

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

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

## ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ИСТОЧНИК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вадим Анатольевич Бывальцев<sup>1,2,3,4,5</sup>, Иван Андреевич Степанов<sup>1</sup>, Евгений Георгиевич Белых<sup>4</sup>  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев;

<sup>2</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, главный врач — к.м.н., Е.А. Семенищева;  
<sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>4</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор — д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев;  
<sup>5</sup>Институт ядерной физики СО РАН, и.о. директора — акад. РАН А.Н. Скринский)

**Резюме.** Глиомы головного мозга являются наиболее распространенной и агрессивной группой первичных опухолей среди взрослого населения. На современном этапе развития нейроонкологии огромный интерес вызывает проблема происхождения злокачественных новообразований из опухолевых стволовых клеток. В последнее время в этом направлении работают многие исследовательские группы, разработано несколько гипотез, однако, некоторые вопросы по-прежнему остаются открытыми. В настоящем обзоре представлены современные данные о происхождении, биологии, клеточном поведении опухолевых стволовых клеток, а также их роли в развитии глиом головного мозга и перспективах противоопухолевой терапии, где основной мишенью будут именно опухолевые стволовые клетки.

**Ключевые слова:** глиомы головного мозга, опухолевые стволовые клетки, маркер CD 133, дифференциальная мимикрия, клеточная инфузия.

## TUMOR STEM CELLS AS A SOURCE OF BRAIN GLIOMAS

V. A. Byvaltsev<sup>1,2,3,4,5</sup>, I. A. Stepanov<sup>1</sup>, E. G. Belykh<sup>4</sup>

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

**Summary.** Brain gliomas are the most common and aggressive group of primary tumors in the adult population. At the present stage of development of neurooncology great interest is the problem of the origin of malignant tumors of tumor stem cells. In recent work in this direction, many research groups developed several hypotheses, however, some questions still remain open. In this review, presents of modern data about the origin, biology and cellular behavior tumor stem cells and their role in the development of brain gliomas and prospects for cancer therapy where it will be the main target tumor stem cells.

**Key words:** brain gliomas, tumor stem cells, CD 133 marker, differential mimicry, cell infusion.

В разные периоды развития науки выдвигались различные теории канцерогенеза. С развитием технологий, усовершенствованием методической базы появлялись альтернативные концепции возникновения злокачественных новообразований, в определенной степени взаимосвязанные с консервативными теориями. Одной из таких концепций является теория происхождения злокачественных опухолей из трансформированных стволовых клеток, которая не противоречит, а скорее, дополняет прежние взгляды. В качестве примера можно привести взаимосвязь данной теории с взглядами Р. Вирхова, утверждавшего, что опухоли возникают в местах хронического раздражения — зонах активных регенеративных процессов или хронического неблагополучия [1,7,17,21].

Известно, что функция стволовых клеток заключается в восстановлении поврежденной ткани. В условиях интенсивной регенерации увеличивается вероятность возникновения сбоя в программе стволовой клетки, возможна трансформация стволовых клеток в опухолевые, а процессов регенерации — в процессы опухолевого роста [3]. Следует отметить, что продолжительное время существует представление о том, что полностью коммитированные и специализированные клетки могут дедифференцироваться на стадии инициации и прогрессирования опухоли, но до сих пор непонятно, каким образом это происходит. Поэтому была предложена альтернативная теория, согласно которой опухолевые стволовые клетки (ОСК) потенциально могут возникать из нормальных стволовых клеток.

