорова И.Ю., Герасимова И.Н., Ларина М.В., Лебединский В.Ю. Физическое развитие и физическая подготовленность детского населения города Иркутска. Дошкольники. – Иркутск: Изд-во ИрГТУ, 2010. – Т. 1. – 142 с.

36. Сидорова И.Ю., Герасимова И.Н., Ларина М.В., Лебединский В.Ю. Физическое развитие и физическая подготовленность детского населения города Иркутска в зависимости от типа конституции и биологического возраста / Под ред. В.Ю. Лебединского. – Иркутск: Издательство ИрГТУ, 2012. – Т. 3. – 162 с.

37. Физическое развитие детей и подростков, городских и сельских местностей СССР. – М.:МЗ СССР, 1988. – Вып. IV. Ч. II. – 224 с.

38. Шпорин Э.Г., Колокольцев М.М., Лебединский В.Ю. Мониторинг физического здоровья студентов технического вуза // *Вестник ИрГТУ*. – 2012. – №6. – С.274-282.

39. Шпорин Э.Г., Колокольцев М.М., Лебединский В.Ю. Инновационные технологии в деятельности кафедры физической культуры технического вуза Сибирского региона // *Вестник ИрГТУ*. – 2011. – №8. – С.322-337.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A., et al. The physical development of children and adolescents of the Russian

Federation: The collection of materials (issue VI). / Ed. A.A. Baranov, V.R. Kuchma. – Moscow: Pediatr, 2013. – 192 p. (in

Russian)

2. Grombaha S.M., Ryseva B.S. Hygienic evaluation of student learning in the modern school // Ed. G.N. Serdyukovskaya, S.M. Grombaha. – Moscow: Medicine, 1975. – 171 p. (in Russian)

3. Epifanova M.G., Lebedinsky V.Y. Comparative analysis of physical development of 1st and 2nd health groups among female students in technical university // *Sovremennye naukojomiye tehnologii*. – 2015. – №12. – P.322-325. (in Russian)

4. Efimova N.V., Galsanzhav A. Characterization of the physical development of children of primary school age Irkutsk region and Mongolia // *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. – 2007. – №1. – P.39-41. (in Russian)

5. Efimova N.V., Nikiforov V.A., Belyaeva T.A. Physical development of adolescents and the northern cities of East Siberia // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. Ser. 11. – 2008. – №3. – P.108-112. (in Russian)

6. Efimova N.V. Ecological and physiological characteristic of the adaptive reactions of the cardiorespiratory system in the annual cycle of young people 18-22 years old, the natives of the European North: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2013. – 25 p. (in Russian)

7. Zhigareva N.V. Childhood obesity // *Al'manah sestrinskogo dela*. – 2011. – Vol. 4. №1-2. – P.33-34. (in Russian)

8. Zavyalov A.I., Lebedinsky V.Yu., Mindiashvili D.G., Shikota I.I. Improving physical education students – Irkutsk: Megaprint, 2007. – 180 p. (in Russian)

9. Ignatiev E.P., Kolokoltsov M.M., Natalevich L.F., et al. The physical development and physical readiness of students of the third functional group health / Ed. V.Yu. Lebedinsky. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State Technical University, 2014. – 203 p. (in Russian)

10. Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Kalyagin A.N., et al. Some aspects of psychological adaptation of first-year students in the early stages of learning // *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. – 2009. – №3. – C.264-266. (in Russian)

11. Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Atamanyuk A.B., et al. Socio-psychological aspects of adaptation of students – a factor in increasing the quality of education // Innovative technologies preserve the health of pupils and students: Proceedings of the conference “Baikal-2009”. – Irkutsk: Irkutsk State Technical University, 2009. – P.38-40. (in Russian)

12. Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Makarov O.A., Kalyagin A.N. Hygienic assessment of actual nutrition undergraduate students // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2015. – №4. – P.76-79. (in Russian)

13. Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Kalyagin A.N., et al. Factors influencing the formation of the lifestyle of students of medical educational institution of higher education // *Vestnik Baltijskoj pedagogicheskoj akademii*. – 2015. – Is. 117. – P.66-70. (in Russian)

14. Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Makarov O.A., et al. Quality of life of students of medical school taking into account ethnic features // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2014. – Vol. 125. №2. – P.80-83. (in Russian)

15. Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Makarov O.A., Kalyagin A.N. Factors influencing the formation of addictive behavior in medical students based on ethnic characteristics // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2014. – Vol. 126. №3. – P.84-88 (in Russian)

16. Karabinskaya O.A., Izatulin V.G., Makarov O.A., et al. The estimation of quality of students life during the first years of training at medical higher school // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2011. – Vol. 106. №7. – P.111-113. (in Russian)

17. Katulskaya O.J. Regional indicators of physical development of children and adolescents of the Irkutsk region (guidelines). – Irkutsk, 2004. – 46 p. (in Russian)

18. Katulskaya O.J. Hygienic assessment of the impact of atmospheric pollution on the functional state of the cardiovascular system in children: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2007. – 23 p. (in Russian)

19. Kolesnikova L.I., Dzyatkovskaya E.N., Dolgikh V.V., et al. Adaptive-developing school health preservation strategy – Moscow: Litterra, 2015. – 176 p. (in Russian)

20. Kolesnikova L.I., Zagarskikh E.Y., Kolesnikov S.I., Dolgikh V.V. Medical and social aspects of the formation of violations of reproductive potential in adolescent boys living in industrial

centers. – Novosibirsk: Nauka, 2010. – p. (in Russian)

21. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. Problems of Psychosomatic pathology of childhood. – Novosibirsk: Nauka, 2005. – 221 p. (in Russian)

22. Kolesnikova L.I., et al. Essential hypertension in children and adolescents: clinical and functional variants. – Irkutsk: RYEL, 2008. – 180 p. (in Russian)

23. Kolokoltsov M.M., Lumpova O.M., Lebedinsky V.Yu. Some indicators of physical development of adolescents girls Pribaikalye // *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. – 2011. – №4-1. – P.225-229. (in Russian)

24. Kulesh D.V., Kolesnikov S.I., et al. Medical and epidemiological and methodological approaches to forecasting indicators characterizing adolescent health at the present stage // *Vestnik RAMN*. – 2013. – №6. – P.9-14. (in Russian)

25. Kulesh D.V., Kolesnikov S.I., et al. The regional environmental and socio-economic aspects of the incidence of teenage population living conditions in the industrial centers // *Vestnik RAMN*. – 2013. – №3. – P.62-67. (in Russian)

26. Lebedinsky V.Y., Zorin E.G., Kolokoltsov M.M. Department – Centre – Faculty. Dedicated to the 80th anniversary of Irkutsk State Technical University. History of the Department of Physical Education. – Irkutsk: Megaprint, 2010. – 178 p. (in Russian)

27. Lebedinsky V.Yu. Monitoring the health of the subjects of the educational process in higher educational institutions (health passport) // *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. – 2010. – №2. – P.42-44. (in Russian)

28. Lebedinsky V.Yu., Sidorov I.Y., Gerasimova I.N., Larin M.V. Physical development and physical fitness of the child population of the city of Irkutsk. Pupils. / Ed. V.Y. Lebedinsky. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State Technical University, 2012. – Vol. 2. – 150 p. (in Russian)

29. Lebedinsky V.Yu. Physical education and physical education students in a technical college: studies. The manual / Ed. V.Yu. Lebedinsky, E.G. Shporina. – Irkutsk: Irkutsk State Technical University, 2013. – 302 p. (in Russian)

30. Lebedinsky V.Yu., Kolokoltsov M.M., Zorin E.G., Laptev A.P. Health student and the ways of its improvement // *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. – 2010. – №2. – C.52-53. (in Russian)

31. Lebedinsky V.Yu. Monitoring the health of the subjects of the educational process in higher education “Health Passport”. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State Technical University, 2008. – 267 p. (in Russian)

32. Lebedinsky V.Yu., Epifantseva M.G., Gritsay E.N., et al. Monitoring of physical development and physical readiness of students NIIRGTU. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State Technical University, 2014. – 226 p. (in Russian)

33. Savchenkov M.F. Public health and environment // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2010. – №3. – P.124-127. (in Russian)

34. Savchenkov M.F., Lemeshevskaya E.P. Medical and environmental problems in Siberia // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 1995. – Vol. 3. №2. – P.34-37. (in Russian)

35. Sidorova I.Y., Gerasimova I.N., Larin M.V., Lebedinsky V.Yu. Physical development and physical fitness of the child population of the city of Irkutsk. Preschoolers. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk State Technical University, 2010. – Vol. 1. – 142 p. (in Russian)

36. Sidorova I.Y., Gerasimova I.N., Larin M.V., Lebedinsky V.Yu. Physical development and physical fitness of the child population of the city of Irkutsk, depending on the type of constitution and biological age / Ed. V.Yu. Lebedinsky. – Irkutsk: Irkutsk State Technical University Publishing House, 2012. – Vol. 3. – 162 p. (in Russian)

37. The physical development of children and adolescents in urban and rural areas of the USSR. – Moscow: USSR Ministry of Health, 1988. – Vol. IV. Part II. – 224 p. (in Russian)

38. Shporin E., Kolokoltsev M., Lebedinsky V., Vlasov E. Monitoring physical health of technical university students // *Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta*. – 2012. – №6. – P.274-282. (in Russian)

39. Shporin E., Lebedinsky V., Kolokoltsev M. Innovative technologies in the activity of the department of physical training of a technical high school of siberian region // *Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta*. – 2011. – №8. – P.322-337. (in Russian)

Информация об авторах:

Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н.; Карабинская Ольга Арнольдовна – ассистент, e-mail: fastmail164@gmail.com; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@yandex.ru; Бородина Галина Николаевна – заведующая кафедрой анатомии человека, доцент, д.м.н.

Information About the Authors:

Izatulin Vladimir G. – Professor, MD, PhD, DSc (Medicine); Karabinskaya Olga A. – Assistant, e-mail: fastmail164@gmail.com; Kalyagin Alexey N. – Head of Department, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, 664046, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@yandex.ru; Borodina Galina N. – Head of the Department of Human Anatomy, associate professor, MD, PhD, DSc (Medicine).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ГРАВЧЕНКО Л.А., ГЕЛЛЕР Л.Н., КОЖЕНКО М.А. – 2015
УДК: 615.03:616.5-002.828(045)

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ГИНЕКОЛОГИИ

Лилиана Александровна Гравченко, Лев Николаевич Геллер, Мария Андреевна Коженко
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра управления экономики и фармации, зав. – к.ф.н. доц. А.А. Скрипко)

Резюме. Фитопрепараты (ФП) в настоящее время все шире применяются в комплексной терапии, в т.ч. и при заболеваниях репродуктивной системы не только женщин, но и мужчин. При этом инфекционно-воспалительные заболевания матки и влагалища успешно поддаются лечению ФП как с одновременным проведением курсов антибиотикотерапии, так и самостоятельно. Целью исследования явилось изучение возможности и перспективы использования ассортиментной линейки ФП регионального фармацевтического рынка для расширения терапевтических возможностей лечения женщин, с учетом их гинекологического анамнеза. Изучение структуры заболеваемости данной сферы и используемых при этом ФП, показало, что к средствам, регулирующим менструальный цикл, относятся: ФП календулы лекарственной цветки, ФП крапивы двудомной листья, ФП тысячелистника обыкновенного трава, ФП мяты перечной трава и др. Для установления востребованности и экспертной оценки уровня использования всей ассортиментной линейки, а также значимости каждого представленного ФП, нами разработаны специальные анкеты. По мнению врачей-экспертов, наивысшую оценку получили ФТ листья крапивы двудомной – 1,83 балла. В наибольшей степени среди востребованных, по итогам анкетирования врачей-гинекологов, оказались ФП «Анастасия» (4,01) и ФТ «Россиянка» (3,92). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ФП могут быть широко востребованы как для профилактики, так и в ходе проведения фитотерапии заболеваний женской половой системы и сопутствующих соматических патологий.

Ключевые слова: фитопрепараты, гинекология, фармацевтический рынок.

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF PHYTOPREPARATIONS IN GYNECOLOGY

L.A. Gravchenko, L.N. Geller, M.A. Kozhenko
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Phytomedication (AF) is now increasingly used in the treatment, including diseases of the reproductive system, not only in women but also in men. This infectious and inflammatory diseases of the uterus and vagina are successfully treated by FP both with simultaneous courses of antibiotics, or independently. The aim of the study was to investigate the possibilities and prospects of product of line OP Regional pharmaceutical market for the expansion of therapeutic possibilities in treatment of women with regard to their gynecologic history. The study of patterns of disease in this sphere, and use of this FP showed that means regulating the menstrual cycle, include: FP calendula flowers, FP nettle leaves, FP yarrow grass, FP peppermint grass, and others. To establish the relevance and expertise assessment of the level of use of the product line, as well as the importance of each represented FP, we have developed a special questionnaire. According to the doctors' opinion, great nettle leaves received the highest rating – 1,83 points. The most popular among the gynecologists were FP "Anastasia" (4,01) and FP "Rossiyanka" (3,92). The results show that FP can be widely used both for prevention and in the treatment of diseases of the female reproductive system and related somatic disorders.

Key words: herbal medicines, gynecology, pharmaceutical market.

В настоящее время около 65% всех лекарственных препаратов (ЛП) производится с использованием биологически активных веществ (БАВ), выделенных из лекарственных растений. ФП все шире применяются в комплексной терапии, в т.ч. и при заболеваниях репродуктивной системы не только женщин, но и мужчин.

На наш взгляд, в процессе оказания фармацевтической помощи в современной гинекологии наиболее приемлемы следующие три аспекта применения ФП: профилактическое,

этиотропное и патогенетическое.

Инфекционно-воспалительные заболевания матки и влагалища успешно лечатся как ФП с одновременным проведением антибиотикотерапии, так и самостоятельно. В настоящее время при лечении вульвитов, кольпитов, цервицитов, вызванных трихомонадной инфекцией, показаны ФП календулы, ФП бессмертника, ФП эвкалипта, ФП тысячелистника, ФП ромашки. Широко востребованы: ФП Сангвиритрин, назначаемый при эндоцервицитах, коль-

питах, эрозии шейки матки; ФП Ротокан – при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки женских половых органов; ФП Эвкалимин – при острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваниях.

В процессе изучения гинекологического здоровья женщин Иркутской области, структуры заболеваемости и используемых при этом ФП, нами установлено, что к средствам, регулирующим менструальный цикл, относятся: ФП календулы лекарственной цветки, ФП крапивы двудомной листья, ФП тысячелистника обыкновенного трава, ФП мяты перечной трава и др.

При гипотензивном синдроме (снижение менструальной функции с нарушением в различных звеньях регуляции полового цикла), вызванном расстройством регуляторных функций ЦНС, рекомендованы лекарственные растения, стимулирующие ЦНС (адаптогены). При этом используют: ФП корня женьшеня, ФП корня аралии маньчжурской, ФП корневища и корней элеутерококка, ФП корневища с корнями родиолы розовой и др. При заболеваниях, вызванных поражением яичников или матки, необходимы лекарственные растения, обладающие спазмолитическим, противовоспалительным действиями – ФП цветков ромашки аптечной, ФП цветков пижмы обыкновенной, ФП листьев алоэ древовидного и др. Целью исследования явилось изучение перспектив использования ассортиментной линейки ФП регионального фармацевтического рынка для расширения терапевтических возможностей лечения женщин Иркутской области, с учетом их гинекологического анамнеза.

Материалы и методы

Методологическую основу исследования составили современная концепция фармацевтического маркетинга, принципы системного анализа и регионального подхода к изучению фармацевтического рынка фитопродукции. При проведении исследования использовались социологический метод (135 анкет врачей-гинекологов) и метод экспертных оценок (18 анкет врачей-экспертов).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования с целью экспертной оценки номенклатуры и уровня использования всего ассортимента, выяснения значимости каждого ФП, представленного на региональном ФР, нами разработаны специальные анкеты. При их разработке нами использована методика, базирующаяся на социологическом методе (анкетирование) и последующем ответе респондентов (врачей-гинекологов и врачей-экспертов) в баллах. Для каждого параметра анкеты предусмотрена своя оценочная шкала. В зависимости от вида ответа ему про-

Таблица 1

Результаты экспертной оценки фитопрепаратов на основе параметров: эффективность, безопасность, частота назначений, обратимость, противопоказания

Наименование ЛС	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Среднее значение
Бадана толстолистного корень	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,00
Березы повислой почки	1	3	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	3	1	1	2	1	1,44
Боярышника плоды	1	3	3	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	3	1	1	2	1	1,44
Брусники листья	2	3	3	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	3	1	1	1	1	1,56
Валерианы лек. к и к	2	3	1	2	1	1	2	2	2	3	3	1	1	3	1	1	2	1	1,78
Крапивы двудомной листья	2	3	3	2	1	1	1	1	2	3	3	1	1	3	2	1	2	1	1,83
Красной щетки корни	1	2	3	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1,39
Мяты перечной трава	1	3	1	1	1	1	1	1	2	3	3	1	1	2	1	1	2	1	1,50
Ортилии однобокой побеги	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	3	1	1	3	1	1	1	1	1,28
Пастушьей сумки трава	2	3	3	2	1	1	1	1	2	3	3	1	1	2	1	1	2	1	1,72
Ромашки аптечной цветки	2	3	3	1	1	1	2	2	2	3	1	1	1	3	1	2	2	1	1,78
Тысячелистника обыкновенного трава	1	3	3	2	1	1	1	1	2	3	3	1	1	3	1	1	2	1	1,72
«Анастасия»	2	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	3	2	2	1	1	1,61
«Россиянка»	2	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	3	2	2	1	1	1,56

ставлялась конкретная оценка в баллах. В результате первая анкета включала оценочную балльную шкалу от 1 до 3 баллов. Оценка в 3 балла присваивалась ФП, оцениваемым как жизненно важные; оценка в 2 балла присваивалась не-обходимым, важным, эффективным ФП и оценка в 1 балл отводилась второстепенным, сопутствующим, применяемым в комплексе с основными ЛП (табл.1).

Как видно из таблицы 1, наивысшую оценку получили ФП листья крапивы двудомной – 1,83 балла.

Вторая анкета была разработана для специалистов по экспертной оценке уровня использования ассортимента ФП регионального ФР. Предусматривалась оценка параметров: эффективность, безопасность, частота назначений, обратимость, противопоказания. Данный вид анкеты включал 13 вопросов, позволяющих выявить: 1) тактику назначения ФП в целом и по возрастным группам пациентов; 2) номенклатуру назначаемых ФП в статике и динамике; 3) степень взаимодействия с аптеками и другими МО; 4) уровень информационного обеспечения врачей-гинекологов по вопросам, связанным с использованием ФП. Оценочная шкала анкеты варьировалась в диапазоне от 1 до 5 баллов (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, в ходе оказания фармацев-

Таблица 2

Результат оценки уровня использования ассортимента фитопрепаратов, рекомендуемых к применению женщинам разных возрастных групп для комплексного лечения в МО (городском, областном перинатальном центре, женских консультациях поликлиник) г. Иркутска и Иркутской области

Наименование ЛС	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Среднее значение
Боярышника плоды	12	17	17	5	15	15	9	15	21	22	14	14	25	23	23	15	17	12	3,23
Брусники листья	13	18	17	5	15	15	14	15	20	22	18	16	25	25	23	18	17	12	3,42
Валерианы лекарственной корневища и корни	13	5	18	17	15	16	15	15	23	22	17	16	25	25	23	16	17	12	3,44
Крапивы двудомной листья	13	17	17	5	15	16	17	17	24	21	15	11	25	25	23	16	19	13	3,43
Красная щетка	13	18	17	5	15	16	17	5	19	19	15	17	25	23	23	17	19	14	3,30
Мяты перечной трава	13	17	17	5	15	16	15	14	17	19	16	17	25	25	23	15	19	16	3,38
Ортилии однобокой побеги	12	18	17	5	15	16	17	16	17	19	12	14	25	23	23	15	20	16	3,33
Пастушьей сумки трава	12	17	17	18	15	16	17	14	24	24	16	17	25	24	23	15	20	16	3,67
Ромашки аптечной цветки	13	5	17	5	18	18	18	19	24	25	17	17	25	25	23	20	20	18	3,63
Тысячелистника обыкновенного трава	13	17	17	5	15	16	15	18	23	24	18	17	25	24	23	18	20	13	3,57
«Анастасия»	14	18	19	17	18	18	19	19	23	24	18	19	25	25	25	21	18	21	4,01
«Россиянка»	14	17	19	17	18	18	19	19	22	22	18	19	25	24	24	21	17	20	3,92

тической помощи женщинам с учетом их гинекологического анамнеза, в наибольшей степени востребованы ФП «Анастасия» (4,01) и ФП «Россиянка (3,92), в наименьшей – ФП боярышника плоды (3,23) и ФП красная щетка (3,30).

Таким образом, изучение организации фармацевтической помощи в гинекологии и проведенный ситуационный анализ целевого сегмента ФП, позволяющий заключить, что в настоящее время на региональном ФР позиционирует комплекс лекарственных растений, входящих в состав ФП и обладающих мочегонным, седативным, иммуномодулирующим, спазмолитическим действием. Данный вид продукции весьма перспективен и может быть широко использован как для профилактики, так и в ходе проведения лекарственной терапии заболеваний женской половой системы и сопут-

ствующих соматических патологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 23.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гравченко Л.А., Геллер Л.Н. Совершенствование фармацевтической помощи женщинам в сфере охраны репродуктивного здоровья на региональном уровне // Человек и лекарство: Сборник материалов XVII Российского национального конгресса. – М., 2010. – С.560-562.
2. Гравченко Л.А., Геллер Л.Н. Оптимизация ассортиментной политики в области контрацепции и гормональной фармакотерапии гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста на территориальном уровне // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 93. №2. – С.95-97.
3. Гравченко Л.А., Геллер Л.Н. Фармакоэкономический анализ ассортимента и степени экономической доступности гормональных средств контрацепции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 94. №3. – С.91-94.

4. Государственный реестр лекарственных средств. – В 2-х т. / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2009.
5. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – Курск: КГМУ, 2009. – С.126-141.
6. Ивакина С.Н., Ахмедеева А.Р., Лозовая Г.Ф. Анализ современного состояния рынка лекарственных препаратов, применяемых при гормональных нарушениях. – Тюмень, 2006. – С.18-20.
7. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. – Новосибирск: Наука, 1991. – С.289-291.
8. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). – М.: Медицина, 1988. – 464 с.

REFERENCES

1. Gravchenko L.A., Geller L.N. Improving pharmaceutical care for women in the field of reproductive health at the regional level // Man and medicine: Collected materials XVII Russian National Congress. – Moscow, 2010. – P.560-562. (in Russian)
2. Gravchenko L.A., Geller L.N. Optimization of the assortment policy of contraception and hormone replacement drug therapy of gynecological diseases in women of reproductive age at a territorial level // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 93. №2. – P.95-97. (in Russian)
3. Gravchenko L.A., Geller L.N. Pharmacoeconomic analysis of the range and degree of affordability of hormonal contraception // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 94. №3. – P.91-94. (in Russian)

4. State Register of medicines. – In the 2-m. / Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development. – Moscow, 2009. (in Russian)
5. Dremova N.B., Ovod A.I., Korzhavyh E.A. Basics of pharmaceutical care in health. – Kursk: KSMU, 2009. – P.126-141. (in Russian)
6. Ivakin S.N., Ahmedeeva A.R., Lozova G.F. Analysis of the current state of the market of drugs used in hormonal disorders. – Tyumen, 2006. – P.18-20. (in Russian)
7. Minaeva V.G. Medicinal Plants of Siberia. – Novosibirsk: Nauka, 1991. – P.289-291. (in Russian)
8. Sokolov S.J., Zamotaev I.P. Handbook of medicinal plants (herbal medicine) . – Moscow: Medicine, 1988. – 464 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Геллер Лев Николаевич – профессор кафедры управления и экономики фармации, д.ф.н., e-mail: Levng@mail.ru;
Гравченко Лилиана Александровна – ассистент кафедры управления и экономики фармации, к.ф.н.,
e-mail: gravchenkoLa@mail.ru; Коженко Мария Андреевна – провизор, e-mail: zveriz@yandex.ru.

Information About the Authors:

Geller Lev N. – PhD, Dsc (Pharmacy), Professor of Management and Economics ISMU Pharmacy, e-mail: Levng@mail.ru;
Gravchenko Liliana A. – PhD (Pharmacy), assistant of the Department of Management and Economics of Pharmacy,
e-mail: gravchenkoLa@mail.ru; Kozhenko Maria A. – specialist, e-mail: zveriz@yandex.ru.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., ЯРУЛЛИНА А.И., СТЕПАНОВ И.А., ШАШКОВ К.В. – 2015
УДК 616-006.484

РЕЗЕКЦИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ

Вадим Анатольевич Бывальцев^{1,2,3}, Анна Исмагиловна Яруллина¹,
Иван Андреевич Степанов², Константин Викторович Шашков³

¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, врио директора – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков;
²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, главный врач – к.м.н. Е.А. Семенищева)

Резюме. Глиобластома входит в группу наиболее распространенных и агрессивных первичных опухолей центральной нервной системы у взрослых. Стандартом лечения глиобластом является комбинация микронеурохирургической резекции с последующим применением адъювантной лучевой и химиотерапии. Микронеурохирургическая резекция в большинстве случаев является первым этапом в лечении таких пациентов и определяет эффективность последующей адъювантной терапии. Появление метода интраоперационной флуоресцентной навигации на основе метаболита 5-аминолевулиновой кислоты – протопорфирина IX, значительно улучшило результаты хирургического лечения глиобластом. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует возможности современных методов диагностики и лечения глиом высокой степени злокачественности с применением комбинированной флуоресцентной навигации, что позволило увеличить степень радикальности микронеурохирургического вмешательства и, как следствие, повысить эффективность адъювантной терапии данной группы опухолей.

Ключевые слова: глиомы высокой степени злокачественности, глиобластома, комбинированная флуоресцентная навигация, микронеурохирургическая резекция, адъювантная терапия, магнитно-резонансная томография, 3D моделирование структур головного мозга.

GLIOBLASTOMA RESECTION USING FLUORESCENCE NAVIGATION

V.A. Byvaltsev^{1,2,3}, A.I. Iarullina¹, I.A. Stepanov², K.V. Shashkov³

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

Summary. Glioblastoma is included in the group of the most common and aggressive primary tumors of the central nervous system in adults. The standard treatment is a combination of microneurosurgical glioblastoma resection followed by administration of adjuvant radiation and chemotherapy. Microneurosurgical resection in most cases, is the first step in the treatment of such patients, and determines the effectiveness of subsequent adjuvant therapy. The appearance of the method of intraoperative fluorescence-based navigation metabolite of 5-aminolevulinic acid – protoporphyrin IX, significantly improved the results of surgical treatment of glioblastomas. Presented clinical case demonstrates the possibilities of modern methods of diagnosis and treatment of high-grade gliomas using a combination of fluorescent navigation, which increased the degree of radicalism microneurosurgical intervention and, consequently, increase the efficiency of adjuvant therapy in this group of tumors.

Key words: high grade gliomas, glioblastoma, combined fluorescent navigation, microneurosurgical resection, adjuvant therapy, magnetic resonance imaging, 3D modeling structures of the brain.

Глиобластома представляет собой наиболее распространенную злокачественную (около 60% всех глиом) и агрессивную первичную опухоль центральной нервной системы у взрослых. Показатель заболеваемости в среднем составляет 4-10 случаев на 100 000 населения [2,3,11]. Стандартом лечения глиобластом является комбинация микронеурохирургического удаления с последующим применением адъювантной лучевой и химиотерапии [3,4]. Несмотря на значительные успехи в изучении молекулярно-генетических особенностей глиобластомы, разработку и совершенствование новых методов хирургического, радио- и химиотерапевтического лечения (использование газовых лазеров, борнейтрон захватной терапия, брахи- и иммунотерапия) средняя продолжительность жизни у больных с диагнозом глиобластома составляет всего 12-18 месяцев [1,5]. Неблагоприятный прогноз для больных с глиобластомой связан с гистобиологическими особенностями данной опухоли: агрессивный характер роста, высокий пролиферативный потенциал, первично апоптозный рост с наличием «летучих» очагов бластомазной трансформации глии, а также каскад сложных защитных молекулярных механизмов опухоли в отношении лечебных мероприятий [8,9].

Учитывая наличие прямой корреляции между степенью радикальности резекции глиобластомы и продолжительностью жизни больных, микронеурохирургическое вмешательство в большинстве случаев является первым этапом

в лечении этой тяжелой группы больных и во многом предопределяет эффективность последующей адъювантной терапии [3,6,12]. Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии, уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала. Микронеурохирургическая резекция опухолевого узла должна быть оптимальной, как можно более радикальной, но без функционального риска [3,10]. Появление метода интраоперационной флуоресцентной навигации на основе метаболита 5-аминолевулиновой кислоты – протопорфирина IX, позволяя увеличить степень радикальности оперативного вмешательства, значимо улучшило результаты хирургического лечения глиобластом [2,14]. Протопорфирин IX высокоизбирательно накапливается в клетках глиобластомы, что позволяет более четко визуализировать границу роста опухоли [7]. Современные нейрохирургические клиники и центры активно используют интраоперационную флуоресцентную навигацию, что позволило в значительной степени увеличить степень радикальности удаления опухоли [13].

Представляем клиническое наблюдение больной с глиобластомой правой лобной доли. Особенностью данного клинического случая является комплексное применение современных методов диагностики и лечения, с помощью которых врач-нейрохирург может произвести достоверный анализ

топографо-анатомических особенностей расположения и степени последующей резекции опухоли с минимальным неврологическим дефицитом.

Больная Е., 37 лет, поступила в центр нейрохирургии с жалобами на головную боль (чаще в вечерние часы), а также наличие в анамнезе судорожного приступа с потерей сознания.

Anamnesis morbi. Больная считает себя больной с июня 2015 года, когда впервые возникла головная боль. Однако, за медицинской помощью больная длительно не обращалась и связывала данный симптом с переутомлением. Со временем симптомы заболевания прогрессировали, головная боль стала беспокоить постоянно и впервые возник судорожный синдром с потерей сознания. В этот же день больная была госпитализирована в неврологическое отделение. При обследовании и проведении нейровизуализационных исследований больной был поставлен диагноз: объемное образование правой лобной доли, вторичная (симптоматическая) эпилепсия. Назначена противоэпилептическая терапия (натрия вальпроат) и консультация врача-нейрохирурга для определения дальнейшей тактики ведения больной.

Status neurologicus. Сознание ясное (по Коновалову-Лихтерману), 15 баллов по шкале ком Глазго. Адекватна, ориентирована в собственной личности, месте и времени. Отношение к своему заболеванию критичное. Обоняние сохранено с обеих сторон. Поля зрения сохранены, движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки D = S, средней величины, фотореакция живая, D = S. Установочный нистагм. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Лицо симметричное. Слух не нарушен. Элевация мягкого неба в полном объеме. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Язык по средней линии. Плоточный рефлекс не нарушен. Мышечный тонус достаточный. Сухожильные рефлексы D=S. Сила мышц во всех группах 5 баллов. Нарушения чувствительности – не выявлено. Пирамидные знаки не выявлены. Менингеальные симптомы отсутствуют. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняет не уверенно, но без промахиивания.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследований. МРТ головного мозга в 3 Тл (от 14.07.2015 г.): внутримозговая опухоль правой лобной доли глиального генеза (больше данных за олигодендроглиому, grade II-III WHO). МРТ-исследование головного мозга в динамике (от 14.08.2015 г.): внутримозговое объемное образование правой лобной доли глиального ряда с массивным перифокальным отеком и дислокационным синдромом. При внутривенном усилении отмечается неомогенная фиксация контрастного препарата

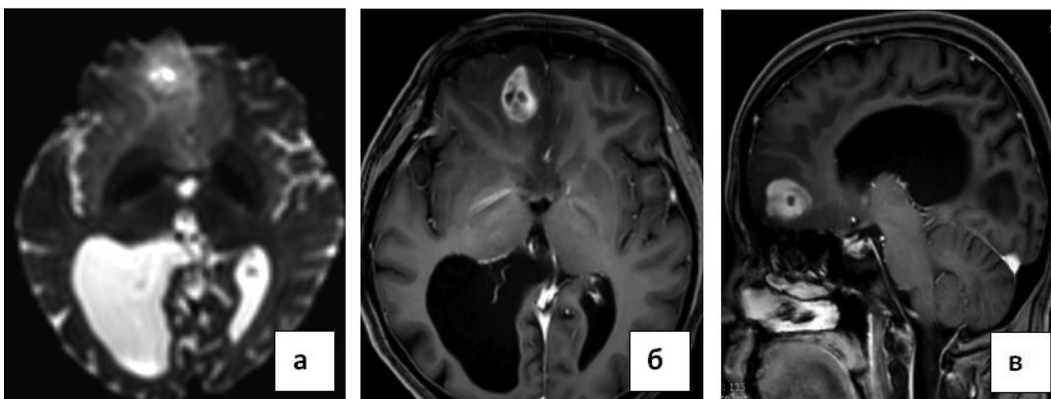


Рис. 1. МРТ головного мозга, объемное образование правой лобной доли: а – T2 WI; б – T1 WI с контрастным усилением в аксиальной проекции; в – T1 WI с контрастным усилением в сагиттальной проекции.

с массивным перифокальным отеком, кистозный компонент фиксирует контрастный препарат только оболочкой. Асимметричная внутренняя гидроцефалия, правосторонняя вентрикуломегалия (рис. 1). МР-трактография головного мозга (рис. 2): в зоне интереса имеет место огибание, прерывание передних отделов кортико-спинального тракта. Моновоксельная водородная МР-спектроскопия головного мозга (рис. 3): демонстрирует снижение пика Naa, повышение пика холина, креатина, а также появление липид-лактатного комплекса. Иммунологическое исследование на опухолевые маркеры: без

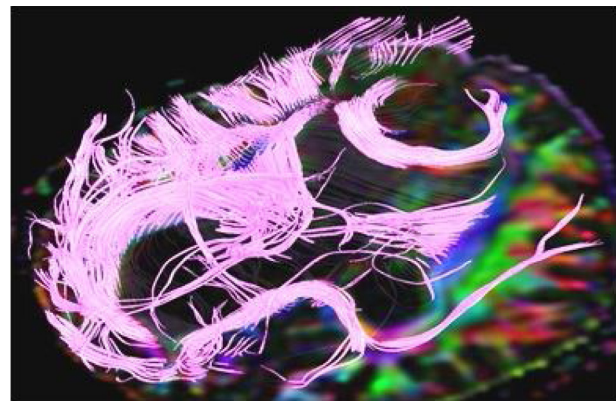


Рис. 2. МР-трактография головного мозга. Объяснение в тексте.

патологии. Больная представлена на внутриклиническом консилиуме нейрохирургов: в течение месяца отмечается от-

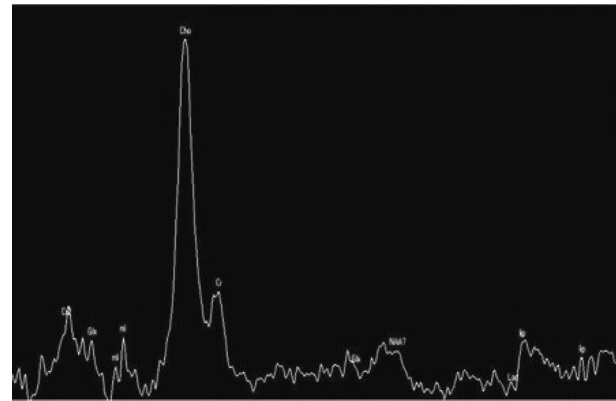


Рис. 3. Моновоксельная водородная МР-спектроскопия головного мозга. Объяснение в тексте.

рицательная динамика, по данным методов нейровизуализации отмечен быстрый рост опухолевой ткани с формированием кистозного компонента (возможно, полость распада), а также зона перифокального отека. Данные характеристики позволяют склониться в пользу следующего предварительного диагноза: глиома высокой степени злокачественности (больше данных за глиобластому) правой лобной доли.

Учитывая клиническую картину заболевания, а также агрессивный рост опухоли по данным инструментальных и лабораторных методов исследований больной рекомендовано оперативное вмешательство в объеме: микронейрохирургическая резекция глиальной опухоли правой лобной доли с применением интраоперационной флуорес-

центной навигации.

В рамках планирования объема и хода оперативного вмешательства, было выполнено предоперационное 3D моделирование зоны хирургического интереса (рис. 4) с целью определения важнейших топографо-анатомических структур головного мозга.

Предоперационная подготовка и ход операции. За 3 часа до оперативного вмешательства больная приняла per os препарат 5-ALA дозировкой 20 мг/кг массы тела, разведенный в 100 мл кипяченой воды. После жесткой фиксации головы в

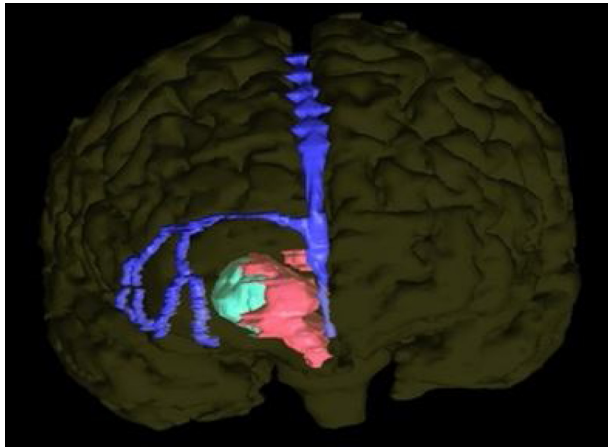


Рис. 4. Предоперационное 3D моделирование топографо-анатомических ориентиров. Розовым цветом представлена опухолевая ткань, зеленым – ее кистозный компонент, синим – сагиттальный синус и дренирующие вены.

скобе Мейфильда большая выполнена интраоперационная КТ головного мозга и с помощью системы безрамной нейронавигации «Stryker» сконструирована виртуальная модель. Правосторонней птериональной краниотомией произведен доступ к объемному образованию лобной доли. Визуализирована опухоль правой лобной доли: опухолевая ткань темно-серого цвета, местами серо-коричневого оттенка, инфильтрирует прилежащее мозговое вещество, с массивным перифокальным отеком и умеренной степенью васкуляризации. Начальным этапом оперативного вмешательства произведена биопсия опухолевой ткани для интраоперационной гистологической экспресс-диагностики и исключения первичной лимфомы центральной нервной системы. Заключение морфологического исследования – во взятых образцах найдено множество атипичных клеток, фигуры митозов, а также элементы множественной сосудистой пролиферации (рис. 5).

С помощью нейронавигационной модели определены границы опухолевой ткани. Выполнена микронейрохирургическая резекция опухолевого узла с использованием ультразвукового деструктора-аспиратора «CUSA Excel». Во флуоресцентном режиме микроскопа осмотрено ложе опухолевой ткани, отмечено яркое свечение остатков опухолевой ткани (рис. 6). Остатки опухолевого узла удалены, при контрольном осмотре ложа во флуоресцентном режиме, свечения не обнаружено.

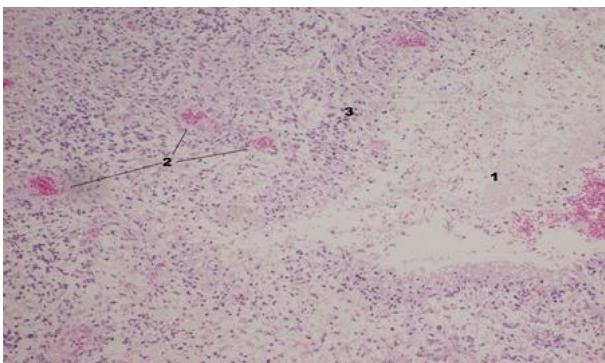


Рис. 5. Микропрепарат (окраска гематоксилин-эозином, увеличение 40X): 1 – очаг некроза, окружённый мелкими атипичными клеткам (3), т.н. феномен псевдопалисадника; 2 – пролиферация сосудов.

По завершению оперативного вмешательства выполнена повторная интраоперационная КТ головного мозга – визуализируется ложе опухоли, заполненное спинно-мозговой жидкостью.

Послеоперационный период без особенностей. Больная переведена из палаты реанимации и интенсивной терапии на следующий день и активизирована на вторые сутки. Выполнена серия КТ исследований головного мозга с целью оценки состояния его структур и ложа удаленной опухоли (рис. 7). Данные иммуногистохимического исследования удаленной опухолевой ткани: индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 13-15%, характерна позитивная реакция на GFAP (кислый глиальный фибриллярный белок), виментин, белок p53, CD34, а также на α -SMA в кровеносных сосудах с эндотелиальной гиперплазией (рис. 8). Указанные данные позволяют верифицировать диагноз: глиобластома, 4 степени злокачественности по классификации ВОЗ. Больная выписана из нейрохирургического центра в удовлетворительном состоянии без неврологического дефицита с дальнейшим наблюдением у врача-нейрохирурга.

Бесспорно, неудовлетворительные результаты лечения глиом высокой степени злокачественности, особенно глиобластом, заставляют искать новые методы воздействия на опухолевую ткань. Несмотря на то, что вопрос о влиянии степени резекции опухолевого узла на дальнейший прогноз у больных со злокачественными глиомами остается открытым, многие авторы считают, что более радикальное удаление опухолевого узла является залогом успешной адьюван-

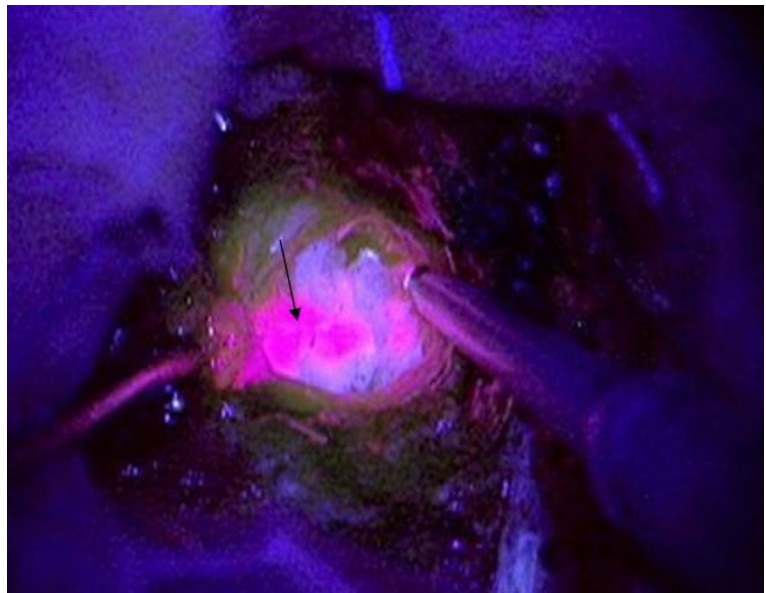


Рис. 6. Интраоперационный вид. Микроскоп «Pentero 900» с применением программы флуоресцентного свечения в ходе удаления опухоли. Стрелкой указано свечение остатков опухолевого узла.

ной терапии, увеличения продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости больных. Отсутствие четких границ между опухолевой тканью и мозговым веществом при инфильтративном характере роста служит главным препятствием на пути радикальной резекции опухоли с минимальным неврологическим дефицитом для больного.

Однако, открытие и использование флуоресцентной навигации в нейроонкологической практике значимо улучшило результаты хирургического лечения больных с глиобластомами. Эффект флуоресценции именно опухолевых клеток позволяет более четко определить границу роста опухоли и выполнить ее резекцию в адекватном объеме. В настоящее время в клинической практике в качестве фотосенсибилизаторов широко применяют препараты, относящиеся к группе производных гематопорфирина, хотя они имеют ряд недостатков, снижающих их диагностическую ценность: неоднородный химический состав, низкую интенсивность и контрастность флуоресценции, высокую световую токсичность. В связи с этим в лабораториях многих стран продолжается активный поиск и синтез новых фотосенсибилизаторов с улучшенными диагностическими и терапевтическими свойствами, характеризующихся более высоким квантовым выходом и обладающих малой фототоксичностью. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует комплексное использование флуоресцентной

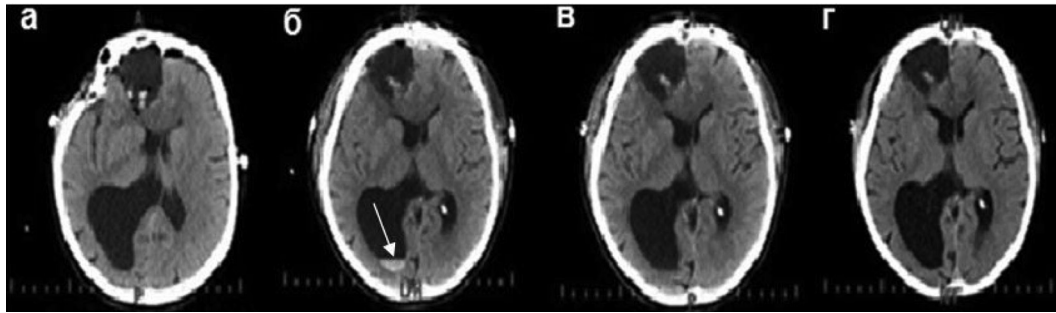


Рис. 7. Серия снимков КТ головного мозга: а – интраоперационное исследование после удаления опухолевого узла; б – на 1 сутки после операции, в области заднего рога правого бокового желудочка визуализируется гематома незначительных размеров (указано стрелкой); в – через 4 суток; г – через 8 суток, произошел лизис сгустка.