На идею о существовании ОСК натолкнула аналогия процессов самовоспроизведения нормальных ство-

ловых клеток и трансформированных клеток опухолей. Известно, что как нормальные, так и ОСК обладают способностью к самовоспроизведению и дифференциации. На аналогию ОСК и нормальных стволовых клеток указывает и фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток. Как утверждают многие исследователи, количество ОСК и других опухолевых клеток в опухоли ничтожно мало и составляет примерно 1-4%, при этом указанные клетки полностью обеспечивают рост и многообразие клеточных типов опухоли [4]. В своей гетерогенности опухоль словно представляет собой особый орган, только совершенно неструктурированный. Кроме того, опухолевые клетки отличаются между собой по пролиферативному потенциалу. Гетерогенность клеток опухоли по пролиферативному потенциалу также указывает на аналогию с нормальными стволовыми клетками, ведь известно, что стволовые клетки асимметрично делятся, давая начало новой стволовой клетке и более дифференцированному предшественнику, у которого пролиферативный потенциал гораздо ниже. При достижении полной дифференциации клетки утрачивают способность делиться [8,14]. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что опухоль — это своеобразная иерархическая система, на вершине которой находятся ОСК [14]. Именно на данных принципах построена опухолево-стволовая теория туморогенеза, которая в настоящее время выходит на лидирующие позиции в фундаментальной онкологии и потому проблема изучения ОСК представляется весьма перспективной.

Целью настоящего обзора является — обобщение современных данных о происхождении, биологии, кле-

точном поведении ОСК, а также их роли в развитии глиом головного мозга и перспектив противоопухолевой терапии, где основной мишенью будут именно данная клеточная популяция.

#### Немного об истории вопроса

В настоящее время существует две основных теории развития злокачественных опухолей. Согласно стохастической (клональной) теории в опухолевые клетки могут трансформироваться любые соматические клетки, при этом все они являются потенциально клоногенными и могут давать начало новой опухоли, а опухолевая прогрессия осуществляется в результате появления клонов, которые приобретают преимущество благодаря онкогенным мутациям или эпигенетической модификации [10,16,17]. По иерархической теории, опухоль развивается из стволовых клеток организма, и они, превращаясь в ОСК, формируют ограниченную субпопуляцию размножающихся клеток, которые и обеспечивают рост и развитие опухоли [10,17]. Каждая из теорий основывается на неоспоримых событиях опухолевого роста и имеет право на существование, более того, обе они подразумевают формирование клональных субпопуляций в пределах одного новообразования и могут дополнять друг друга. ОСК дают начало иерархии идентичных родительским клеткам, сохраняющих онкогенный потенциал (самовоспроизведение), и клеток, которые «уходят» в дифференцировку, при этом последние могут иметь значительную фенотипическую и функциональную вариативность, формируя внутриопухолевую гетерогенность.

Впервые концепция ОСК высказана в 1977 году для миелоидного лейкоза и некоторых нейробластом. Методом лимитирующих разведений культур опухолевых клеток при трансплантации была показана редкая субпопуляция клеток острого миелобластного лейкоза, не более 0,01-1% от общего числа опухолевых клеток, которая могла индуцировать лейкемию у иммунодефицитных мышей [23]. Впоследствии ОСК были найдены во многих солидных опухолях животных и человека. Доля стволовых клеток в солидных опухолях может сильно варьировать, отражая их биологическое и функциональное разнообразие, а также злокачественный потенциал опухоли [18,31]. В частности, распределение ОСК в опухоли молочной железы связано с ее молекулярным подтипом — наибольшая частота отмечается при «трижды негативном» подтипе, который имеет неблагоприятный прогноз [4]. Мета-анализ 12 исследований показал, что уровень CD133+ ОСК в опухоли может быть перспективным прогностическим фактором при колоректальном раке. При повышенной частоте ОСК опухоли хуже отвечают на химио- и лучевую терапию, а сами стволовые клетки оказываются химиорезистентными, так как находятся в состоянии покоя (не пролиферируют), и в них высоко экспрессированы гены множественной лекарственной устойчивости [28,31]. Кроме того, ОСК могут претерпевать адаптивные изменения и в процессе лекарственной терапии, усиливая устойчивость к химиопрепаратам [22]. Таким образом, жизнеспособность концепции опухолевых стволовых клеток подтверждается ее клинической пользой. В настоящее время активно разрабатываются таргетные препараты, направленные непосредственно на ОСК.