и компьютерной нейронавигации с целью более радикальной резекции опухолевого узла. МРТ, КТ, МР-трактография,

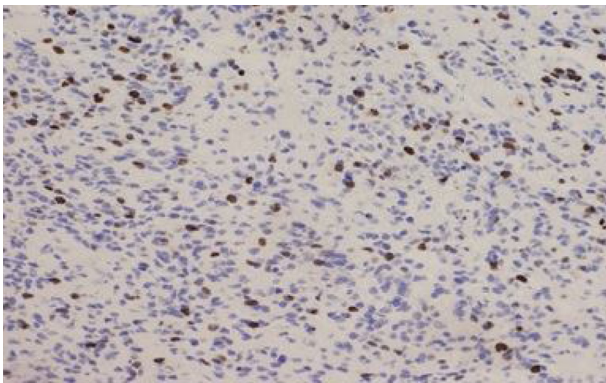


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани (позитивная реакция на Ki-67, увеличение 140X).

МР-спектроскопия головного мозга, предоперационные 3D модели головного мозга больного – все это позволяет нейрохирургу продумать каждый этап нейрохирургического вме-

шательства, оценить взаимоотношение опухолевой ткани с важнейшими топографо-анатомическими образованиями и структурами головного мозга и выполнить максимально радикальную резекцию.

Таким образом, комплексный подход к диагностике и лечению глиальных опухолей головного мозга, включающий использование флуоресцентной и нейронавигации, позволил увеличить объем удаляемой опухолевой ткани, существенно повысить радикальность оперативного вмешательства и значительно увеличить безрецидивную выживаемость больных через 6 месяцев после операции с 21 до 41% [13].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 28.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Сорокиков В.А., Панасенков С.Ю., Бельх Е.Г. CO₂-лазер в хирургии объемных образований центральной нервной системы // Лазерная медицина. – 2013. – №2. – С.34-39.
2. Гайтан А.С., Кривошапкин А.Л., Каныгин В.В. Результаты резекции глиобластом головного мозга с применением комбинированной флуоресцентной навигации // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – №2. – С.39-41.
3. Коновалов А.Н., Потанов А.А., Лошаков В.А. и др. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2006. – №2. – С.3-11.
4. Balana C., Villa S., Teixidor P. Evolution of care for patients with relapsed glioblastoma // Expert Rev Anticancer Ther. – 2011. – Vol. 11. – P.1719-1729.
5. Byvaltsev V., Kanygin V., Belykh E., Taskaev S. Prospects in boron neutron capture therapy of brain tumors // World Neurosurg. – 2012. – Vol. 78. – P.772-773.
6. Gulati S., Jakola A.S., Nerland U.S., et al. The risk of getting worse: Surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma // World Neurosurg. – 2011. – Vol. 76. – P.572-579.
7. Hammoud M.A., Sawaya R., Shi W., et al. Prognostic

- significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme // J. Neurooncol. – 1996. – Vol. 27. – P.65-73.
8. Ichimura K., Ohgaki H., Kleihues P., Collins V.P. Molecular pathogenesis of astrocytic tumours // J. Neurooncol. – 2007. – Vol. 70. – P.137-160.
9. Liu W.C., Feldman S.C., Schulder M., et al. The effect of tumor type and distance on activation in the motor cortex // Neuroradiol. – 2012. – Vol. 47. №11. – P.813-819.
10. Oh J., Sahgal A., Sanghera P., et al. Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments // Can J Neurol Sci. – 2011. – Vol. 38. – P.621-625.
11. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas // Acta Neuropathol. – 2005. – Vol. 109. – P.93-108.
12. Preusser M., de Ribaupierre S., Wohrer A., et al. Current concepts and management of glioblastoma // Ann Neurol. – 2011. – Vol. 70. – P.9-21.
13. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7. – P.392-401.
14. Utsuki S., Oka H., Fujii K. Intraoperative photodynamic diagnosis of brain tumors using 5-aminolevulinic acid // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 6. – P.287-305.

REFERENCES

1. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Panasenkov S.U., Belykh E.G. CO₂-laser in tumor surgery of the central nervous system // Lazernaja medicina. – 2013. – №2. – P.34-39. (in Russian)
2. Gajtan A.S., Krivoshapkin A.L., Kanygin V.V. Results of the brain glioblastoma resection using a combination fluorescent navigation // Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija. – 2014. – №2. – P.39-41. (in Russian)

3. Konovalov A.N., Potapov A.A., Loshakov V.A., et al. The standards, guidelines and options in the treatment of glial brain tumors in adults // Voprosy Neurochirurgii im. N.N. Burdenko. – 2006. – №2. – P.3-11. (in Russian)
4. Balana C., Villa S., Teixidor P. Evolution of care for patients with relapsed glioblastoma // Expert Rev Anticancer Ther. – 2011. – Vol. 11. – P.1719-1729.

5. Byvaltsev V., Kanygin V., Belykh E., Taskaev S. Prospects in boron neutron capture therapy of brain tumors // *World Neurosurg.* – 2012. – Vol. 78. – P.772-773.

6. Gulati S., Jakola A.S., Nerland U.S., et al. The risk of getting worse: Surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76. – P.572-579.

7. Hammoud M.A., Sawaya R., Shi W., et al. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme // *J. Neurooncol.* – 1996. – Vol. 27. – P.65-73.

8. Ichimura K., Ohgaki H., Kleihues P., Collins V.P. Molecular pathogenesis of astrocytic tumours // *J. Neurooncol.* – 2007. – Vol. 70. – P.137-160.

9. Liu W.C., Feldman S.C., Schulder M., et al. The effect of tumor type and distance on activation in the motor cortex // *Neuroradiol.* – 2012. – Vol. 47. №11. – P.813-819.

10. Oh J., Sahgal A., Sanghera P., et al. Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments // *Can J Neurol Sci.* – 2011. – Vol. 38. – P.621-625.

11. Ohgaki H., Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 109. – P.93-108.

12. Preusser M., de Ribaupierre S., Wohrer A., et al. Current concepts and management of glioblastoma // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 70. – P.9-21.

13. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P.392-401.

14. Utsuki S., Oka H., Fujii K. Intraoperative photodynamic diagnosis of brain tumors using 5-aminolevulinic acid // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 6. – P.287-305.

Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», д.м.н., профессор, заведующий курсом нейрохирургии ИГМУ, ведущий научный сотрудник ИНЦХТ, г. Иркутск, ул. Боткина 10, 664082, 8 (3952)63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; Яруллина Анна Исмагиловна – аспирант курса нейрохирургии ИГМУ, Степанов Иван Андреевич – студент лечебного факультета ИГМУ; Шашков Константин Викторович – к.м.н., врач МРТ.

Information About the Authors:

Byvaltsev Vadim – MD, PhD, DSc, professor of surgery with the course of hospital neurosurgery, chief neurosurgeon of Health Department JSC “Russian Railways”, Russia, Irkutsk, st. Botkin 10, 664082; Iarullina Anna – graduate student of ISMU; Stepanov Ivan – student of the medical faculty; Shashkov Konstantin – radiologist MRI department.

© ВАСИЛЬЕВ Ю.Н., БОРКОВЕЦ И.В., БЫКОВ Ю.Н. – 2015
УДК: 616.8-002.182-036.1

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕЙРОСАРКОИДОЗА: ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Юрий Николаевич Васильев, Ирина Викторовна Борковец, Юрий Николаевич Быков
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков, Клиники, гл. врач – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров,
клиника нервных болезней, зав. – Т.Н. Загвозкина)

Резюме. Представленный клинический случай демонстрирует случай нейросаркоидоза. Проводился дифференциальный диагноз с демиелинизирующими заболеваниями (рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит). Сложность диагностики заключалась в сходной клинической картине неврологических проявлений.

Ключевые слова: саркоидоз, демиелинизирующие заболевания, ретробульбарный неврит.

CLINICAL OBSERVATION OF NEUROSARCOIDOSIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Yu.N. Vasilyev, I.V. Borkovets, Yu.N. Bykov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Presented report shows a case of neurosarcoidosis. Differentiated diagnosis with demyelinating diseases (multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis) was conducted. The complexity of diagnosis was similar to clinical neurological manifestations.

Key words: sarcoidosis, demyelinating disease, optic neuritis.

Саркоидоз (болезнь Бенье-Бека-Шаумана) – системное заболевание, при котором могут поражаться многие органы и системы, характеризующееся образованием в поражённых тканях гранулём (это один из диагностических признаков заболевания, который выявляется при микроскопическом исследовании; ограниченные очаги воспаления, имеющие форму плотного узелка различных размеров). Наиболее часто поражаются лимфатические узлы, нервная система, лёгкие, печень, селезёнка, реже – кожа, кости, орган зрения и др. Причина заболевания неизвестна. Саркоидоз не относится к инфекционным заболеваниям и не передается окружающим. Отмечаются семейные случаи заболевания, которые можно объяснить либо наследственностью, либо действием неблагоприятных факторов окружающей среды. При саркоидозе нервной системы происходит первичное поражение менингеальных оболочек, однако, вещество мозга также поражается довольно часто. Может иметь место адгезивный арахноидит с образованием узелков. Могут наблюдаться диффузный менингит или менингоэнцефалит, которые могут быть более выражены на основании мозга (базальный менингит) и в субэпендимарной зоне III желудочка (включая гипотала-

мус). Клинические проявления включают множественные нейропатии черепно-мозговых нервов, периферическую нейропатию и миопатию. Иногда образования могут вызывать масс-эффект, может быть субфебрилитет. В дифференциальном ряду рассматриваются: болезнь Ходжкина, хронический гранулематозный менингит, рассеянный склероз, лимфома ЦНС, псевдоопухоль мозга, гранулематозный ангиит [1,2]. Из литературных данных известно, что саркоидные гранулемы содержат большое количество Т-лимфоцитов. В то же время для больных саркоидозом характерно снижение клеточного и повышение гуморального иммунитета: в крови содержание Т-лимфоцитов снижено, а В-лимфоцитов – повышено или нормально [3]. Таким образом, имеется тенденция к пониманию важной роли иммунного ответа человеческого организма, как определяющей в развитии и проявлениях саркоидоза. Препаратами выбора в лечении саркоидоза являются глюкокортикостероиды.

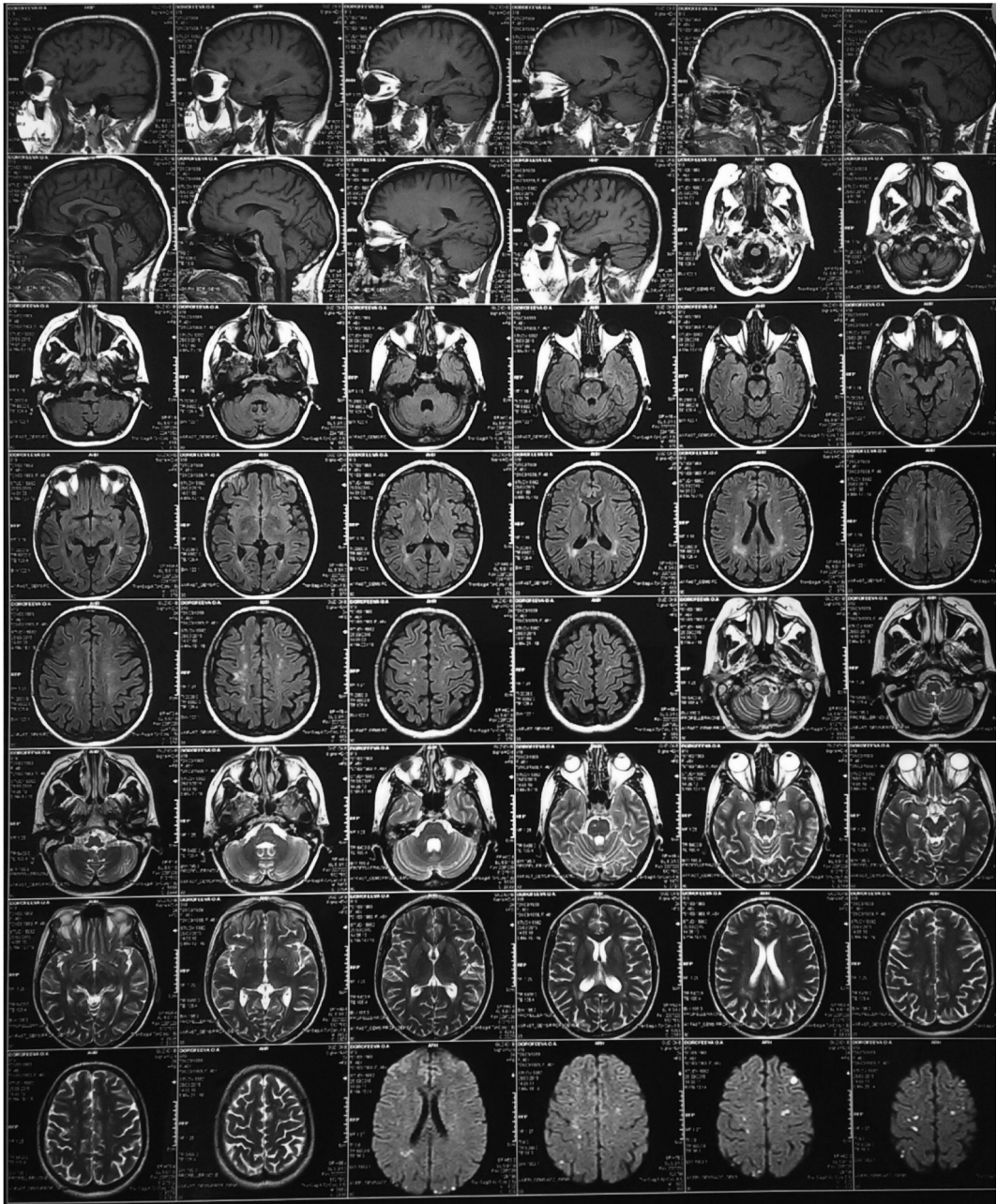
Не достигнуто консенсуса относительно того, когда начинать применение глюкокортикостероидов, кто должен их получать, как долго и в каких дозах. Обычно начинают лечение преднизолоном для контроля симптомов при лечении

поражений сердца, почек и нервной системы [1].

Клиническое наблюдение. В клинику нервных болезней ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России поступила больная Д., 46 лет, с диагнозом – демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Во время первичного осмотра больная тревожна, предъявляет жалобы на неловкость, слабость в левой кисти. Резкое снижение зрения: правым глазом видит только силуэт, левым глазом видит нечетко, размытость изображения. Выраженное головокружение, шаткость при ходьбе. Чувство тяжести в голове. Чувство тепла в правой ноге и в левой руке по всей поверхности. Больная рассказывает, что с 35 лет выставлен диагноз: хроническая тромбоцитопеническая пурпура, непрерывно-рецидивирующее течение, в 2012 г. выставлен диагноз саркоидоз легких. В декабре 2014 г. появилась резкая режущая боль в правом глазу, резко снизилось зрение до полной темноты. Также отмечала чувство сдавления в грудной клетке, выраженное головокружение. Чувство онемения, «ползания мурашек», жжения в обеих ногах. Появился запор. Обратилась к офтальмологу по месту жительства, выставлен диагноз: Неврит зрительного нерва справа. Находилась на лечении в глазном отделении г. Братск. Проведена гормональная терапия преднизолоном. Состояние при выписке с улучшением – стала видеть контуры предметов. Головокружение, чувство онемения, жжения в обеих ногах не беспокоило. В марте 2015 г. появилась резкая,

зрительного нерва левого глаза. Частичная вторичная атрофия зрительного нерва правого глаза. Помутнение роговицы обоих глаз. Проведена сосудистая, противовоспалительная, симптоматическая терапия. МСКТ легких 25.03.15 г.: Диссеминированный процесс в легких с формированием «сотового легкого». Саркоидоз? Медиастинальная лимфоаденопатия. Также проведено МРТ головного мозга 26.03.15 г.: Перифокальное поражение белого вещества преимущественно супратенториальных отделов головного мозга, вероятно, обусловленное проявлением демиелинизирующего заболевания (рассеянный склероз, дифференцировать с очагами глиоза, энцефалопатии). Объемное образование ретробульбарной клетчатки правой орбиты. Консультирована пульмонологом 27.03.15 г.: Саркоидоз, генерализованная форма с поражением легких, головного мозга, зрительных нервов. ДНУ. Консультирована неврологом 27.03.15 г.: Нейросаркоидоз, Двусторонняя пирамидная недостаточность. Легкая атаксия. Эмоционально-волевые нарушения. Выписана с улучшением состояния, восстановилась четкость зрения левого глаза. В июне 2015 г. появилось слабость, неловкость в левой руке. Направлена на консультацию к онкологу. Выставлен диагноз: Альтернирующее косоглазие. Демиелинизирующее заболевание. Перенесенный неврит обоих глаз. Образование правой орбиты. 29.09.15 г. обратилась на консультацию к неврологу ИОКБ: Энцефалопатия смешанного (сосудистого, ме-

жущая боль в левом глазу, «пелена» перед глазами, изменилось цветоощущение – видела слишком яркие цвета, которые не видела ранее. Данные симптомы исчезли самостоятельно через несколько секунд. 17 марта 2015 г. появилось чувство постоянной «пелены» перед глазами. Консультирована в МНТК «Микрохирургия глаза» в городе Иркутске, выставлен диагноз: Частичная атрофия зрительного нерва слева. Помутнение роговицы обоих глаз. Содружественное расходящееся альтернирующее косоглазие правого глаза (с детства). Направлена на лечение в офтальмологическое отделение ГБУЗ ИОКБ. Проведено обследование: МСКТ головного мозга, орбит от 18.03.15 г.: Объемное образование ретробульбарной клетчатки правой орбиты. Инфильтративные изменения ретробульбарной клетчатки обеих орбит. Эмфизема ретробульбарной клетчатки обеих орбит. Неврит зрительных нервов с обеих сторон. Выставлен диагноз: Неврит



табалического) генеза. Атеросклероз церебральных сосудов. Саркоидоз, 2 ст., генерализованная форма с поражением головного мозга, легких, зрительных нервов. Рассеянная неврологическая симптоматика. С 21.10.15 г. по 02.11.15 г. находилась на лечении в неврологическом отделении ОГБУЗ «Братская районная больница». Выставлен диагноз: Рассеянный энцефаломиелиит. Атрофия зрительного нерва с двух сторон. Легкий левосторонний гемипарез. Проведено лечение: вазоактивное, ноотропное, пульс-терапия метилпреднизолоном – без эффекта. Обратилась на консультацию к неврологу в областной центр рассеянного склероза, после осмотра направлена в неврологическое отделение Клиник ГБОУ ВПО ИГМУ для диагностики и лечения.

На момент госпитализации в клинику нервных болезней ИГМУ в неврологическом статусе наблюдалась следующая клиническая картина: зрение резко снижено; зрачковая реакция на свет прямая снижена с обеих сторон, содружественная снижена с обеих сторон, аккомодация снижена, не конвергирует; затруднение при приведении правого глазного яблока кнутри; сглажена правая носогубная складка; язык с девиацией вправо; рефлексы орального автоматизма: хоботковый, сосательный; объем активных движений в конечностях в полном объеме; сила мышечных групп: в руках проксимально D 4 б, S 4б, дистально D 3б, S 4 б, ногах 5 б в обеих ногах; проба Барре: верхняя – хуже держит левую руку, нижняя отрицательная; мышечный тонус – легкая пирамидная недостаточность; рефлексы: анизорефлексия (все рефлексы выше слева); патологические рефлексы: тыльная флексия большого пальца левой стопы, Россолимо, Бехтерева, Якобсона-Ласка; пальценосовая проба с дисметрией и интенционным тремором слева; пяточно-коленная проба с дисметрией, атаксией с двух сторон; гипергидроз ладоней, стоп. Проведен дифференциальный диагноз между следующими нозологическими формами: Острый рассеянный энцефаломиелиит. Рассеянный склероз. Нейросаркоидоз.

По данным проведенного обследования: ОАК: Нв –111 г/л, лейкоциты – 11,36 $\times 10^9$ /л, сегментоядерные – 51%; МРТ головного мозга: МРТ-картина наружной, внутренней гидроцефалии. Очаговые изменения сосудистого генеза в белом веществе больших полушарий, области подкорковых ганглиев, гемисфер мозжечка (лейкоареоз), более выражены справа. Пристеночный пансинусит без выпота (рис. 1). Консультация терапевта: Анемия легкой степени, неуточненного генеза. Тромбоцитопеническая пурпура, рецидивирующее течение. Хронический криптогенный гепатит, минимальной биохимической активности. Саркоидоз 2 ст., генерализованная форма.

В результате проведенного дифференциального диагно-

за больной был выставлен следующий основной клинический диагноз: Саркоидоз 2 ст., генерализованная форма с поражением головного мозга, легких, зрительных нервов. Неврит зрительного нерва левого глаза. Частичная вторичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Помутнение роговицы обоих глаз. Новообразование орбиты. Содружественное расходящееся альтернирующее косоглазие правого глаза. Монопарез левой руки центрального характера. Левосторонняя пирамидная недостаточность. Сопутствующий диагноз: Тромбоцитопеническая пурпура, непрерывно-рецидивирующее течение. Хронический криптогенный гепатит, минимальной биохимической активности. Анемия легкой степени, неуточненного генеза.

Проведено лечение: Этилметилгидроксипиридина сукцинат 2,0 в/м; Холина альфосцерат 4,0+натрий хлорид 0,9%-200,0 в/в капельно; Преднизолон 5 мг 4 таб. утром; Бетагистин 24 мг 2 раза в день; Омегапрозол 20 мг 2 раза в день; физиотерапия; ЛФК.

К моменту завершения стационарного лечения, выписки больной на дальнейшее амбулаторное лечение, отмечена положительная динамика в виде уменьшения головокращения, до легкой степени, без тошноты, без рвоты. Атаксия при ходьбе исчезла. Давящей головной боли не отмечает.

Данный клинический случай показывает неоднозначность совокупности неврологических симптомов при многоочаговом процессе, напоминающем демиелинизирующее заболевание. По данным МРТ головного мозга нельзя судить о характере процесса (расхождение в описании очагов). Невозможность проведения биопсии вследствие тромбоцитопении (у больной болезнь Верльгофа) усложняет диагностику. Использование в лечении глюкокортикоидов дает положительную динамику, поэтому, учитывая схожесть патогенеза рассеянного склероза и нейросаркоидоза (снижение клеточного иммунитета), назначение иммуномодулирующей терапии должно осуществляться на самых ранних этапах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.11.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимова М.Ю., Загребина И.А. Трудности дифференциальной диагностики многоочаговых изменений головного мозга (клиническое наблюдение) // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. – №4. – С.37-40.
2. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 208 с.
3. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. – М.: Горячая линия – Телеком, 2013. – 312 с.

Информация об авторах:

Васильев Юрий Николаевич – доцент кафедры нервных болезней ИГМУ, к.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, (3952)280811, e-mail: yura.v72@mail.ru; Борковец Ирина Викторовна – врач неврологического отделения клиник ИГМУ; 664003, г. Иркутск, бул. Гагарина, 18, (3952)280811; Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой нервных болезней ИГМУ, д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, (3952)200841, e-mail: bykov1971@mail.ru.

Information About the Authors:

Yuri Vasiliev – Associate Professor of Nervous Diseases ISMU, PhD, MD, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)280811, e-mail: yura.v72@mail.ru; Irina Borkovets – neurologist of Clinics of the ISMU, MD, Neurological Department, bul Gagarina, 18, Irkutsk, Russian Federation, (3952)280811; Yury Bykov – Head of the Department of nervous disease of the ISMU, MD, PhD, DSc, Professor, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)200841, e-mail: bykov1971@mail.ru.

REFERENCES

1. Maksimova M.Ju., Zagrebina I.A. Difficulties of differential diagnosis of multifocal brain changes (clinical observation) // Atmosfera. Nervnye bolezni. – 2010. – №4. – P.37-40. (in Russian)
2. Suslina Z.A., Kistenjov B.A., Maksimova M.Ju., Morgunov V.A. Neurosarcoidosis. – Moscow: MEDpress-Inform, 2009. – 208 p. (in Russian)
3. Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. – Moscow: Gorjachaja linija – Telekom, 2013. – 312 p. (in Russian)

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКАВладимир Анатольевич Белобородов¹, Семен Борисович Пинский¹, Юрий Климентьевич Батороев²,
Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}, Виталий Владимирович Маточкин²¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. В статье представлены результаты обследования и лечения 44 больных с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудка. Описаны некоторые особенности локализации, структуры, диагностики и лечения при этих заболеваниях. Приведено клиническое наблюдение одного из наиболее типичных случаев выявления и лечения НЭО указанной локализации.

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

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF STOMACHV.A. Beloborodov¹, S.B. Pinsky¹, J.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}, V.V. Matochkin¹
(¹Irkutsk State Medical University, Russia, ²Irkutsk State Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The article presents the results of examination and treatment of 44 patients with neuroendocrine tumors (NEO) of the stomach. We described some features of localization, structure, diagnosis and treatment of these diseases. A clinical observation of one of the most typical cases of NEO detection and treatment of the specified location is given.

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

Благодаря разработке и внедрению новейших диагностических методик появилась возможность ранней и достоверной верификации НЭО различной локализации. Вследствие этого в последние годы нарастает значительный интерес многих исследователей к этой проблеме.

В структуре НЭО различной локализации новообразования желудка выявляются достаточно часто [1,2]. Исследованиями ряда авторов показаны существующие особенности их клинических отличительных проявлений, возможности раннего выявления и лечения [3,4].

В международной гистологической классификации ВОЗ [10] выделяют следующие основные группы НЭО желудка: высокодифференцированная НЭО G1 (карциноид), НЭО G2 низкой степени злокачественности, низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК, G3) высокой степени злокачественности (крупно- и мелкоклеточная), смешанная нейроэндокринная карцинома (САНЭК), ЕС-клеточная, серотонин-продуцирующая НЭО, гастрин-продуцирующая (гастринома) [10,11].

В Иркутском онкологическом диспансере (ИООД) за 10-летний период проходили обследование и лечение 175 больных с НЭО пищеварительного тракта. Из них у 44 (25,1%) выявлено НЭО желудка. Мужчин было 8, женщин – 36. Один больной был в возрасте до 30 лет, 4 – от 31 до 40 лет, 11 – от 41 до 50 лет, 18 – от 51 до 60 лет и 10 – старше 60 лет.

Локализация НЭО в желудке установлена при эзофагогастроудоденоскопии (ЭФГДС). У 28 больных выявлены одиночные новообразования, у 16 – множественные. Одиночные опухоли у 22 больных располагались в теле желудка (у 9 – в верхней трети, у 5 – в средней и у 8 – в нижней трети), у 6 – в антральном отделе желудка. У 18 из них новообразования не превышали 1,0 см в диаметре. Множественные опухоли (количество новообразований от 2 до 5) чаще были однотипны по размерам (от 0,5 до 1,6 см) и преимущественно располагались в верхней трети желудка. У всех больных имелись признаки хронического атрофического гастрита, что свидетельствует о наличии опухоли 1-го типа. Следует отметить, что нами не установлена зависимость степени злокачественности от числа выявленных новообразований.

По данным эндоскопических исследований макроскопическая картина НЭО желудка у 32 (72,7%) больных была представлена полиповидной, у 8 (18,2%) – плосковозвышающейся и только у 4 (9,1%) – инфильтративной формами.

НЭО желудка, особенно на разных стадиях, протекают чаще без специфической клинической симптоматики. В современных условиях доступность эндоскопического исследования желудка, широкое его использование в амбулаторной практике при появлении каких-либо проявлений же-

лудочной диспепсии (и даже при отсутствии таковых), при диспансерном наблюдении лиц пожилого возраста, в качестве скринингового метода при различных острых и хронических заболеваний органов брюшной полости обусловили не только увеличение случайно выявленных скрыто протекающих НЭО желудка (особенно полиповидных форм), но и их диагностику на ранней стадии заболевания. Это отчетливо прослеживается и при анализе наших наблюдений. У 38 из 44 наших больных подозрения о новообразованиях желудка возникли только при морфологическом исследовании биопсийного материала после проведенного эндоскопического исследования в амбулаторных условиях.

У 6 больных НЭО желудка были выявлены в общехирургическом лечебном учреждении при оказании неотложной помощи по поводу острого желудочного кровотечения (5) и острой обтурационной непроходимости (1), обусловленной опухолью в диаметре до 4 см, располагавшейся в пилорическом отделе желудка.

В 4 случаях источником желудочного кровотечения явились одиночные и в одном множественные (3) новообразования диаметром от 0,5 до 1,5 см. Одиночные опухоли были локализованы в средней (2) и нижней (2) трети тела желудка, множественные – в теле и антральном отделе желудка.

С целью остановки кровотечения из НЭО желудка у всех 5 больных выполнен первичный эндоскопический гемостаз (ЭГ), который стал окончательным лишь в 3 случаях. В двух наблюдениях он оказался неэффективным. При рецидиве кровотечения в одном случае при НЭО 0,5 см в диаметре окончательный гемостаз был достигнут путем повторного ЭГ, а во втором при НЭО 1,5 см в диаметре – потребовалось оперативное вмешательство (дистальная резекция желудка).

В одном наблюдении НЭО 4,0 см в диаметре располагалась в пилорическом отделе желудка, стала причиной его обтурации и препятствием для прохождения пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. В условиях оказания неотложной помощи с предположительным диагнозом рак желудка, осложненной обтурацией его пилорического отдела, метастазы в забрюшинные лимфоузлы, выполнено паллиативное вмешательство – гастростомия по Вельфлеру, биопсия парааортальных лимфоузлов. Больной был выписан из общехирургического стационара с рекомендациями обследовании и консультации в ИООД, где при последующем морфологическом исследовании биоптатов из новообразования в желудке был установлен диагноз: НЭО желудка (G2). Выполнена гастрэктомия с хорошим отдаленным результатом.

Все (44) больные после первичного морфологического исследования были направлены в ИООД для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

В ИООД по результатам клинко-морфологического и иммуногистохимического исследований у 38 наших больных установлено НЭО G1, у 4 – НЭО G2 и у 2 – G3 (у одного из них – НЭК и у одного – САНЭК). При анализе распределения больных по стадиям системы TNM I стадия установлена у 37 больных, II стадия – у 2, III стадия – у 2 и IV стадия – у 3 больных. Эти данные соответствуют литературным и свидетельствуют о преобладающем количестве высококодифференцированных эндокринных опухолей желудка (G1, карциноид), отличающихся доброкачественным течением или потенциально низкой степенью злокачественности.

Известно, что для большинства больных с высококодифференцированной НЭО I типа, которые составляют 70-80% всех нейроэндокринных опухолей желудка, благоприятный прогноз связан с размером образования до 1 см, локализацией только в слизисто-подслизистом слое, отсутствием ангиоинвазии, а также дополнительным факторам (низкие показатели митотической и пролиферативной активности – Ki 67).

Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом выздоровления. До последнего десятилетия основным методом лечения всех форм НЭО желудка было открытое хирургическое вмешательство. При выборе метода хирургического лечения НЭО желудка следует учитывать размеры и локализацию опухоли, степень ее дифференцировки, распространенность процесса (степень инвазии в глубокие слои стенки желудка), наличие или отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, что диктует необходимость полноценного обследования больного [6,7].

В последние годы при высококодифференцированных НЭО желудка стали применяться различные варианты органосохраняющих эндоскопических вмешательств – полипэктомия, субмукозальная эндодиссекция или полнослойная резекция. При наличии соответствующих показаний эти варианты малоинвазивных методик являются альтернативой открытым хирургическим операциям благодаря адекватности, малой инвазивности, сокращению сроков послеоперационной реабилитации и улучшению качества жизни больных [5,8,9].

До настоящего времени вопросы о показаниях и противопоказаниях к эндоскопическим операциям и выбора адекватного метода окончательно не решены. Многие авторы считают эндоскопическую полипэктомию в амбулаторных условиях показанной при полиповидных образованиях желудка диаметром менее 2,0 см как метод лечения и способ верификации диагноза [2,11]. В связи с этим, при высококодифференцированных (особенно полиповидных и одиночных) НЭО I типа с глубиной инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоев и отсутствии ангиоинвазии эндоскопическую полипэктомию с мукозэктомией принято считать адекватным методом лечения. Однако, при этом требуется постоянное динамическое наблюдение. При НЭК и САНЭК, для которых прогноз остается стабильно плохим, рекомендуется хирургическое вмешательство расширенного объема (удаление опухоли с лимфаденэктомией и возможной резекцией «соседних» органов при их поражении).

В ИООД в последние годы в структуре всех выполненных оперативных вмешательств при НЭО желудка высокий удельный вес составляют малоинвазивные, органосохраняющие эндоскопические операции.

Различные варианты эндоскопического лечения проведены у 31 больного. У 11 из них выполнена эндоскопическая полипэктомия в амбулаторных условиях с последующим динамическим наблюдением в ИООД. В ИООД выполнены следующие эндоскопические вмешательства: полипэктомия с мукозэктомией (11), полипэктомия с лазерной деструкцией (5), мукозэктомия с аргоноплазменной коагуляцией (4). Резекционные методы выполнены у 11 больных (гастрэктомия – у 2, субтотальная резекция желудка – у 5, проксимальная резекция желудка – у одного и атипичная лапароскопическая резекция желудка – у 3). Паллиативные вмешательства выполнены в 2 наблюдениях (у одного – гастростомия по Вельфлеру, биопсия парааортальных лимфоузлов, у одного – биопсия стенки желудка, биопсия печени).

В 5 случаях выявлен «рецидив» (возможно, продолженный рост опухоли) заболевания. У 4 больных «рецидивы» возникли после эндоскопических полипэктомий, выполненных в амбулаторных условиях (в 3 случаях через 3, 4 и 5 месяцев, соответственно; в одном случае – дважды через 4 и 5 лет). Только в одном наблюдении «рецидив» возник через 4

года после эндоскопической полипэктомии с мукозэктомией. Во всех случаях при повторных операциях произведены полипэктомия с мукозэктомией с благоприятными отделанными результатами.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение успешного эндоскопического лечения «рецидива» НЭО желудка после неадекватной по объему первичной операции в амбулаторных условиях.

Больная К., 60 лет, в июне 2013 г. обратилась в одну из поликлиник г. Иркутска с жалобами на периодические боли в эпигастральной области, изжогу, отрыжку. Страдает язвенной болезнью желудка 10 лет. Из семейного анамнеза: у мамы был диагностирован рак толстой кишки.

Общее состояние больной удовлетворительное, основные системные показатели при стандартном общеклиническом обследовании без особенностей.

Проведено амбулаторное обследование.

При первичном ЭФГДС в поликлинике: гортань подвижная, голосовая щель смыкается при фонации, симметричная. Грушевидные синусы свободно проходима, слизистая синусов розовая. Пищевод свободно проходима, складки продольные. Слизистая пищевода розовая, блестящая. Перистальтика прослеживается. Кардиальный жом на 39 см от резцов, полностью смыкается. Z-линия на уровне кардии, не размыта. Желудок обычных размеров, хорошо расправляется воздухом, в просвете умеренное количество прозрачной слизи. Складки слизистой по большой кривизне продольные обычного калибра. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Слизистая желудка незначительно гиперемирована. В средней трети тела желудка по большой кривизне на складке визуализируется полиповидное образование до 0,6 см в диаметре, высотой до 0,4 см. Осмотрено в режиме NBI, окраска индигокармином. Рельеф слизистой образования бугристый, неравномерный. По центру поверхностный дефект. Пилорический жом смыкается не полностью, свободно проходима. Луковица ДПК не деформирована, слизистая розовая. Складки циркулярные. В просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) светлая желчь. Нисходящая ветвь ДПК хорошо расправляется воздухом, ее слизистая розовая, бархатистая. Продольная складка не расширена.

Под контролем ЭФГДС выполнено удаление вышеописанного полиповидного образования тела желудка. Заключение морфологического исследования: полиповидное образование средней трети тела желудка (карциноид), поверхностный гастрит.

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) в ИООД с антителами к CK7, ChromA, Synapt, CD56, Ki-67. Клетки позитивно окрашиваются ChromA, Synapt, CD56. Неапативное окрашивание CK7. Ki-67=0. Заключение: гистоструктура и фенотип высококодифференцированной нейроэндокринной опухоли (G1).

Установлен диагноз: НЭО (G1) желудка, 1 стадия, 3 клиническая группа. Рекомендовано диспансерное наблюдение в ИООД.

В декабре 2014 г. проведено обследование в ИООД. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Дыхательных и гемодинамических нарушений не выявлено. Язык влажный, без налета. Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания; при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и диурез не нарушены. По результатам стандартных лабораторных исследований патологических изменений не выявлено.

При УЗИ органов брюшной полости: липоматоз поджелудочной железы; мелкие кисты правой почки, калкозектазия слева.

При эндоскопии желудка: в средней трети тела желудка, по большой кривизне на высоте складки визуализируется полиповидное образование до 5 мм I типа. При сканировании определяется гипоехогенное образование 4,6x4,2 мм, с четкими ровными контурами, однородной структуры. Слизистый слой под образованием не утолщен, однородный, граница прослеживается. Заключение: новообразование стенки желудка без признаков инвазии в подслизистый слой.

При ЭФГДС: в средней трети тела желудка по большой кривизне обнаружено полиповидное образование шириной 0,4 см, высотой 0,4 см. Выполнена щипцовая биопсия выявленного образования с последующим морфологическим исследованием. Заключение: Хроническое воспаление, полнокровие поверхностных отделов. В нижнем крае одного из биоптатов группы мономорфных клеток средних размеров, форми-

рованием гнездных структур. Гистоструктура и фенотип высокодифференцированной НЭО (типичный карциноид). Для уточнения гистогенеза выполнено ИГХ на парафиновых срезах с антителами к CK7, ChromA, Synapt, CD56, Ki-67. При ИГХ: клетки позитивно окрашиваются ChromA, Synapt, CD56. Негативное окрашивание CK7. Ki-67=2.

Рекомендована эндоскопическая резекция слизистой желудка. Операция 22.12.2014 г.: в теле желудка в средней трети по большой кривизне на складке визуализируется полиповидное образование до 0,4 см в диаметре, высотой до 0,4 см. Осмотрено в режиме NBI, окраска индигокармином. Рельеф слизистой образования бугристый, неравномерный. По центру поверхностный дефект. В подслизистый слой введен физиологический раствор. Выполнена резекция (мукозэктомия) слизистой до 1,0 на 0,5 см. Из подслизистого слоя открылось артериальное кровоотечение – остановлено наложением клипс. Гемостаз стойкий.

При послеоперационном ИГХ исследовании опухолевидного образования установлено: клетки позитивно окрашиваются ChromA, Synapt, CD56. Негативное окрашивание CK7. Ki-67=2.

При контрольной ЭФГДС (через 2 суток): гортань подвижная, голосовая щель смыкается при фонации, симметричная. Грушевидные синусы свободно проходима, слизистая синусов розовая. Пищевод свободно проходит, складки продольные. Слизистая пищевода розовая, блестящая. Перистальтика прослеживается. Кардиальный жом на 39 см от резцов, полностью смыкается. Желудок обычных размеров, хорошо расправляется воздухом, в просвете умеренное количество прозрачной слизи. Складки слизистой по большой кривизне продольные обычного калибра. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Слизистая желудка незначительно гиперемирована. В теле желудка в средней трети по большой кривизне на складке визуализируется дефект слизистой до 1,0 на 0,5 см с клипсами в дне. В антральном отделе очажки геморрагических высываний до 0,4-0,5 см. Пилорический отдел смыкается не полностью, свободно проходит. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая луковицы ДПК розовая. Складки циркулярные. В просвете ДПК светлая желчь. Нисходящая ветвь ДПК хорошо расправляется воздухом. Слизистая ее розовая, бархатистая. Продольная складка не расширена.

Заключения: Состояние после мукозэктомии. Эрозивный гастрит.

Заключительный диагноз: НЭО (G1) желудка, 1 стадия, 3 клиническая группа. Рекомендовано диспансерное наблюдение в ИООД.

В структуре сопутствующей эндокринной патологии у 8 больных (у 4 по данным послеоперационного гистологического исследования, у 4 – цитологического исследования после тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии) диагностирован узловой коллоидный зоб, у 2 – сахарный диабет 2 типа.

В заключение следует отметить, что в выборе объема и характера открытого хирургического и малоинвазивного органосохраняющего эндоскопического вмешательства важное значение принадлежит использованию современных методов эндоскопической и морфологической диагностики НЭО желудка. Во-первых, качественная оценка эндоскопической картины, отличающаяся полиморфизмом и нередко имитирующая другие патологические изменения в желудке, знание эндоскопической и эндосонографической семиотики НЭО желудка, качество прицельного взятия биоптата для морфологического исследования значительно облегчает отбор больных для выполнения эндоскопических вмешательств. Во-вторых, рутинное гистологическое исследование позволяет лишь заподозрить наличие нейроэндокринной дифференцировки опухоли. Основным методом морфологической диагностики является иммуногистохимическое исследование с использованием широкой панели антител к основным нейроэндокринным маркерам (синаптофизин, хроногранин-А, нейроспецифическая эналаза, СД 56, S 100), а пролиферативная активность должна оцениваться по данным митотической активности и индексу Ki-67.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 17.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких. Патологическая анатомия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.858-874.
2. Лалетин В.Г., Дворниченко В.В., Белоногов А.В. Эндоскопическое лечение опухоли пищевода и желудка. – Новосибирск: Наука, 2007. – 140 с.
3. Перфильев И.Б., Делекторская В.В., Кувшинов Ю.П. и др. Современные аспекты эндоскопической семиотики нейроэндокринных опухолей желудка // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – №4. – С.27-36.
4. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта (сообщение 3). Нейроэндокринные опухоли желудка // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №1. – С.17-24.
5. Яйцев С.В., Зуйков К.С., Королев В.Н., Суворцев И.Ю. Эндоскопическое лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Сучасни медицински технологии. – 2013. – №3. – С.242-244.

6. Borch K., Ahren B., Ahlman H., et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242. – P.64-73.
7. Higashino K., Iishi H., Narahara H., et al. Endoscopic resection with a twochannel videoendoscope for gastric carcinoid tumors // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51. – P.269-272.
8. Ichikawa J., Tanabe S., Koizumi W., et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P.203-206.
9. Modlin I., Lye K., Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P.934-959.
10. Solcia E., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach // In: Bosman F., Carniero F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, IARC, 2010. – P.64-68.
11. Yao J., Hassan M., Phon A., et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. №18. – P.3063-3072.

REFERENCES

1. Kazantseva I.A., Gurevich L.E. Neuroendocrine tumors of a digestive tract and lungs. Pathological anatomy. – Moscow: GEOTAR-media, 2011. – P.858-874. (in Russian)
2. Laletin V.G., Dvornichenko V.V., Belonogov A.V. Endoscopic treatment of tumors of the esophagus and stomach. – Novosibirsk: Nauka, 2007. – 140 p. (in Russian)
3. Perfiliev I.B., Delektorskaya V.V., Kuvshinov Yu.P., et al. Modern aspects of endoscopic semiotics of neuroendocrine

- tumors of a stomach // Russijskij zurnal gastroenterol., gepatol. I koloproktol. – 2011. – №4. – P.27-36. (in Russian)
4. Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Batoroev J.K., Dvornichenko V.V. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (Post 3). Neuroendocrine tumors of the stomach // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2015. – №1. – P.17-24. (in Russian)
5. Yaitsev S.V., Zuykov K.S., Korolev V.N., Surovtsev I.Yu. Endoscopic treatment of neuroendocrine tumors of a digestive

tract // Suchasni medichni tehnologii. – 2013. – №3. – P.242-244. (in Ukrainian)

6. Borch K., Ahren B., Ahlman H., et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242. – P.64-73.

7. Higashino K., Iishi H., Narahara H., et al. Endoscopic resection with a twochannel videoendoscope for gastric carcinoid tumors // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51. – P.269-272.

8. Ichikawa J., Tanabe S., Koizumi W., et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P.203-206.

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

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

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

Информация об авторах:

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

Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the general surgery with an urology course, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Pinsky Semyon B. – MD, PhD, DSc, professor department the general surgery with an urology course; Batoroyev Yury K. – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria V. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the oncology and radiation therapy, managing department of oncology; Matochkin Vitaly V. – the assistant to department of oncology and radiation therapy.

© РЫЛОВА Е.А., ОКЛАДНИКОВ В.И. – 2015

УДК 616.831-005.1-08:615.849

МАГНИТОТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ, НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

Елена Алексеевна Рылова¹, Владислав Иванович Окладников²

(¹Городская клиническая больница №9, г. Иркутск, гл. врач – к.м.н. Л.П. Пчела; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. С целью оценки эффективности различных вариантов реабилитационных программ с включением магнитотерапии для больных с перенесенным инсультом проведено обследование 80 больных. Больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1-я группа (30 больных инсультом) – получали реабилитационный комплекс I; 2-я группа (30 больных инсультом) – получали реабилитационный комплекс II; 3-я группа – контрольная (20 больных инсультом) – получили только медикаментозную терапию. Анализировалась динамика оценки состояния больных по шкалам NIHSS, NIHNIIDS, динамика объективной симптоматики. Установлено, что магнитотерапия в сочетании с медикаментозным лечением в условиях поликлиники даёт большее восстановление двигательной функции, зрения и речи, сокращает продолжительность нетрудоспособности инсультных больных по сравнению с больными, получающими только медикаментозную терапию.

Ключевые слова: магнитотерапия, инсульт, ОНМК, нейрореабилитация.

MAGNETOTHERAPY IN REHABILITATION OF POST STROKE PATIENTS ON POLYCLINIC STAGE

E.A. Rilova¹, V.I. Okladnikov²

(¹Irkutsk Municipal Clinical Hospital №9, Russia; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In order to assess the effectiveness of various rehabilitation programs with the inclusion of magnetic therapy for patients with prior stroke were examined in 80 patients. Patients were divided into 3 groups matched by sex and age: Group 1 (30 stroke patients) – received rehabilitation complex I; 2nd group (30 patients with stroke) – received rehabilitation complex II; 3rd group – control (20 stroke patients) – received only medical therapy. To analyze the dynamics of the assessment of the patients on scales NIHSS, NIHNIIDS, the dynamics of objective symptoms. It was found that the magnetic therapy combined with medication in a clinic gives greater recovery of motor function, vision and speech, reduces the duration of disability of stroke patients compared with patients receiving only medical therapy

Key words: magnetotherapy, stroke, neurorehabilitation.

Лечебный эффект магнитотерапии связан с локальным повышением температуры тела, усилением обмена веществ, с противоотёчным действием, активизацией микроциркуляции в зоне инфаркта [1-4]. Дегидратирующий эффект магнитотерапии происходит за счёт стимуляции натрий-ионных каналов, выведения токсинов и продуктов распада из очага [5,7]. За счёт увеличения колебательных движений форменных элементов и белков плазмы усиливаются репаративно-регенерационные процессы, при этом снижается свёртываемость крови, что создаёт гипокоагулирующий эффект [8-11].

Магнитотерапия у больных с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения способствует улучшению общего самочувствия, настроения, уменьшению головных болей, нормализации АД [6,12-17].

Целью настоящей работы являлось изучение восстановительной терапии инсультов мозга с помощью магнитотерапии в условиях поликлиники.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 80 больных с состояниями

после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения в возрасте от 20 до 60 лет. В исследование не включались больные с другими верифицированными структурными поражениями мозга (травма, воспалительное заболевание, новообразование), а также больные в возрасте старше 60 лет. Все участники исследования выразили добровольное информированное согласие на участие в нём.

В поликлинических условиях реабилитанты получали лечение, состоящее из 3-х комплексов, и в соответствии с этим они были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1-я группа (30 больных инсультом) – получали реабилитационный комплекс I; 2-я группа (30 больных инсультом) – получали реабилитационный комплекс II; 3-я группа – контрольная (20 больных инсультом) – получили только медикаментозную терапию.

Комплекс I включал стандартизованную медикаментозную терапию, магнитотерапию воротниковой области или теменно-височной области в зависимости от локализации инсульта, массаж, ЛФК. Магнитотерапия проводилась с помощью аппарата «Полус-2». Для проведения методики низкочастотной переменной магнитотерапии использовались 2 цилиндрических индуктора «Полус-2», которые располагались паравертебрально на воротниковой области (С4-Д2). Применялись: индукция 25мТ, непрерывный режим, синусоидальный ток, продолжительность процедуры 15 мин., курс лечения 10 процедур. Прямоугольный индуктор «Полус-2» располагался над теменно-височной, лобной областями соответственно поражённой стороне, магнитная индукция 25 мТл, время воздействия 12 мин., курс лечения 10 процедур.

Комплекс II включал стандартизованную медикаментозную терапию, электрофорез с пентоксифиллином на воротниковую зону, массаж, ЛФК.

Комплекс III включал только стандартизованную медикаментозную терапию (препараты с ноотропным действием, периферические вазоактиваторы, средства, улучшающие нейро-мышечную передачу, миорелаксанты).

В работе использовалась шкала инсульта NIHSS, шкала позволяет объективизировать динамику симптомов и функциональных двигательных нарушений, оценить эффективность реабилитационных мероприятий. При динамике шкалы менее 10 баллов констатируется благоприятный исход, более 20 баллов – неблагоприятный исход. Также использовалась шкала NIH/NINDS (шкала степени тяжести инсульта Американского института неврологических расстройств и инсульта в реабилитационных условиях).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием непараметрических критерия χ^2 и критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении неврологического статуса по шкале NIH/NINDS (шкала степени тяжести инсульта Американского института неврологических расстройств и инсульта в реабилитационных условиях) была отмечена положительная динамика в восстановлении утраченных функций у больных в I, II, III группах (табл. 1).

Средний балл двигательной активности в исследуемых группах по шкале NIH/NINDS до и после реабилитации в условиях поликлиники

Пол	Возраст	Реабилитационные комплексы					
		I		II		III	
		До реабилитации	После реабилитации	До реабилитации	После реабилитации	До реабилитации	После реабилитации
Муж	До 44 лет	6,0±2,4	2,2±2,0	6,2±1,9	4±2,1	5,8±1,8*	3,2±1,6*
	От 45-60 лет	7,7±2,0	6,5±2,1*	8,1±1,8	6,7±1,7*	8,2±1,6	6,8±1,5
Жен	До 44 лет	4,1±1,8	3,4±2,0	7,2±2,1	4,6±2,0	5,4±1,7*	4,5±1,3
	От 45-60 лет	5,0±1,7	3,9±1,9	6,0±1,7*	4,9±1,9	5,6±1,6	2,4±2,3

Примечание: * – статистическая значимость между показателями двигательной активности ($p<0,005$).

Из данных таблицы 1 видно, что значительное улучшение двигательной функции произошло у больных, прошедших восстановительное лечение реабилитационным комплексом I.

При обследовании двигательной активности больных, перенесших инсульт и получавших восстановительное лечение комплексом III, выявлен незначительный прирост ре-

билитационной двигательной активности.

Другими частыми последствиями инсульта являются расстройство речи. У 24 больных, получавших реабилитационное лечение, были выявлены афатические нарушения. После лечения в условиях поликлиники количество больных с данными нарушениями уменьшилось. Так, речевые расстройства (афазии, дизартрии) при назначении реабилитационного комплекса I были выявлены до лечения у 10 больных, после лечения улучшение отмечалось у 8 больных ($p<0,001$). При назначении реабилитационного комплекса II речевые нарушения наблюдались у 8 больных, после реабилитации улучшение отмечалось у 4 ($p<0,001$). При назначении комплекса III речевые нарушения имели место у 6 больных, по результатам лечения речевые нарушения остались у 5 ($p<0,001$).

Зрительные нарушения были выявлены у 18 больных, из них в 8 случаях наблюдались гемианопсии, глазодвигательные расстройства в форме диплопии – в 10. В I группе (8 больных) после назначения реабилитационного комплекса I зрительные нарушения в форме диплопии прошли у 5 больных, гемианопсии купированы у 2 из 3 больных ($p<0,001$). При реабилитации комплексом II (7 больных) диплопии прошли у 5 больных и гемианопсии – у 2 выявленных больных ($p<0,001$). При лечении комплексом III гемианопсия прошла у 1 больного из 3 выявленных ($p<0,001$).

Больной М., 60 лет. Жалобы на слабость, ограничение движений в левой руке, ноге, интенсивную головную боль в левой половине головы. Заболел остро 03.12.2011 г., утром возникла резкая слабость, ограниченность движений в левой руке, ноге. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, госпитализирован в МСЧ ИАПО. Родился в 1955г. в г. Иркутске в семье служащих. От сверстников в развитии не отставал. По окончании 10 классов средней школы работал инженером-геодезистом. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Проживает в 2-х комнатной квартире, курит с 26 лет (1 пачка в сутки). Алкоголь употребляет редко. В 1996 г. оперирован по поводу тромбоза левой нижней конечности. Непереносимости лекарственных средств и аллергии на пищевые продукты не выявлено. Лекарственными средствами не злоупотребляет. Женат, имеет 2 детей, дети здоровы. Мать страдает артериальной гипертензией 3 стадии риск 3. Отца не помнит, сестёр и братьев нет. В семье венерических, психических заболеваний нет, новообразований нет. При поступлении данные неврологического статуса: пользуется очками +3,0 Д, недостаточность конвергенции. Носогубные D>S. Нистагм горизонтальный. Голос осиплый, глоточный снижен. Дисфагия. Девиация языка вправо. Поднятая левая рука отклоняется книзу. Сила в руках D-16, S-36 (по шкале NIH-NINDS). Рефлекторно с рук S>D, ног S>D. Симптом Бабинского слева. Не мог поднять левую ногу – 3 балла. Мышечный тонус по пирамидному типу. Походка гемипаретическая. Анализ крови 04.12.2011: уровень холестерина – 7,9 ммоль/л, триглицериды – 1,63 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 4. Окулист: Поля зрения – норма, глазное дно – гипертоническая ангиопатия сетчатки. УЗДГ брахиоцефальных артерий 03.12.2011: В сонных артериях стенозических проявлений нет. Умеренная асимметрия кровотока со снижением линейной скорости кровотока экстра-, интракраниальных сегментах левой позвоночной артерии. В лоцированных правых передне-мозговой и средне-мозговой артериях отмечается относительное гемодинамическое преобладание в передне-мозговой артерии (не исключается стеноз правой средне-мозговой артерии). КТ головного мозга от 03.12.2011. Пост ишемические изменения в правой теменной доле. Наружная и внутренняя гидроцефалия. Диагноз: Ишемический инсульт в правой средне-мозговой артерии от 03.12.2011 г. Церебральный атеросклероз.

Таблица 1

Артериальная гипертензия 2 стадия, риск 3. Левосторонний гемипарез умеренно-выраженный. Когнитивные нарушения.

Неврологический статус после лечения реабилитационным комплексом I – сохраняется отсутствие грубых двигательных нарушений. Носогубные D>S. Нистагм единичный. Дисфония. Дисфагия. Глоточный снижен. Сила в руках D – 0 баллов, S – 2 балла, сила в ногах D – 0 балла, S – 2 балла. Тонус мышц в левой руке, ноге пирамидный. Анализ крови от 17.02.2012: уровень холестерина – 5,4 ммоль/л, триглицериды – 1,33 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,2. Окулист: поля зрения – норма, глазное дно – гипертоническая ангиопатия сетчатки. УЗДГ брахиоцефальных артерий 19.02.2012: нормализация линейной скорости кровотока в экстра-, интракраниальных сегментах левой позвоночной артерии. КТ головного мозга от 20.02.2012: постинсультные изменения (киста). Наружная и внутренняя гидроцефалия. Заключительный диагноз: Ишемический инсульт в бассейне правой средне-мозговой артерии от 03.12.2011. Церебральный атеросклероз. Артериальная гипертензия 2 стадия риск 3. Левосторонний гемипарез легко-выраженный в руке, в ноге. Когнитивные нарушения.

Анализ стойкой и временной нетрудоспособности отражает большую эффективность комбинированных лечебных комплексов по сравнению с медикаментозным лечением. При анализе стойкой и временной нетрудоспособности временная нетрудоспособность у мужчин в возрасте до 44 лет,

перенесших инсульт, получавших I комбинированный реабилитационный комплекс, сократилась на 4,9 дня ($p<0,01$) по сравнению с лицами, получавшими реабилитационное лечение комплексом II. У женщин в возрасте до 44 лет, получавших восстановительное лечение реабилитационным комплексом I, продолжительность временной нетрудоспособности сократилась на 3,7 дня ($p<0,01$).

Таким образом, эффективность реабилитации больных инсультом выше при восстановительном лечении комплексом I в условиях поликлиники; восстановление двигательных функций, зрения и трудоспособности у больных инсультом происходит более эффективно при проведении комплексной реабилитации с использованием магнитотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 19.08.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуфараев А.А., Абзалов М.М. Социально-экономические потери от первичной инвалидности населения г. Ташкента // Экономика здравоохранения. – 2001. – №7-8. – С.58-59.
2. Акимов Г.А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. – М.: Медицина, 1983. – 224 с.
3. Акопян В.Н. Гипокинезия и мозговое кровообращение. – М.: Медицина, 1999. – 240 с.
4. Бабенко А.И. Медико-демографические проблемы оздоровления населения Сибири // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – №3. – С.24-27.
5. Валунов О.А., Балунова О.А., Демиденко Т.Д. Оптимизация реабилитационного процесса при церебральном инсульте / Ленинградский НИИ им. Бехтерева: материалы. – СПб., 1990. – 171 с.
6. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р., Николаичук С.В. и др. Церебральный инсульт: психосоматические и соматопсихические аспекты // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2006. – Т. XXXVIII, №1-2. – С.73-78.
7. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium medicum. – 2002. – Т. 2. №12. – С.521-525.
8. Гехт А.Б., Гусев Е.И., Боголепова А.Н. и др. Принципы реабилитации и фармакотерапии больных инсультом в восстановительном периоде // Восьмой Всероссийский съезд неврологов: материалы. – СПб., 2001. – С.220.
9. Гольдблат Ю.В. Медико-социальная реабилитация в неврологии. – СПб., 2006. – 200 с.

10. Гришина Л.П., Анисимов Ю.А., Пустынкина Л.П. Возрастные особенности первичной инвалидности-2003 // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2005. – №1. – С.27-30.
11. Гурленя А.М., Брегель Г.Е. Физиотерапия и курортология нервных болезней. – Минск: Вышэйшая школа, 1939. – 334 с.
12. Кром И.Л., Лившиц Л.Я., Ребров А.П. Цереброваскулярная патология у больных ишемической болезнью сердца с установленной группой инвалидности // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2002. – №3. – С.18-22.
13. Николаичук С.В., Быков Ю.Н. Реабилитация больных ишемическим инсультом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – Т. 43, №2. – С.99-104.
14. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 300 с.
15. Процаев К.И., Ильницкий А.Н. Стресслимитирующие эффекты медицинской реабилитации пациентов с артериальной гипертензией // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2002. – №2. – С.23-25.
16. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. – М.: МИА, 2013. – 690 с.
17. Федотченко А.А. Восстановительная медицина стратегическая задача оздоровления населения // Актуальные вопросы восстановительной медицины, физиотерапии и курортологии Сибирского региона: Материалы межрегиональной научно-практич. конф., посвященной 75-летию клинического курорта «Ангара». – Иркутск, 2007. – С.13.

REFERENCES

1. Abdufarajev A.A., Abzalov M.M. Social and economic losses from initial physical inability of the population of Tashkent // Jekonomika zdravoohranenija. – 2001. – №7-8. – P.58-59. (in Russian)
2. Akimov G.A. Initial displays of vascular diseases of a brain. – Moscow: Meditsina, 1983. – 224 p. (in Russian)
3. Akopyan V.N. The Hypocinesia and brain blood circulation – Moscow: Meditsina, 1999. – 240 p. (in Russian)
4. Babenko A.I. Medical – demographic problems of improvement of the population of Siberia // Problemy social'noj gigiyeny, zdravoohranenija i istorii mediciny. – 2002. – №3. – P.24-27. (in Russian)
5. Bykov Yu.N., Fayzulin E.R., Nikolaichuk S.V., et al. Cerebral stroke: psychosomatic and neurological somatopsychic aspects // Nevrologicheskij vestnik. Zhurnal im. V.M. Behtereva. – 2006. – Vol. XXXVIII, №1-2. – P.73-78. (in Russian)
6. Valunov O.A., Balunova O.A., Demidenco T.D. The

- optimization of rehabilitation process in stroke / Leningrad scientifically-research institute by Behterev: materials. – St. Petersburg, 1990. – P.171. (in Russian)
7. Gecht A.B. The treatment of post stroke patients in the regenerative period // Consilium medicum. – 2002. – Vol. 2. №12. – P.521-525. (in Russian)
8. Gecht A.B., Gusev E.I., Bogolepova A.N., et al. Principles of rehabilitation and pharmacotherapy of post stroke patients in the regenerative period // The eighth All-Russia congress of neurologists: materials. – St. Petersburg, 2001. – P.220. (in Russian)
9. Goldblatt Y.V. Medical-social rehabilitation in neurology – St. Petersburg, 2006. – 200 p. (in Russian)
10. Gurlenya A.M., Bregel G.E. The physiotherapy and the treatment of nervous illnesses in resort. – Minsk: Vyschaya shkola, 1939. – 340 p. (in Russian)
11. Grishina L.P., Anisimov Y.A., Pustinkina L.P. Age features

of initial physical inability // Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija. – 2005. – №1. – P.27-30. (in Russian)

12. Krom I.L., Livshits L.Ya., Rebrov A.P. The cerebrovascular pathology at patients with ischemic illness of heart with the established group of physical inability // Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija. – 2002. – №3. – P.18-22. (in Russian)

13. Nikolaichuk S.V., Bykov Yu.N. Rehabilitation of patients with ischemic stroke // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2004. – Vol. 43. №2. – P.99-104. (in Russian)

14. Ponomarenko G.N. General physiotherapy. – Moscow: Meditsina, 2012. – 300 p. (in Russian)

15. Proshaev K.I., Ilitskiy A.N. The stress imitation effects of medical rehabilitation of patients with arterial hypertension // Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija. – 2002. – №2. – P.23-25. (in Russian)

16. Ushakov A.A. The practical physiotherapy. – Moscow: MSA, 2013. – 690 p. (in Russian)

17. Fedotchenko A.A. The regenerative medicine strategic problem of improvement of the population // Actual questions of regenerative medicine, physiotherapy in resort of Siberian region: Materials of the inter-regional scientific-practical conference developed to a 75-anniversary of a clinical resort «Angara». – Irkutsk, 2007. – P.13. (in Russian)

Информация об авторах:

Рылова Елена Алексеевна – врач-невролог, 664001, г. Иркутск, ул. Радищева, 5, e-mail: irgb9@mail.ru;
Окладников Владислав Иванович – профессор кафедры неврологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1.

Information About the Authors:

Rilova Elena A. – neurologist, 664001, Russia, Irkutsk, Radishcheva str., 5;
Okladnikov Vladislav I. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© БЛОХИНА Н.Н. – 2015
УДК: 615(092)

К 200-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ «ИНСТИТУТА СЕРДОБОЛЬНЫХ ВДОВ» В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ

Наталья Николаевна Блохина

(Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, директор – акад. РАН, д.ф.н., д.м.н., проф. Р.У.Хабриев)

Резюме. В статье рассматривается самый ранний период формирования «Института сердобольных вдов» в Российской империи. С развитием русской государственности и формированием государственной системы охраны народного здоровья в начале XIX века обществом был востребован женский труд по уходу за больными. Проект учреждения больниц в С-Петербурге на 200, в Москве на 200 человек по ведомству «Воспитательных домов» для лечения обоюбого пола бедных и неимущих, под названием: «Больницы Воспитательных домов «для бедных» были утверждены указом императора Александра I, «февраля 1 дня 1803года» Больничные надзирательницы стали первыми представительницами женского ухаживающего персонала, под наблюдением которых находились больничные «хожатые». «Инструкция для надзирательницы «Больницы для бедных» регламентировала поведение надзирательницы за больничными «хожатыми». И при той значительной ежедневной нагрузке, которая ложилась на «надзирательницу», при тенденции к постоянному увеличению числа больных, проводящих лечение в «Больнице для бедных», совершенно очевидным становился тот факт, что сама жизнь требовала притока большего числа обслуживающего больных медицинского персонала. Необходимость попечения соответствующего профессионального уровня медицинского обслуживания стимулировало создание Института «среднего медицинского персонала» («Института сердобольных вдов»), который уже в свою очередь гарантировал создание и поддержание в больничных учреждениях благоприятной и необходимой для выздоровления больных лечебной среды. Дальнейшие мероприятия по использованию женского труда для ухода за больными относятся к январю 1814 г., когда из Санкт-Петербургского Вдовьего дома пригласили на добровольных началах вдов в Санкт-Петербургскую «Больницу для бедных» для «прямого познания как ходить и смотреть за больными». После годичного испытания, 12 марта 1815 г., из 24 испытуемых вдов 16 было приведено к присяге (клятвенному обещанию).

Ключевые слова: «Институт сердобольных вдов», императрица Мария Федоровна, столичные «Больницы для бедных».

THE 200TH ANNIVERSARY OF «THE INSTITUTE OF COMPASSIONATE WIDOWS» IN THE RUSSIAN EMPIRE

N. N. Blokhina

(National research Institute of public health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia)

Summary. The article deals with the earliest period of the formation of the “Institute of compassionate widows” in the Russian Empire. With the development of Russian statehood and formation of the state system of protection of public health in the early 19th century society was demanded female labour to care for the sick. The project is the establishment of hospitals in St. Petersburg on 200, in Moscow for 200 people at the Department “Educational houses” to treat both sexes the poor and indigent, under the title: “Hospitals Educational buildings “for the poor” were approved by decree of Emperor Alexander I, “February 1 day had” the matron of the Hospital were the first representatives of women’s caring staff under the supervision

of which was sick "hogtie". "Manual for the matron "of the Hospital for the poor," regulated the behavior of the matron for the hospital "Horatii". And with the significant daily workload on "jailer", with tendency to a constant increase in the number of patients, conducting treatment in "Hospital for the poor", quite obvious became the fact that life itself demanded a further influx in the number of maintenance patients by health personnel. The need for appropriate professional care the level of medical care has led to the establishment of the Institute "nurses" ("Institute of compassionate widows"), which in turn ensured the establishment and maintenance in hospitals is favorable and necessary for the recovery of patients healing environment. Further activities on the use of female labour to care for the sick January 1814, when from St. Petersburg Widow's home were invited to volunteer widows in Saint-Petersburg "Hospital for the poor" to "direct cognition as to go and see the sick". After a year's test, March 12, 1815, of the 24 subjects 16 widows was sworn (solemnly promise).

Key words: "Institute of compassionate widows", Empress Maria Feodorovna, Metropolitan "Hospital for the poor".

Развитие лечебного дела в России начала XIX века определялось не только современным состоянием науки, но и развитием государственной системы здравоохранения, которая была ориентирована на оказание медицинской помощи различным сословным и социальным группам населения. При этом в начале XIX века русском обществом был востребован женский труд по уходу за больными.

Необходимость попечения о больных соответствующего профессионального уровня медицинского обслуживания стимулировало создание Института «среднего медицинского персонала» («Института сердобольных вдов»), который уже в свою очередь гарантировал создание и поддержание в больничных учреждениях необходимой для выздоровления больных лечебной среды.

В современной истории медицины сложилось мнение, что «Институт сердобольных вдов» – Институт подготовленного в рамках государственного здравоохранения женского медицинского персонала по уходу за больными, т.е. это ни что иное как существовавший непродолжительное время «Институт сиделок». Поэтому необходимо восстановить историческую правду и вновь напомнить о том, что «Институт сердобольных вдов», созданный в рамках Ведомства имп. Марии Федоровны, явился частью государственной системы российского здравоохранения.

Указом императора Александра I, «февраля 1 дня 1803года» в Санкт-Петербурге и Москве на финансовые средства Воспитательных домов были учреждены две «Больницы для бедных» по 200 коек каждая с целью «оказывать безвозмездно врачебное пособие всякого состояния, пола и возраста и всякой нации бедным и неимущим больным, судя по роду и степени болезни: или оставляя больных для лечения в больнице или надзирая над приходящими ежедневно за советом и лекарствами» [1]. (В 1828 г. после ухода из жизни императрицы Марии Федоровны эти больницы в память ее были названы Маринскими).

В том же году (1803) 12 мая в Москве и 30 августа в Санкт-Петербурге «для призрения престарелых и не имеющих средств к пропитанию своему «вдов» были официально открыты Вдовьи Дома.

Мысль о создании системы ухода за больными профессионально подготовленными для этого «вдовами» из Вдовьих Домов принадлежала императрице Марии Федоровне. В самом начале XIX века она выдвинула идею о деятельности «вдов» из Московского Вдовьего Дома в «Московской больнице для бедных». В 1803 году императрица Мария Федоровна, под покровительством которой находились Воспитательные дома, «Больницы для бедных», Вдовьи дома, из-за нехватки в лечебных учреждениях ухаживающего персонала высказалась за использование женского труда в них, мотивируя тем, что, по сравнению с мужчинами, «всегда женщина к обхождению с больными попечительнее и нежнее» [6]. Ее планам помешала Отечественная война 1812 года. И только в 1813 году ее планы начали свое осуществление в Санкт-Петербурге.

Создавая «Институты сердобольных вдов» в двух столицах: Москве и С-Петербурге – императрица Мария Федоровна вела переписку с государственными официальными лицами, советуясь с попечителями столичных «Больниц для бедных», делилась своими планами дальнейшего устройства больничного дела.

Императрица Мария Федоровна глядела далеко вперед, она думала о том, что профессиональная подготовка сердобольных вдов будет в дальнейшем необходима не только в столичных «Больницах для бедных», но и российских больницах Приказа Общественного призрения и в частных домах. Императрица Мария Федоровна, в этой связи писала: «Помышляя о средствах дать во Вдовьем Доме, по мере их

сил, занятие полезное благотворительное, и к человеколюбивой цели сего заведения, <... > я решилась сделать опыт употребления некоторого числа вдов для присмотра за больными в больнице для бедных», дабы приучая их тем к хождению за ними и к оказыванию всякой помощи... составить таким образом особый разряд вдов, которые не только в одной больнице <... > употреблены быть могли с великой для больных пользою, но и отпускались бы в частные дома, для хождения за больными... по добровольному их согласию. Когда же успехом опыта докажется возможность и польза сего заведения, тогда <... > я о учреждении такого разряда сердобольных вдов дам формальное предписание» [1].

Существует еще одно сохранившееся свидетельство того, что имп. Мария Федоровна стремилась к тому, чтобы «вдовы» оказывали бы существенную необходимую в больничных стенах медицинскую помощь в деле ухода за больными: «Я рассудила, что некоторые из призреваемых во Вдовьем Доме вдов можно было бы употребить с пользою для присмотра за больными в «Больнице для бедных», дабы нам более удостовериться в полезности такого заведения, я на первый случай хочу сделать опыт, а когда успех соответствовать будет ожиданию, тогда приступить к формальному учреждению постоянного разряда под названием сердобольных вдов» [5].

В 1804 году (1 сентября) в рескрипте Главному попечителю Воспитательного Дома д.т.с. Соимонову императрица Мария Федоровна писала следующее: «Михаил Федорович! Передаю на усмотрение Ваше следующую мысль мою: нельзя ли на месте, купленном для «Больницы для бедных», избрать положение, удобное к постройке довольно обширного дома для помещения всех 600 вдов, хотя с прикупкою к тому малого местечка из соседственных? В таком случае вдовы не только могли бы пользоваться одной в больнице церковью, но, посещая почасту сие заведение, склонились бы, может статься, некоторые, за умеренную плату, принять на себя присмотр за больными, и наконец сделались бы, может быть, все построение в больнице смотрительницы и хожатые излишними, а все больные могли бы препоручены быть надзору *благотворительных вдов*, к немалой для них пользе, поелику, без сомнения, *женский присмотр особливо известных надежных и благонаравных женщин есть для больных наилучший*. Таким образом, сии два заведения соединились бы постепенно во взаимную для обоих выгоду. Больные пользовались бы нежным и рачительным попечением. Вдовы – получаемую, хотя и малую, плату улучшали бы свое состояние благотворительным трудом, а больница при уменьшении расхода, пришла бы в совершенное положение». [1]. В указанном рескрипте Императрицею было приписано: «О желании Моем употребить вдов при больнице, по их склонности, прошу еще никому, не говорить, кроме Александра Михайловича Лунина» [1].

Больничные надзирательницы стали первыми представительницами женского ухаживающего персонала, под наблюдением которых находились больничные «хожатые», ухаживающих за больными. «Инструкция для надзирательницы «Больницы для бедных» регламентировала поведение надзирательницы, наблюдающей за деятельностью больничных «хожатых».

Строгие и взыскательные надзирательницы ежедневно проводили в жизнь все обращенные к ним требования «Инструкции для надзирательницы «Больницы для бедных» [2].

Основной обязанностью «надзирательницы» являлось не только обеспечение достойного досмотра за больными «хожатыми» и обеспечение чистоты всех помещений внутри больницы, в том числе в больничных палатах, постелях, белье. Надзирательница должна была следить, чтобы в палатах, где хожатые ухаживали за больными, всегда было в наличии

чистое и «почищенное» белье.

Инструкция свидетельствовала о том, какова должна быть должность надзирательницы: «Должность ее есть певица о чистоте внутри больницы, т.е. о палатах, о постелях и белье, и присмотре за больными...». Она строго наблюдать должна, чтобы белье, как на самих больных, также как и на кроватях «в надлежащее время переменяемо было и никогда неопрятность в оном не терпелась и чтобы нечистое белье немедленно отсылалось к кастелянше» (§3). И еще одно положение, касающееся нужного больным белья в палатах: «Надзирательнице нужно было смотреть, чтобы в каждой палате всегда имелось белье в запасе, по крайней мере, на одну перемену, чтобы при «встречающихся случаях, когда надобно вдруг белье переменить не было в том ни малейшей обстановки» (§4).

Надзирательница никогда не должна была позволять, чтобы больным «хожатыми» давалось «разорванное» белье. Если в руках «хожатой» оказывалось разорванное белье, то она должна была «немедленно отослать оное обратно к кастелянше с замечанием, дабы разорванное белье было почищено, равномерно должна она наблюдать, чтобы даваемо больным белье было совершенно сухо и без всякой сырости» (§5). Надзирательнице было вменено в обязанность следить за своевременной уборкой всевозможного мусора: «Она должна почасту, а особливо каждое утро, проходить все палаты и смотреть, дабы хожатые равномерно содержали в оных всевозможную чистоту, выносили и вычищали немедленно всякий сор, пыль и нечистоту, не позволяла бы больным оплевывать или марать полы, или даже постели, одеяла, столы и тому подобное; поелику для плеванья имеются особливые сосуды, а для утирания и проч. платки или полотенца, которые и должны подавать каждому больному» (§6).

Благодаря сохранившейся «Инструкции для надзирательницы «Больницы для бедных», мы можем отчетливо представить значительный круг обязанностей «хожатых» за больными: «При вспомоществованиях, которые хожатые обязаны оказывать больным, как-то: подымать, поворачивать, покрывать их, подавать им платки или полотенца, сосуды, напитки, пищу и проч. смотрительница наблюдать должна, чтобы хожатые все оное исполняли с попечением, кротостию и ласковостию, не оказывая нерадения, неудовольствия или даже грубости и злости, и с больными обходились бы с той осторожностью и человеколюбием, которых положение сего требует» (§7). При проявлении нерадения при обхождении с больными «хожатые» должны были чувствовать свою ответственность за каждый свой подобный поступок. Причем получая за этот поступок порицание от надзирательницы, им старательно внушалось, или старались дать понять, чтобы в дальнейшем, они впредь не должны были совершать ничего подобного.

Все это вышеперечисленное содействовало созданию благоприятных условий больничной среды, которое в свою очередь способствовало выздоровлению больных. А сформировавшаяся у «хожатых» при неослабном контроле надзирательниц, привычка к порядку оставалась у них на всю оставшуюся жизнь. Эта привычка к соблюдению чистоты и порядка облегчала их повседневные занятия и труды.

«Хожатые» должны были быть ознакомлены с значительным кругом медицинских знаний и навыков, которые были необходимы при уходе за больными. Фактически надзирательница повседневно занималась обучением «хожатых»: «Буде подчиненные в том ошибутся от неискусства или неведения, смотрительница должна им показывать, растолковывать и их учить, как обращаться с больными. Но если от своевольства, нерадения и лени или даже злости не оказывают надлежащей помощи и призрения, или в том отказывают, надзирательница должна немедленно о том уведомить смотрителя или эконома, дабы такие хожатые немедленно были отрешены и на место их определены другие» (§8). Надзирательнице необходимо было личным примером показать образцовое служение больному человеку, что она и делала.

В центре внимания надзирательницы находился также контроль за пожарной безопасностью в «Больнице для бедных». Выполнение надзирательницей этих обязанностей гарантировали минимальный риск возникновения пожара в больнице: «В обязанности надзирательницы в ночное время входило обойти все палаты хотя бы единожды за ночь. Она должна была обратить внимание на то, чтоб ночью так-

же как и дне осуществлялся уход за больными. Она должна была обращать внимание как поставлены свечи» (§9). Эта мера, зафиксированная в «Инструкции для надзирательницы «Больницы для бедных» была необходима, как мера предупреждения против пожаров. По-видимому, бывали случаи халатности со стороны хожатых, когда они пренебрегали требуемой в больнице пожарной безопасностью: «Как во время ночи больные, не имея другого надзора, остаются под присмотром одних хожатых, надзирательница, поставит себе обязанностию. По крайней мере, единожды в ночь пройти все палаты и осмотреть, везде ли наблюдается надлежащий порядок и бдительность, не составлены ли больные без присмотра, свечи поставлены ли с должною осторожностью и смотрят ли за ними и вообще все ли в том порядке, в котором для пользы и облегчения больных и для безопасности дома быть должно» (§9).

Фактически надзирательницы становились в своем поведении образцом для подражания в деле ухода за больными, прежде всего для «хожатых»: «Хотя лекари и медики наблюдать должны, чтобы в палатах всегда был воздух как возможно чище и часто переменяли оный, но однако и надзирательница не оставит с своей стороны иметь попечение, дабы предписания лекарей по сему предмету выполнялись, и коль скоро заметит, что в которой-либо палате сия необходима предосторожность не соблюдена, что воздух в оной тяжел или даже имеется дурной запах, не происходящий от употребленных лекарств или пластырей, она должна немедленно, смотря по времени, погоде и обстоятельствам и сходясь с лекарским предписанием приказать либо отворить окошко, или только опустить одну из фрауг, или развести огонь в камине и покурить» (§10). Чистый воздух в палате всегда являлся важнейшим условием выздоровления больных. Именно поэтому в «Инструкции для надзирательницы «Больницы для бедных» было прописано в случае появления дурного запаха в палате – проветривание или повсеместное «окуривание» помещения.

Существовал еще один документ, свидетельствующий о том, что и больничным лекарям вменялось в обязанность следить за действиями «хожатых». В 3-ей части «Инструкции для надзирательницы «Больницы для бедных» в подразделе под названием «О содержании и пользовании лежащих больных», говорится о том, что больной являлся центром забот, попечения не только надзирательниц, но и лекарей, работающих в «Больнице для бедных». Каждый день по два лекаря из находящихся в действительной службе больницы, должны были дежурить в палатах. «Один при внутренних, а другой при наружных болезнях. Они не должны отлучаться из палат и в важных болезнях даже ночью не уходить из дежурной комнаты». В их обязанности входило: «строго наблюдать за порядком в палатах, за чистотой воздуха и снабжением больных всем нужным, смотреть, дабы лекарство давалось больным в предписанное время, равно как и пища и питье, чтобы хожатые исправляли свою должность и чтобы больные ни от нерадения или оплошности оных, нежели от собственного своего упрямства или невежества не пострадали». Таким образом, последние находились под внимательным наблюдением и надзором регламентировал действия лекарей столичных «Больниц для бедных».

Следуя параграфам «Инструкции для надзирательницы «Больницы для бедных», наглядно видно, что в центре забот больничного ухаживающего персонала всегда находился больной. Именно больной являлся центром забот и попечения не только лекарей, надзирательниц, но и «хожатых», работающих в «больницах для бедных».

И при той значительной ежедневной нагрузке, которая ложилась на «надзирательницу», при тенденции к постоянному увеличению числа больных, проводящих лечение в «Больнице для бедных» (с учетом того, что надзирательницы должны были быть на своем посту и днем и ночью), совершенно очевидным становился тот факт, что сама жизнь требовала притока большего числа обслуживающего больничного медицинского персонала.

Необходимость попечения соответствующего профессионального уровня медицинского обслуживания стимулировало создание Института «среднего медицинского персонала» («Института сердобольных вдов»), который уже в свою очередь гарантировал создание и поддержание в больничных учреждениях благоприятной и необходимой для выздо-

ровления больных лечебной среды.

В том же году императрица, в письме к почетному опекуну Мариинской больницы для бедных Туттолмину, так делилась с ним своими намерениями по сему предмету: «Занимаясь всегда средствами к совершенствованию наших полезных заведений, я рассудила, что некоторых из призываемых во Вдовьем Доме вдов можно бы было употребить с пользою для присмотра за больными в «Больнице для бедных». При приучении их уходу за больными я рассудила «составить из них весьма полезный для общества и их самих разряд таких вдов, которые бы не только в одной больнице или прочих заведениях употреблении быть могли с пользою, но и в частных домах. Дабы нам более удостовериться в возможности и пользе такого учреждения, я на первый случай хочу сделать опыт, а когда успех соответствовать будет ожиданию, тогда приступить к формальному учреждению постоянного разряда под названием сердобольных вдов» [1].

Императрица в больничном уставе определила обязанности всех больничных служащих, общее число которых на 1806 г. составляло 143 человека (из них 9 врачей). Следовательно, в столичных «Больницах для бедных» под контролем надзирательниц работало несколько десятков «хожатых».

Императрица Мария Федоровна шла своим последовательным путем в деле введения в больничные учреждения женской прислуги. Следует подчеркнуть, что к женщинам, ухаживающим за больными, сидельницам, («хожатым») администрацией больниц предъявлялись высокие требования.

Это нововведение, столь важное для развития медицинского обслуживания в Москве, относится ко времени пребывания доктора-гуманиста Ф.П. Газа на посту главного доктора Павловской больницы.

В монографии, посвященной этой больнице, указано: «Для улучшения ухода за больными по инициативе императрицы Марии Федоровны в 1808 году в Павловской больнице в Москве вместо состоявших для ухода за больными инвалидов солдат и жен их поставлено определить по найму исключительно женскую прислугу – сидельниц, вместо поваров иметь кухарок» [3].

Определение женского ухаживающего персонала в больничные городские учреждения проходило не всегда гладко. Нами найден в РГИА (Санкт-Петербург) важный архивный документ. Это письмо (в 1808 г.) императрицы Марии Федоровны, обращенное почетному опекуну Московской Павловской больницы А.М. Лунину. В строках этого письма позиция императрицы относительно требований к «хожатым» выражена достаточно твердо: «Находя предстание ваше о перемене прислуги в Павловской больнице, под именем хожатых, прачек и т.п., имеющуюся весьма основательным, я тем охотнее на онаю соглашаюсь, как я в здешней Больнице для бедных сама вижу сколь успешна служба у больных наемными женщинами исправляется, и только нужно строгое наблюдение, чтобы оказывающихся негодными сменять без пощады» [7].

Наблюдая во Вдовьем Доме не только престарелых, слабых, но и достаточно сильных и здоровых вдов. Императрица Мария Федоровна увидела реальную возможность, что эти женщины, обладающие здоровьем и силой, могли бы еще своими трудами и вне Дома быть полезными Обществу [4].

В 1813 году она все-таки решила осуществить уже давно задуманное ею создание «Института сердобольных вдов» при Санкт-Петербургском Вдовьем Доме. В своем послании на имя почетного опекуна кн. Павла Петровича Щербатова императрица Мария Федоровна изъясняет: «Помышляя о средствах, дать во Вдовьем Доме вдовам, по мере их лет и сил, занятие полезное и благотворительное, и к человеколюбивой цели сего заведения, – их самих предметом имеющей, присвокупить другую, полезную в особенности страждущим их ближним, Я решилась сделать опыт употребления некоторого числа вдов для присмотра за больными в «больнице для бедных», дабы приучая их там к хождению за ними и к оказыванию страждущим всякой помощи, и облегчения роду болезни и лекарскому предписанию соответственного, составить таким образом, особый разряд вдов, которые бы не только в одной больнице и состоящих под Моим начальством заведениях, употреблены быть могли с великою для больных пользою, – но и отпущены бы в частные дома, для хождения за больными, из платы, по добровольному их согласию. Когда же успехом опыта докажется возможность и

польза сего заведения, тогда уже по испрошения согласия Императора, – Любезнейшего Сына Моего, – я о постоянном учреждении такового разряда *Сердобольных Вдов* дам форменное предписание» [1]. Обращает на себя внимание то, что глубочайшее уважение испытываемое императрицею Мариею Федоровной к сердобольным вдовам, заставляет ее в письме к почетному опекуну писать звание «Сердобольные Вдовы» с большой буквы.

В виду того, что при последующем развитии столичных Воспитательных Домов было верно продумано и гарантировано стабильное финансовое обеспечение, вновь созданных столичных «Больниц для бедных» что не замедлило положительно сказаться, на всех учреждениях, находившихся под попечением «Воспитательных домов», в том числе на сердобольных вдовах, работающих в столичных «Больницах для бедных». Императрица Мария Федоровна, под эгидой которой проводилась работа «сердобольных», писала: «так как Воспитательные Дома достигли уже той степени, что доходы значительно превышают все расходы. То и наступило время употребить сей избыток на распределение действия главной обязанности Воспитательных домов – благотворение страждущему человечеству» [4].

Во исполнение сей Высочайшей воли, из числа живших в Санкт-Петербургском Вдовьем Доме, и изъязвивших согласие посвятить себя хождению за больными, – были избраны 24 вдовы, которые и вступили в отправление своей должности с 1 января 1814 года. Каждые 2 недели по 8 вдов должны были переселяться в «Больницу для бедных» и там исправлять дежурства. Первый год определения в разряд сердобольных полагалось считать опытным; в течение коего каждой предоставлялась полная свобода просить исключения из этого разряда, если бы она не почувствовала в себе сил или склонности выполнять обязанности, связанные с ее званием. Синодальному Члену Преосвященному Михаилу архиепископу Черниговскому и Нежинскому, было поручено торжественно принять от 16-ти уже испытанных вдов особо составленное «клятвенное обещание сердобольных». 12 марта 1815 года в присутствии императрицы Марии Федоровны и Их Императорских Величеств, в церкви С-Петербургского Вдовьего Дома было совершено первое приведение сердобольных к присяге, повторяющееся в дальнейшем практически ежегодно. Архиепископ в своем слове сказал о подвижнической стороне служения сердобольных вдов. Затем на каждую посвященную императрица Мария Федоровна собственноручно возложила особый знак отличия: золотой крест, с изображением с одной стороны «Богородицы Всех Скорбящих радости», а с другой – надпись «Сердоболие». Этот золотой крест предписывалось носить на шее на широкой зеленой ленте каждой сердобольной вдове всю жизнь, даже если сердобольная вдова выходила в отставку [1].

Государству были нужны профессионально подготовленные сердобольные вдовы, полезные своим усердием и верные клятве, даваемой ими пред Божиим престолом.

Присутствие же при посвящении сердобольных вдов представителей царствующей фамилии: вдовствующей императрицы Марии Федоровны, императора Александра I и императрицы Елизаветы Алексеевны свидетельствовало о важности возлагаемых на них в то время обязанностей.

Именно поэтому, для того чтобы засвидетельствовать принятие присяги сердобольными вдовами как совершившееся дело государственной важности об этом было опубликовано в петербургских газетах.

Таким образом, можно сделать заключение, что уже в начале XIX века был создан «Институт сердобольных вдов», который объединил отечественные духовно-нравственные традиции попечения о страждущих и профессиональное служение, соответствующее медицинским знаниям того времени. Он возник, следуя жизненной необходимости, как самостоятельная структура, ставшей неотъемлемой составляющей российского государственного здравоохранения.

1815 год стал тем годом, когда был завершен первый подготовительный этап в создании российского «Института сердобольных вдов», явившийся результатом сформированной продуманной политики первых лиц государства, в виде организационных мероприятий в деле «Ухода за больными», имевших важное государственное значение.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменский С.К. Санкт-Петербургский Вдовый дом с филантропическими отделениями 1803-1903. – СПб., 1903. – 125 с.
2. Историческая записка о Московской Мариинской больнице для бедных – М., 1881. – 264 с.
3. Исторический обзор Императорской Павловской в Москве больницы: 1763-1863. – М., 1863.
4. Монографии учреждений Ведомства имп. Марии: Приложения к изданию «Пятидесятилетие IV отделения Собственной его Имп. Величества Канцелярии 1828-1878. – СПб., 1880. – Ч. 2. «Мариинские больницы для бедных».
5. Попов Г. Мариинская больница для бедных в Петербурге 1803-1903. Исторический очерк. – СПб., 1905.
6. Российский Государственный Исторический Архив (РГИА) ф. 153 к. 7 ед. хр.1 с 72об. (18 октября 1809).
7. Российский Государственный Исторический Архив (РГИА) ф.759, оп1, № 329, л.40 (21 сентября 1808).

Информация об авторе:

Блохина Наталья Николаевна – к.м.н., e-mail: chervyakow@mail.ru

Information About the Author:

Blokhina Natalia N. – MD, PhD, e-mail: chervyakow@mail.ru

REFERENCES

1. Znamenskii S.K. Saint-Petersburg Widow's home with philanthropic offices 1803-1903. – St. Petersburg, 1903. – 125 p. (in Russian)
2. Historical note on the Moscow Mariinsky hospital for the poor. – Moscow, 1881. – 264 p. (in Russian)
3. Historical overview Imperial Pavlovsk in Moscow hospital: 1763-1863. – Moscow, 1863. (in Russian)
4. Monographs of institutions and agencies II. Mary: the appendices to the publication “the fiftieth anniversary IV division of his Imp. Majesty's Chancellery 1828-1878. – St. Petersburg, 1880. – Pt. 2.” The Mariinsky hospital for the poor.” (in Russian)
5. Popov G. The Mariinsky hospital for the poor in St. Petersburg 1803-1903 Historical sketch. – St. Petersburg, 1905. (in Russian)
6. The Russian State Historical Archive (RGIA) f. 153 K. 7 items.1 Ob. (18 October 1809). (in Russian)
7. The Russian State Historical Archive (RGIA) f.759, op, No. 329, l. 40 (September 21, 1808). (in Russian)

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОНОВА Е.В., АНОШЕНКОВА О.Н., БОГОДЕРОВА Л.А., БЕЛОЗЕРЦЕВА Л.В., БОЛЬШАКОВА Т.Ю., БОНДАРЕВА И.Н., КАЛЯГИН А.Н., КАРАТЕЕВ Д.Е., МАТВЕЕВА И.В., ОРЛОВ Д.Н., СИЗИКОВ А.Э., ТУПАЕВА Т.В., ШКИЛЬ Л.М. – 2015
УДК: 615.9

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ РЕВМАТОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА ПО ТЕМЕ: «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТОФАЦИТИНИБ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА» (6 ИЮНЯ 2015 Г., НОВОСИБИРСК)

Елена Владимировна Зонova¹, Ольга Николаевна Аношенкова², Лариса Александровна Богодерева³, Людмила Владимировна Белозерцева⁴, Татьяна Юрьевна Большакова⁵, Ирина Николаевна Бондарева⁶, Алексей Николаевич Калягин⁷, Дмитрий Евгеньевич Каратеев⁸, Ирина Владимировна Матвеева⁹, Дмитрий Николаевич Орлов¹⁰, Алексей Эдуардович Сизиков¹¹, Татьяна Васильевна Тупаева¹², Людмила Михайловна Шкиль¹³

(¹Новосибирский государственный медицинский университет; ²Медицинский центр «Максимум Здоровья», Томск; ³Новосибирская областная клиническая больница; ⁴Краевая клиническая больница, Чита; ⁵Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; ⁶Кемеровская областная клиническая больница; ⁷Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ⁸Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; ⁹Красноярская краевая больница №1; ¹⁰Поликлиника №1 г. Новосибирск; ¹¹Институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск; ¹²МСЧ №51, Железногорск Красноярского края; ¹³Городская клиническая больница №20, Красноярск)

Резюме. В июне 2015 года в Сибирском федеральном округе (СФО) стал функционировать институт главных ревматологов. Состоялось первое заседание с участием ведущих специалистов России, НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, руководителей службы субъектов федерации, практических врачей. Мероприятие было посвящено вопросу совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с ревматологическими заболеваниями в СФО. Были заслушаны отчеты о работе главных специалистов в 2014 году, определен план дальнейших мероприятий с учетом особенностей организации службы в регионах. Намечены пути развития ревматологической службы округа. Собрание включало обсуждение проекта рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Особое внимание было уделено возможности применения препарата Тофацитиниб, представляющего новый класс таргетных лекарственных средств. Применение высокоэффективных препаратов и методов лечения является неотъемлемой составляющей повышения качества лечения пациентов. На заседании были заслушаны и обсуждены доклады по эффективности

и безопасности применения первого препарата из класса ингибиторов JAK-киназ. Безопасность и удобство приема при использовании Тофацитиниба во многом обусловлены формой выпуска препарата, что определяет преимущества выбора Тофацитиниба перед инфузионными и инъекционными лекарственными средствами. Определен мониторинг наблюдения за пациентом с включением лабораторного контроля. На заседании Совета экспертов особое внимание было уделено доступности высокоэффективных методов лечения для пациентов с ревматическими заболеваниями. Принятие специальных региональных программ позволит повысить доступность лечения для пациентов с агрессивными вариантами течения заболеваний. Осуществлению данной задачи должен предшествовать детальный анализ популяций пациентов с отдельными нозологиями, что позволяет ведение регистра пациентов с ревматическими заболеваниями, тесное взаимодействие с администрацией регионов. Все это нашло отражение в принятой резолюции Совета экспертов СФО, которое мы предлагаем вашему вниманию.

Ключевые слова: Сибирский федеральный округ, ревматология, главный ревматолог, ревматоидный артрит, тофацитиниб, базисные противовоспалительные средства.

RESOLUTION OF THE MEETING OF EXPERTS OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT OF RHEUMATOLOGY ON THE TOPIC: «IMPROVING THE PROVISION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT. RECOMMENDATIONS FOR USE OF THE DRUG TOFACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY, «(JUNE 6, 2015, NOVOSIBIRSK)

E.V. Zonova¹, O.N. Anoshenkova², L.A. Bogoderova³, L.V. Belozertseva⁴, T.Yu. Bolshakova⁵, I.N. Bondareva⁶, A.N. Kalyagin⁷, D.E. Karateev⁸, I.V. Matveeva⁹, D.N. Orlov¹⁰, A.E. Sizikov¹¹, T.V. Tupaeva¹², L.M. Shkil¹³

¹Novosibirsky State Medical University; ²Medical Center "Maximum Health", Tomsk; ³Novosibirsk Regional Clinical Hospital; ⁴Regional Clinical Hospital, Chita; ⁵Krasnoyarsk State Medical University; ⁶Kemerovo Regional Clinical Hospital; ⁷Irkutsk State Medical University; ⁸Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; ⁹Krasnoyarsk Regional Hospital №1; ¹⁰Polyclinic №1 Novosibirsk; ¹¹Institute of Basic and Clinical Immunology, Novosibirsk; ¹²Health Part №51, Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Territory; ¹³City Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. In June 2015 in the Siberian Federal District (SFD) the Institute of Chief Rheumatologists was organized. The first meeting was conducted with the participation of leading Russian experts, V.A. Nasonova's Research Institute of Rheumatology, heads of subjects of the federal service, practicing physicians. The event was devoted to improving patient care with rheumatologic diseases in SFO. Reports were presented on the work of the main experts in 2014, a plan for further measures was defined taking into consideration the features of the organization of life in the regions. The ways of development of rheumatology service in the district were defined. The meeting included a discussion of the project of recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis of Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". Particular attention was paid to the possibilities of the use of the drug tofacitinib, representing a new class of targeted drugs. The use of highly effective drugs and treatments is an integral part of improving the quality of patient care. At the meeting the reports on the efficacy and safety of the first drug in the class JAK-kinase inhibitors were heard and discussed. The safety and convenience of use of tofacitinib is conditioned largely due to the release form of the drug that determines the choice of advantage of tofacitinib before infusion and injection drugs. The patient monitoring with the inclusion of the laboratory control is conducted. At the Expert Council meeting, a special attention was paid to the availability of highly effective methods of treatment for patients with rheumatic diseases. Assumption of specific regional programs will improve access to treatment for patients with aggressive variants of the disease. The implementation of this task should be preceded by a detailed analysis of the population of patients with single nosology which allows keeping a register of patients with rheumatic diseases, close collaboration with the regional administration. All this is reflected in the resolution adopted by the Council of Experts of the SFO, which we bring to your attention.

Key words: Siberian Federal District, rheumatology, chief rheumatologist, rheumatoid arthritis, tofacitinib, the basic anti-inflammatory drugs.

Современная комплексная терапия ревматоидного артрита (РА) включает в себя базисные противовоспалительные препараты (БПВП), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), позволившие существенно повысить эффективность лечения РА. Однако, применение различных ГИБП, направленных на избирательное подавление цитокиновых путей (ФНО альфа, ИЛ-6 и других) требует внутривенного и подкожного их введения, что нередко связано как местными, так и системными нежелательными инфузионными реакциями. При этом иммуносупрессивное действие часто сопровождается различными вирусными или бактериальными инфекциями.

Все эти факторы послужили мощным стимулом для разработки противовоспалительных препаратов нового поколения. Эти препараты представляют собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества, получившие название малых молекул (small molecules) и предназначенные для перорального приема. Среди них особое место заняли ингибиторы внутриклеточной сигнализации, подавляющие тирозин-киназы: JAK (Janus kinase) и Syk (spleen tyrosine kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), а также синтез противовоспалительных цитокинов.

Первым представителем этого класса лекарственных средств, является ингибитор Янус-киназы, тофацитиниб, зарегистрированный в России под торговым наименованием «Яквинус®» фармацевтической компанией Пфайзер в марте 2013 года. Данный препарат был рекомендован к включению

в комплексную терапию РА [1,2,3].

Определение места первого препарата нового класса таргетных синтетических базисных противовоспалительных средств – тофацитиниба в терапии ревматоидного артрита стало целью проведения совещания экспертов Сибирского Федерального Округа в г. Новосибирск 6 июня 2015 г. Совещание проходило под председательством заместителя директора на науке НИИР, профессора Д.Е. Каратеева и главного ревматолога СФО, профессора Е.В. Зоной. В совещании приняли участие 13 ведущих специалистов в области ревматологии из различных субъектов СФО. Были рассмотрены механизмы действия, а также оценены: эффективность и безопасность его применения в международных клинических исследованиях серии ORAL (Standard, Sync, Start, Solo, Step, Scan) и его наиболее частые нежелательные эффекты. Кроме того, были затронуты медико-социальные проблемы обеспечения больных с ревматоидным артритом современными препаратами. Отмечено, что важным моментом является преемственность терапии пациентов на амбулаторном этапе, предоставление возможности льготного лекарственного обеспечения пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями еще до констатации инвалидности, сохранение возможности льготного лекарственного обеспечения пациентов и после потери инвалидности по причине медикаментозной ремиссии.

С докладами выступили заместитель директора НИИР, профессор Д.Е. Каратеев, главный ревматолог СФО, профессор Е.В. Зонина, проректор ИГМУ, профессор А.Н. Калягин,

руководитель отделения ревматологии клиники НИИ ФКИ СО РАМН, к.м.н. А.Э. Сизиков, врач-ревматолог, к.м.н. Д.Н. Орлов, главный ревматолог Красноярского края, доцент КрасГМУ Т.Ю. Большакова.

На основании изученных материалов и последовавшей дискуссии Совет экспертов принял решение:

– Назначение тофацитиниба, согласно проекту Рекомендаций АРР по лечению РА (2014 г.) и рекомендациям EULAR (2013 г.), рекомендовано при РА умеренной или высокой активности независимо от длительности заболевания после неадекватного ответа на ГИБП, включая ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) [1,2]. При наличии клинического обоснования, возможно назначение тофацитиниба после недостаточного ответа на метотрексат (МТ). Преимущественным методом назначения тофацитиниба является назначение его в комбинации с МТ, хотя возможно проведение монотерапии тофацитинибом при невозможности назначения комбинированной терапии.

– Препарат тофацитиниб назначается перорально в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки, а в случае недостаточной эффективности проводимой терапии доза может быть увеличена до 10 мг 2 раза в сутки. Вопрос о коррекции дозы должен подниматься не ранее, чем через 6 нед. от начала приема препарата [4].

– Целесообразность продолжения терапии тофацитинибом должна быть оценена не ранее, чем через 12 нед. от начала лечения, несмотря на быстрое начало действия и раннее наступление терапевтического эффекта по данным клинических исследований 3 фазы и собственному опыту применения [4].

– Вероятность развития серьезных инфекционных заболеваний при приеме тофацитиниба не отличается от показателей, характерных для биологических препаратов. Важным является, что частота серьезных инфекций не нарастала с течением времени [5].

– Риск развития туберкулеза на фоне терапии тофацитинибом сопоставим с риском при лечении ингибиторами ФНОα. Поэтому профилактика обострения латентной туберкулезной инфекции основана на тех же рекомендациях, что и при лечении ингибиторами ФНОα. Частота туберкулеза на тофацитинибе не нарастала с течением времени [11]. Частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза) составила 0,3 на 100 пациенто-лет. Структура оппортунистических инфекций в целом не отличалась от таковой при ГИБП [5].

– Частота Herpes Zoster (HZ) на фоне терапии тофацитинибом выше по сравнению с ГИБП и плацебо [6]. Частота тяжелых форм Herpes Zoster на тофацитинибе не отличалась от группы сравнения (И-ФНО, БПВП) [7].

– Частота СС событий была низкой и идентичной таковой при применении других биологических препаратов, без накопления риска со временем. Частота сердечно-сосудистых катастроф при применении тофацитиниба в КИ 3 фазы была сопоставима с частотой в группе плацебо. Терапия тофацитинибом может приводить к дозозависимому обратимому увеличению концентрации общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП, но без нарастания индекса атерогенности, которое было максимальным к 6 неделе и затем стабилизировалось (FDA). У пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском необходим контроль липидов сыворотки в начале и процессе терапии тофацитинибом (1 раз в 3-6 мес.). Добавление аторвастатина в дозе 10 мг в сутки к тофацитинибу в дозе 10 мг, 2 раза в сутки приводило к статистически значимому снижению повышенной концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов и аполипопротеина В до значений ниже, чем регистрировавшиеся на неделе 0-1 и может быть рекомендовано для коррекции дислипидемии [8,9].

– На фоне терапии Яквинусом (тофацитиниб) существует дозозависимый риск развития анемии и нейтропении, что требует проведения клинического анализа крови 1 раз в 3 месяца [10].

– Риск развития злокачественных новообразований у пациентов с РА, получающих Тофацитиниб, сопоставим с применением традиционных БПВП и ГИБП. Частота злокачественных новообразований не отличается по дозам Тофацитиниба [11]. Для дальнейшей оценки потенциального риска развития злокачественных опухолей при применении

Тофацитиниба для лечения РА необходимо более длительное наблюдение в реальной клинической практике.

– Необходимо проведение российского многоцентрового клинического исследования для изучения эффективности и безопасности тофацитиниба у российских пациентов с ревматоидным артритом.

– Необходимо включение российских пациентов, принимающих тофацитиниб, в Российский регистр по ревматоидному артриту.

Таким образом, эксперты пришли к единому мнению, что приведенные данные клинических исследований и клинические наблюдения по оценке эффективности и переносимости первого ингибитора Янус-киназ тофацитиниба у пациентов РА позволяют сделать заключение о том, что болезнь-модифицирующая терапия с включением тофацитиниба позволяет существенно снизить активность РА. Выраженный и быстрый терапевтический эффект как на монотерапии тофацитинибом, так и при его комбинации с метотрексатом у пациентов РА, дают основание рассматривать этот синтетический препарат как альтернативный метод терапии РА, сопоставимый с лечением ГИБП.

Окончательные выводы можно будет сделать после получения российского опыта и накопления данных об эффективности и безопасности препарата у различных категорий российских пациентов с РА.

Обсудив ситуацию в сфере оказания медицинской помощи пациентам с ревматоидным артритом, участники Экспертного совета рекомендуют:

Ревматологам Сибирского федерального округа РФ:

1. Применять тофацитиниб для лечения больных с умеренной или высокой активностью ревматоидного артрита, независимо от длительности заболевания у пациентов с неадекватным ответом на ГИБП, включая и-ФНО, а также при наличии клинического обоснования, с неадекватным ответом на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат (МТ).

2. Активно включиться в работу всероссийского регистра больных ревматоидным артритом с целью проведения анализа текущей лечебной практики, в том числе возможностей внедрения новых методов терапии.

Руководителям органов исполнительной власти СФО в сфере здравоохранения:

1. Рассмотреть возможность создания региональных подпрограмм по нозологиям ревматических заболеваний в рамках программы «Развитие здравоохранения до 2020 года».

2. Рассмотреть возможность обеспечения пациентов с ревматоидным артритом необходимыми лекарственными препаратами, зарегистрированными на территории РФ и включенными в клинические рекомендации, как инвалидов, так и трудоспособных в рамках регионального льготного обеспечения и закрепить это законодательно на региональном уровне. Рекомендовать пересмотр тарифных соглашений по ревматическим заболеваниям с учетом актуальных клинических рекомендаций.

3. Рассмотреть вопрос о включении в стационарный и амбулаторный перечень территориальной программы государственных гарантий препарат тофацитиниб для лечения пациентов с ревматоидным артритом.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

Рекомендовать включить в обсуждение на очередном заседании Совета экспертов ГС Федеральных округов следующие темы:

1. Включение ревматических болезней в перечень социально-значимых заболеваний.

2. Внесение изменений в Постановление Правительства № 890: обеспечение пациентов с ревматическими заболеваниями всеми необходимыми лекарственными препаратами.

3. С учетом российского опыта применения, в том числе результатов суб-анализа международных клинических исследований, рассмотреть возможность включения препарата тофацитиниб в «Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций» (Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 №2782-р, Приложение 2, «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения» (Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 №2782-

р, Приложение 1), стандарты оказания медицинской помощи при ревматоидном артрите.

4. Обсуждение определения места препарата тофацитиниб в российских клинических рекомендациях по ревматоидному артриту, в частности, возможности назначения тофацитиниба после неэффективности БПВП, включая МТ, при наличии клинического обоснования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 08.09.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaujoux-Viala C., Nam J., Ramiro S., et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P.510-515.

2. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. №3. – P.492-509.

3. Первое совещание экспертов по выработке рекомендаций по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб) в терапии ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2013. – №3. – С.79.

4. Волленгаунт Д. и др. Ежегодная Конференция АКР, Сан-Диего, Калифорния 2013.

5. Geier J., et al. Presentation #1697 ACR 2012.

6. Winthrop, et al. Abstract #2490 ACR 2012., FDA Advisory Committee Meeting Briefing book [Accessed November 2012].

7. Strangfeld A., Listing J., Herzer P., et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF-α Agents // JAMA. – 2009. – Vol. 301. №7. – P.737-744.

8. McInnes I.B., et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P.124-131.

9. McInnes 2013/Page 5/col 2/para 3/lines 3-11 & para4/line1-3.

10. Vollenhoven, et al. Poster #THU0252 EULAR 2013.

11. FDA Advisory Committee Meeting Presentation [Accessed December 2012].

Информация об авторах:

Аношенкова Ольга Николаевна – к.м.н., врач-ревматолог Городская поликлиника №6, главный внештатный ревматолог г. Томска; Богодерова Лариса Александровна – к.м.н., заведующая отделением ревматологии областной клинической больницы, главный внештатный ревматолог Новосибирской области; Белозерцева Людмила Владимировна – зав. отделением ревматологии краевой клинической больницы, главный внештатный ревматолог Забайкальского края; Большакова Татьяна Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры доцент кафедры внутренних болезней КрасГМУ, главный внештатный ревматолог Красноярского края; Бондарева Ирина Николаевна – к.м.н., заведующая областным ревматологическим центром, главный внештатный ревматолог Кемеровской области; Зонова Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей НГМУ, главный внештатный ревматолог СФО; Калягин Алексей Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, проректор по лечебной работе и постдипломному образованию Иркутского ГМУ; Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; Матвеева Ирина Владимировна – заведующий отделением нефрологии Красноярской краевой больницы №1; Орлов Дмитрий Николаевич – врач-ревматолог поликлиники №1 г. Новосибирска; Сизиков Алексей Эдуардович – к.м.н., заведующий отделением ревматологии института иммунологии СО РАМН; Тупаева Татьяна Васильевна – врач ревматолог МСЧ №51 г. Железнодорожск Красноярского края; Шкиль Людмила Михайловна – заведующая отделением ревматологии ГБ №20 г. Красноярска.

Information About the Authors:

Anoshenkova Olga N. – MD, PhD, rheumatologist City polyclinic №6, chief freelance rheumatologist Tomsk; Bogoderova Larisa A. – MD, PhD, Head of the Division of Rheumatology Regional Clinical Hospital, the chief freelance rheumatologist Novosibirsk region; Belozertseva Lyudmila – Head of the Department of Rheumatology Regional Clinical Hospital, the chief freelance rheumatologist Trans-Baikal Territory; Bolshakova Tatiana – MD, PhD, Associate Professor Associate Professor, Department of Internal Medicine KSMU, chief freelance rheumatologist Krasnoyarsk Territory; Bondarev Irina – MD, PhD, head of the regional center for rheumatology, chief freelance rheumatologist Kemerovo Region; Zonova Elena V. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of therapy, hematology and transfusion faculty training and retraining of doctors NSMU, chief freelance rheumatologist SFD; Kalyagin Alexey N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, Vice-Rector for clinical work and postgraduate education of Irkutsk State Medical University; Karateev Dmitry E. – PhD, MD, DSc (Medicine), professor, deputy Director for 8Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; Matveeva Irina – Head of the Department of Nephrology of the Krasnoyarsk Regional Hospital №1; Orlov Dmitri – rheumatologist clinic №1 Novosibirsk; Sizikov Alexey E. – MD, PhD, Head of the Department of Rheumatology of the Institute of Immunology SB RAMS; Tupaeva Tatyana – physician rheumatologist NFM №51 Zheleznogorsk, Krasnoyarsk Territory; Shkil Lyudmila – Head of the Division of Rheumatology Clinical Hospital №20 city of Krasnoyarsk.

© ЗОБНИН Ю.В., ДАНИЕЛЬ В. – 2015

УДК: 373.679:34

52Й КОНГРЕСС СООБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (ФРАНЦИЯ) – 52^{ÈME} CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE CLINIQUE (FRANCE)

Юрий Васильевич Зобнин¹, Венсан Дanelь²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов; ²Госпитальный Университетский Центр, ген. дир. – Ж. Юбер (J. Hubert), Служба Неотложной Медицинской Помощи Региона 38, рук. – проф. В. Дanelь, Иркутск, Гренобль, Россия, Франция)

Резюме. Информационное сообщение об итогах проходившего 10-11 декабря 2014 г. в Лионе (Франция) 52^{го} Конгресса Сообщества Клинической Токсикологии, обсуждавшего проблемы контроля и санитарной безопасности токсических веществ, а также применения антидотов и специфической терапии отравлений.

Ключевые слова: Сообщество Клинической Токсикологии, 52^{-й} Конгресс, токсические вещества, контроль, санитарная безопасность, отравления, антидоты.

52ND CONGRESS OF THE CLINICAL TOXICOLOGY SOCIETY (FRANCE)

Yu. V. Zobnin¹, V. Danel²

(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Hospital University Center, Grenoble, France)

Summary. An information message about results of the 52nd Congress of the Clinical Toxicology Society, passing on December 10-11, 2014 in Lyon (France), discussing problems of control and sanitary safety of toxic substances, and also applications of antidotes and specific therapy of intoxications.

Key words: Community of the Clinical Toxicology, 52nd Congress, toxic substances, control, sanitary safety, intoxications, antidotes.

10-11 декабря 2014 г. на Факультете Медицины и Фармации Университета Клода Бернара Лион-1 состоялся 52^{-й} Конгресс Сообщества Клинической Токсикологии (СКТ). В Конгрессе приняли участие 135 специалистов в области клинической токсикологии из различных научных и лечебных учреждений Франции, а также Алжира, Бельгии, Германии и России. Основными обсуждаемыми научными темами Конгресса были проблемы контроля и санитарной безопасности токсических веществ, а также применения антидотов и специфической терапии отравлений.

Участников Конгресса приветствовал Президент СКТ P. Nisse (Лилль).

Ph. Bretin, представитель Министерства здравоохранения (Париж), в докладе «Мониторинг и безопасность токсических веществ – Национальная организация» рассмотрел вопросы мониторинга как системы действий, предназначенных для учета возникновения необычных или аномальных событий, которые могут представлять риск для здоровья человека, а также обеспечения безопасности – государственных решений, программ и мероприятий по защите населения от опасностей и рисков, связанных с многообразными токсическими веществами природного и синтетического происхождения, их острыми и хроническими воздействиями, обратив внимание на необходимость изучения эффектов малых доз, «окон экспозиции», синергетических эффектов, воздействия наночастиц. Кроме того, проанализировал принятую законодательную базу, а также результаты деятельности специальных государственных учреждений, созданных в период с 1992 г. по настоящее время.

В докладах G. Lasfargues (Мэзон-Альфор), P. Maison (Сен-Дени), B. Morel (Лион) и J.-M. Saponi (Лион) была охарактеризована деятельность санитарных агентств: ANSES (Национального агентства санитарной безопасности продовольствия, внешней среды и труда), ANSM (Национального агентства по безопасности медикаментов и медицинских изделий), ARS Rhône-Alpes (Регионального агентства общественного здоровья Рон-Альп) и токсикологического центра Лиона по контролю внешней среды, профилактике и лечению острых отравлений. С июля 2010 г. ANSES координирует деятельность Национальной сети контроля и предупреждения профессиональной патологии, которая объединяет 32 консультативных центра профессиональной патологии и 9 служб services медицины труда. ANSM в 2013 г. в процессе контроля над применением медикаментов проанализировало 46843 случаев нежелательных реакций на медикаменты (31089 тяжелых), в том числе по 28180 обращениям фармацевтических учреждений и 1794 – пациентов. Выявлено 2248 ошибок в назначениях, 453 случаев истощения запасов, 1595 дефектов качества медикаментов. Например, ARS Rhône-Alpes расследовало отравление с выраженным холинолитическим синдромом 19 человек из 12 семей региона Прованс-Альпы-Лазурный Берег и 14 человек из 9 семей в регионе Рон-

Альп в возрасте от 2 до 65 лет, в сентябре-декабре 2012 г. в результате употребления черного хлеба, приготовленного из гречишной муки, загрязненной дурманом обыкновенным (*Datura stramonium*, L.). Токсикологические центры страны ежегодно анализируют случаи отравления теми или иными токсическими веществами, представляя доклады, в которых описывается эпидемиология, клиническая картина, методы лечения и пути профилактики отравлений (в 2014 г. – фитофармацевтическими продуктами на основе пестицида хлормеквата; паракватом; пестицидом имидаклопридом, школьными принадлежностями, Жавелевой водой в домашних условиях, пиретроидом второго поколения дельтаметрином, водорастворимыми пакетиками для чаев).

В сообщении F.J. Vaud и соавт. (Париж) «Вспомогательное периферическое кровообращение (ВПК) в лечении отравления кардиотропными средствами: 10 лет применения в реанимации» проанализирован опыт использования ВПК у 326 пациентов с отравлениями кардиотропными препаратами, осложненными ОССН и остановкой кровообращения и дыхания. Эффективность применения ВПК при отравлении: хлорофином – 10% (2/19), пропранололом – 55% (5/9), ацетобутололом – 55% (5/9), верапамилом – 14% (1/7), флеканидом – 28% (2/7), венлафоксином – 0% (0/5), колхицином – 0% (0/4), мепробаматом – 0% (0/3), циаемемазином – 0% (0/3), кокаином – 0% (0/3), кломипрамином – 0% (0/3), цибензолином – 66% (2/3).

Оценке эффективности использования болюсного введения в дозе 1,5 мл/кг/мин. 20% раствора, продолжая до 0,25 мл/кг/мин. растворов интралипидов при отравлении кардиотоксическими препаратами, местными анестетиками посвящен доклад V. Mégarbane (Париж). У пациента с отравлением верапамилом применение интралипидов сопровождалось повышением артериального давления и снижением концентрации верапамила в крови. В сообщении E. Adamczyk и соавт. (Марсиль-Этуаль) липидные эмульсии названы поливалентными антидотами.

В докладе V. Mégarbane (Париж) показано, что эугликемическое использование инсулина при отравлении ингибиторами кальция в дозе от 1 ИЕ/кг/ч, продолжаясь до 0,5-0,2 ИЕ/кг/ч под контролем гликемии, позволяет улучшить результаты, по сравнению с использованием глюкагона или солей кальция, в несколько раз ускоряя стабилизацию гемодинамики и уменьшая потребность в катехоламинах. Принятый протокол предусматривает при отравлении блокаторами кальциевых каналов с брадикардией и артериальной гипотонией применение глюкагона и солей кальция. При наличии этих осложнений рекомендовано эугликемическое введение инсулина.

D. Costanfres-Zapatero и соавт. (Брюссель, Бельгия) представили случай отравления антидепрессантом венлафоксином (4,20 г), осложненный длительной кардиомиопатией (восстановление сократительной функции

сердца отмечено только на 15-е сутки). Обычно подобные осложнения отмечаются при замедлении печеночного метаболизма препарата под влиянием CYP2D6. Фармакокинетика препарата линейная до насыщающих доз. В данном случае анализ генотипа CYP2D6 не выявил аномалий, а задержка достижения пика метаболизма материнской молекулы объяснена с феноменом насыщения метаболизма О-десметилвенлафаксина – метаболита препарата.

Случай тяжелого рабдомиолиза в процессе лечения в течение года симвастатином (20 мг/сут.), амлодипином (10 мг/сут.), ципрофлоксацином (в течение 4 сут.) у пациента, находящегося на программном перитонеальном диализе, вследствие люпус-нефрита, приведен в докладе *N. De Schryver и соавт.* (Брюссель). У пациента не выявлен генетический полиморфизм для CYP3A4 и CYP3A5 (метаболизируют симвастатин), ABCB1. У пациента выявлен генотип SLCO1B1*1/*1, что означает нормальную активность протеина OATP1B1. Вероятно, назначение ципрофлоксацина привело к ингибированию CYP3A4 и повышению сывороточной концентрации симвастатина, обусловившего развития сравнительно редкого для лечения статинами осложнения.

Случай развития тяжелой гипогликемии у ребенка 8 лет (20 кг) на фоне лечения β-блокатором надололом (20 мг 1-0-1), по поводу удлинённого интервала QT, представлен в сообщении *M. Evrad и соавт.* (Нанси).

Групповое отравление «Spice cake – печенье с каннабисом» у пяти пациентов от 21 до 24 лет описано в сообщении *J.L. Fortin и соавт.* (Бельфор, Страсбург). У 3 из 5 пациентов в моче обнаружены каннабиноиды. В образцах печенья обнаружены: дельта-9-тетрагидроканнабинол – 0,10%; каннабинол – 0,006%; каннабидиол – не обнаружен.

Развитие атипичного осложнения острого отравления героином в виде не травматической и не воспалительной невропатии представлено в сообщении *N. Ihadadène и соавт.* (Страсбург). Электромиография выявила аксональную сенсомоторную невропатию нижних конечностей по типу полирадикулоневрита. В остатках употребленного наркотика подтверждено наличие опиатов: героина (1,25%), 6-моноацетилморфина (2,85%), морфина (0,03%).

Описание нарушений зрения, ассоциированных с ингаляцией попперсов (poppers), сделано в сообщении *A. Villa и M. Paques* (Париж). Применение оптической когерентной томографии высокого разрешения позволило выявить изменения, связанные с этой новой патологией. Во всех известных случаях симптомы были билатеральными. Через часы или дни после ингаляции попперсов выявлялось: снижение остроты зрения, световые вспышки, пятна или ореол, скинтилирующие скотомы, описываемые пациентами как «центральные вспышки света», изменения цветовосприятия насыщенных цветов (источники красного цвета воспринимались как желтые с ореолом). Исследование глазного дна нередко выявляет множественные пятна или точки на уровне ямки глазного нерва, микрокровоизлияния.

Роли среднего медицинского персонала в Центрах лечения острых отравлений посвящено сообщение

C. Nloga и соавт. (Париж, Анжер). Речь идет об использовании сестринских бригад в информационно-консультативных центрах острых отравлений. Привлечение среднего медицинского персонала для ответов на телефонные звонки в Центры острых отравлений Парижа и Анжера. Эти сотрудники быстро составили независимые команды, участвующие в получении информации, оценке риска, советах по оказанию первой помощи, в сотрудничестве с врачом токсикологом и под его руководством.

Традиционная премия Paul Mahieu вручена *Romain Torrents* (Марсель) за работу: «Интоксикация при контакте с гусеницей вида *Megalopyge* во Французской Гвиане с нетипичной клинической картиной, по поводу трех наблюдений». Авторы наблюдали трех пациентов, имевших случайный контакт с гусеницей рода *Megalopyge*, вероятно, вида *M. Albicollis*. Пациенты жаловались на сильную боль, потребовавшую применения местных анестетиков. При этом кожа не была внешне изменена. Через несколько часов боль прошла без каких-либо остаточных эффектов. Известные в настоящее время случаи контакта с гусеницами данного рода, наблюдавшиеся в США, сопровождались болезненными эритематозными поражениями и системными проявлениями (головная боль, тахикардия и др.).

Премия *Chantal Bismuth*, присуждаемая за лучшее постерное сообщение авторам, моложе 40 лет, вручена *G. Evrard* (Бордо) за работу «Интоксикация при срабатывании подушки безопасности: ретроспективное исследование по данным французских центров острых отравлений с января 2010 по июнь 2013 гг.». В одной машине из 1000 раз в год срабатывает подушка безопасности, которая разворачивается в течение миллисекунд. Существуют риски, связанные с этим устройством. Помимо травматического риска, существует токсический, менее известный, обусловленный воздействием газа взрывообразно надувающей подушку. Было выявлено 22 случая, из них 18 с быстро исчезающими симптомами раздражения дыхательных путей, в 9 случаях достигавших средней степени тяжести. Токсичность, по-видимому, связана с химической природой газа. Этот вопрос еще недостаточно изучен.

Конгресс завершился Генеральной Ассамблеей СКТ, заслушавшей отчеты президента и казначея сообщества. 53-й Конгресс Сообщества Клинической токсикологии состоится в Аркашоне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 21.09.2015 г.

Информация об авторах:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры внутренних болезней с курсом профессиональной патологии и военно-полевой терапии, к.м.н., доцент. 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru;
Венсан Данель – руководитель Службы неотложной медицинской помощи Региона 38, профессор. SAMU 38 38043 Grenoble cedex 9, France, e-mail: VDanel@chu-grenoble.fr

Information About the Authors:

Zobnin Yuri V. – Associate Professor, Department of Internal Medicine with a course of Professional Pathology and Military-field Therapy, Ph.D., associate professor. 664003, Irkutsk, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St. 1, ISMU. Tel. 8 (3952) 32-83-82, e-mail: zobnine@mail.ru; Vincent Danel – Professor Responsable du Service SAMU 38 SAMU 38 38043 Grenoble cedex 9, France, e-mail: VDanel@chu-grenoble.fr

ЮБИЛЕИ

УДК: 616(092)

ЛЕВ АКИМОВИЧ УСОВ
(К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)LEV AKIMOVICH USOV
(THE 85TH ANNIVERSARY)

В ноябре наш университет чествует юбиляра: Льва Акимовича Усова, почетного профессора ИГМУ, члена-корреспондента СО АН ВШ. Лев Акимович родился 21 ноября 1930 г. в Барнауле в семье сельских интеллигентов. С отличием окончил среднюю школу в 1948 году и был принят на лечебный факультет Томского медицинского института, где слушал лекции знаменитых академиков Н.В. Вершинина, Д.Д. Яблокова, И.В. Торопцева, профессоров В.И. Суздальского, Е.Ф. Ларина, В.Т. Сереброва. Получив диплом с отличием, с 1954 г. был принят в аспирантуру на кафедру фармакологии Томского медицинского института, которой заведовала ученица старейшины отечественной фармакологии Н.В. Вершинина – проф. Е.М. Думенова. Успешно защитил кандидатскую диссертацию в 1957 г. на тему: «Материалы к механизму гипотензивного действия шлемника байкальского». В 1962 г. получает звание доцента. В 1971 г. Лев Акимович выполнил и защитил докторскую диссертацию «Влияние некоторых сосудорасширяющих средств на кровообращение и метаболизм мозга», (оппоненты – профессора Н.В. Шубин, Е.Д. Гольдберг, Е.Ф. Ларин, научные консультанты – профессора А.С. Саратиков, Г.И. Мчедlishвили).

В 1972 г. Л.А.Усов избирается по конкурсу заведующим кафедрой фармакологии Иркутского медицинского института, где продолжает изучение фармакологии мозгового кровообращения. Перу Л.А. Усова принадлежит около двухсот научных публикаций, в том числе соавторство в коллективной монографии «Нерпа». Он является обладателем четырёх авторских свидетельств, восьми патентов на изобретения и восьми свидетельств о рационализаторских предложениях. Под руководством Л.А. Усова подготовлено десять кандидатов медицинских наук и два доктора медицины в основном по фармакокоррекции мозгового кровообращения и цере-

бропротекторному эффекту лекарств. В течение 1981-1988 гг. Л.А. Усов являлся деканом фармацевтического факультета, а с 1992 по 1996 гг. – проректором по НИР ИГМУ. За время работы в ИГМУ Л.А. Усов был награжден знаками «Отличник высшей школы», «Отличник здравоохранения», «Изобретатель СССР», удостоен звания «Заслуженный деятель науки Бурятии», при этом Лев Акимович является членом редколлегий «Сибирского медицинского журнала» и журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология». За более чем полувековой стаж преподавательской деятельности Льва Акимовича 30 000 студентов имели счастливую возможность общаться с ним. Они любят его лекции, их качество, оригинальность, художественность, иллюстрации, насыщенные личными научными наблюдениями. Проблеме профессиональной ориентации и работе студентов над собой посвящена книга «Я – врач?». В течение многих лет Усов Л. А. интенсивно сотрудничает с газетой «Медик», публикуя проблемные статьи по вопросам преподавания, адаптации студентов в медицинском вузе и прекрасные стихи.

Усов Л.А. с детских лет увлекался рисованием и в годы студенчества продолжал заниматься в изостудии при «Доме художников» в Томске у заслуженного художника Б.Л. Кутукова. Позднее самостоятельно освоил масляную живопись и акварель. Является автором более двухсот картин (пейзажи, натюрморты, жанровые вещи), причем значительная их часть посвящена жемчужине нашего края – Байкалу. Большая часть работ Л.А. Усова подарена друзьям и коллегам. Его перу принадлежат 12 сборников стихов, поэм, среди которых: «Зеркало», «Мой Адмирал» (Золото России), «12 великих», «Ожерелье», «Аким», «Искры», «Иустинья», «Последняя капля», и серия рассказов, опубликованных в литературном альманахе «Сибирь», куда вошли сотни стихотворений и несколько поэм. Лев Акимович – автор гимна фармацевтического факультета ИГМУ, руководит литературной группой студентов ИГМУ, организует и активно участвует в литературных вечерах при библиотеке нашего университета. По инициативе Льва Акимовича ежегодно на кафедре фармакологии проходят дни памяти Александра Сергеевича Пушкина с возложением цветов у бюста поэта. Увлечения Л.А. Усова – пешие, лыжные, водные и автомобильные путешествия, рыбная ловля на Ангаре и Байкале, охота с легавой собакой и ремёсла (столярное, слесарное, сапожное, кладка печей и каминов), работа земледельца. Лев Акимович много занимается фотографией, снимает кино- и видеофильмы. Это удивительно разносторонний, талантливый, увлеченный, творческий человек. Его интересы многогранны: живопись, поэзия, литература, история, путешествия, рыбалка, краеведение. Человек высокой культуры и поистине энциклопедических знаний. Его всегда отличает доброта, глубокая порядочность и чуткое отношение к людям.

Редколлегия «Сибирского медицинского журнала», ректорат, сотрудники и студенты и особенно коллектив кафедры фармакологии сердечно поздравляют Льва Акимовича Усова с юбилеем, желают ему крепкого сибирского здоровья, долгих лет активной творческой жизни и успехов во всем!

*Зав. кафедрой фармакологии,
доцент Л.Н. Минакина,
ст.преподаватель О.П. Клёи,
ст. преподаватель Л.Б. Куклина,
ассистент А.Д. Одиное.*

**ЕФРЕМУШКИН GERMAN GEORGIEVICH
(К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

**EFREMUSHKIN GERMAN GEORGIEVICH
(THE 85TH ANNIVERSARY)**



14 октября 2015 г. исполняется 85 лет со дня рождения и 55 лет научной деятельности профессора кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Германа Георгиевича Ефремушкина.

Герман Георгиевич родился с. Безлюдовка Харьковской области. В 1948 г. он поступил в Алма-Атинский медицинский институт, где сразу проявил интерес к научной работе. Занимался в научных кружках на кафедрах нормальной анатомии и биологии. На 3-м курсе юбилей увлекся хирургией, и уже в конце учебного года самостоятельно выполнял аппендэктомию. После 4-го курса в числе шести студентов был отобран для обучения на военно-медицинский факультет Куйбышевского медицинского института. По окончании института Герман Георгиевич был направлен в группу советских войск в Германию, где в течение 6 лет выполнял работу врача общей практики: лечил солдат, офицеров, женщин и детей от самых разных заболеваний. В 1960 г. Герман Георгиевич поступил в аспирантуру в отдел курортологии института краевой патологии АН Казахской ССР (г. Алма-Ата), где работал под руководством академика Н.Д. Беклемишева. Кандидатская диссертация Г.Г. Ефремушкина была посвящена влиянию аэроионизации на функциональное состояние головного мозга и сосудистую реактивность у больных гипертонической болезнью. В последующем он работал ассистентом кафедры терапии Алма-Атинского института усовершенствования врачей, ассистентом кафедры факультетской терапии Красноярского медицинского института, врачом-ординатором терапевтического отделения Барнаульской городской больницы.

С 1970 г. Герман Георгиевич трудится в Алтайском государственном медицинском институте (университете). Начиная работу ассистентом кафедры факультетской терапии, затем доцентом и заведующим кафедрой госпитальной терапии. Работая на базе инфарктного отделения, Герман Георгиевич изучал роль иммунологической реактивности в патогенезе и клинике острого инфаркта миокарда. Результатом проведенного исследования стала защита докторской диссертации на тему «Клинико-иммунологическая характеристика больных инфарктом миокарда» (1988 г.). В 1989 г. Г.Г. Ефремушкину было присвоено звание профессора. С 1989 по 2005 гг. Герман Георгиевич заведовал кафедрой внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, сыграл большую роль в формировании коллектива, традиций кафедры, в разработке методических основ особенностей преподавания внутренних болезней студентам непрофильных факультетов. В настоящее время Герман Георгиевич является профессором кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом клинической фармакологии.

Длительное время Герман Георгиевич возглавлял кардиологическую службу Алтайского края. В период его работы главным кардиологом при его непосредственном активном участии была создана программа реабилитации больных инфарктом миокарда – жителей сельской местности, открыты межрайонные кардиологические отделения и кабинеты реабилитации. Это позволило в 2 раза сократить выход на инвалидность больных инфарктом миокарда. Реабилитационная служба на Алтае формировалась в тесном сотрудничестве с ведущими кардиологами страны (профессор Д.М. Аронов, ГНИЦ профилактической медицины, г. Москва, академик РАН Р.С. Карпов, НИИ кардиологии, г. Томск) и получила их высокую оценку. Германом Георгиевичем разработана и внедрена в практику методика реабилитации больных терапевтическими заболеваниями с применением велотренировок по методике свободного выбора нагрузок. Эффективность, физиологичность и безопасность метода доказана клиническими исследованиями, проведенными под руководством Германа Георгиевича, по этой тематике защищены кандидатские и докторские диссертации.

Профессором Г.Г. Ефремушкиным создана научная школа Алтайских врачей по реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией, известная не только в Сибири, но и по всей России. Сфера деятельности профессора Г.Г. Ефремушкина охватывает стационарный, поликлинический и санаторный этапы реабилитации. Под его руководством выполнены и защищены 6 докторских и 38 кандидатских диссертаций. Трое из шести докторов медицинских наук заведуют кафедрами АГМУ. Ученики профессора Ефремушкина Г.Г. успешно работают не только в различных регионах России, но и за рубежом (Германия, Израиль, Швеция). Сейчас под его руководством ведется работа над двумя докторскими диссертациями. В настоящее время Г.Г. Ефремушкин уделяет большое внимание разработке вопросов патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Профессор изучает и анализирует состояние кардиогемодинамики, микроциркуляции и кровотока в магистральных артериях у лиц различных возрастных групп. Ученого характеризует творческий подход к полученным результатам с формированием нового взгляда на некоторые устоявшиеся каноны медицины. Результаты исследований Герман Георгиевич ежегодно докладывает на региональных, республиканских и международных конференциях и конгрессах. За период научной деятельности профессором опубликовано 104 статьи в высокорейтинговых журналах, 6 монографий. Индекс Хирша 9. Имеет 4 патента на изобретения.

За многолетнюю плодотворную работу Г.Г. Ефремушкину присвоены звания «Отличник здравоохранения» и «Заслуженный врач РФ», он награжден медалью НИИ кардиологии СО РАМН «За вклад в развитие кардиологии Сибири», является членом-корреспондентом Российской академии естествознания.

В настоящее время Герман Георгиевич продолжает активную работу в университете, передает опыт молодежи: читает лекции студентам, руководит работой с интернами и клиническими ординаторами на кафедре. Герман Георгиевич является членом Диссертационного совета АГМУ, проблемной комиссии «Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Клиническая кардиология», Ученого совета стоматологического факультета.

Очень важно отметить человеческие качества юбиляра. Герман Георгиевич – настоящий интеллигент, порядочный человек, внимательный и отзывчивый наставник. Он неизменно помогает добрыми и мудрыми советами в решении не только профессиональных, но и жизненных проблем.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», коллеги и ученики из Алтайского государственного медицинского университета и других медицинских и образовательных организаций Сибирского федерального округа сердечно желают Герману Георгиевичу долгих лет жизни, здоровья и новых творческих достижений!

Проф. И.В. Осипова

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 18000 руб.
	1/2 стр. — 14000 руб.
	1/4 стр. — 12500 руб.
цветная:	1 стр. — 30000 руб.
	1/2 стр. — 20000 руб.
	1/4 стр. — 15000 руб.

Компьютерная верстка: **Н.И. Долгих**
Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.09.2015
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**