#### Взаимодействие ОСК с окружающими структурами головного мозга

ОСК глиом головного мозга обладают особыми свойствами, в частности, высокой миграционной способностью, химио- и радиорезистентностью, а также способностью индуцировать рост глиальных опухолей в эксперименте. Кроме того установлено, что ОСК способны активно взаимодействовать с микроокружением, интактными структурами головного мозга и использовать их в глиомогенезе [5,6,15,34]. Так, в эксперименте изучены свойства ОСК глиобластом человека, которые трансплантировали в мозг генетически модифицированных бестимусных мышей с ослабленной иммунной системой («nude» мышей), у них отсутствуют иммунные

реакции отторжения алло- и ксенотрансплантатов [15]. При стереотаксическом введении  $1 \times 10^4$  ОСК глиомы человека, экспрессирующих CD-133 молекулу, в хвостовое ядро мозга мыши на глубину 3,4 мм уже через 5-6 сут эти клетки выявляли в различных отделах мозга, включая субвентрикулярную зону, арахноидальное пространство и мягкую оболочку головного мозга. На 10-19-е сутки опухолевые клетки выявляли во всей ткани мозга, даже в противоположном полушарии, что свидетельствовало о высокой миграционной способности CD-133+ ОСК человека даже в ксеногенной ткани [5,6,31,34].

Еще одним важным фактом явилось то, что, где бы ни локализовались ОСК после миграции, они размножались и вызывали рост опухолей, гистологический тип которых зависел от локализации ОСК [9]. Так, если опухоль возникала в месте введения в хвостовом ядре или в прилежащей паренхиме мозга, она напоминала по структуре мультиформную глиобластому человека; при локализации в субэпендимарном слое она выглядела как эпендимомы; опухоль, расположенная в хориоидном сплетении, гистологически была похожа на карциному хориоидного сплетения. Такой полиморфизм опухолей, индуцированных ОСК глиобластомы человека, назван «дифференциальной мимикрией» ОСК, обусловленной, с одной стороны, плюрипотентными свойствами ОСК, с другой — их микроокружением, что определяет гистологическое строение возникающей опухоли — от глиобластомы до эпендимомы и карциномы [19,33]. Каким образом микроокружение влияет на мигрирующую ОСК, какие физиологические сигналы поступают от эпендимарных клеток или клеток хориоидного сплетения, трансформирующие глиобластому в эпендимому или карциному, и можно ли посредством этих сигналов влиять на степень злокачественности глиобластомы, сегодня неизвестно. Установлен феномен, что ОСК глиобластомы человека способны к «дифференциальной мимикрии» в головном мозге в зависимости от локализации этих клеток [5,19,33]. Влияет ли локализация в мозге ОСК на их миграционный потенциал, способность индуцировать новые очаги роста опухоли, предстоит выяснить. Важно, что микроокружение ОСК играет определенную роль в направленной онкодифференцировке ОСК в процессе индукции ими опухоли.

При исследовании с применением метода конфокальной микроскопии гистологического строения отдельных опухолевых очагов в мозге, сформировавшихся после введения ОСК глиобластомы, установлено, что по периферии опухолевого узла локализованы необычные гибридные клетки, содержавшие как антигены человека (HLA), так и антигены мыши. По мнению авторов, это свидетельствует о слиянии ОСК человека с ксеногенными клетками мозга мыши, так называемой «клеточной инфузии» [3,25,30]. Особенно много таких клеток в инвазивной пограничной зоне опухолевого очага, клетки содержали до 4 ядрышек и более, что указывало на формирование нового гибридного типа клеток, вероятно, обладающих более злокачественными свойствами и большей инвазивной и миграционной способностью [30]. Способность к слиянию опухолевых клеток с интактными хорошо известна в общей онкологии, ее наблюдают при различных типах рака.

Слияние опухолевых клеток с непораженными считают следствием «анеуподии», которая сопровождается изменением количества хромосом в клетке, это способствует передаче опухолевых свойств от опухолевых клеток интактным, и, таким образом, вовлечению в опухолевый процесс неизмененных клеток [11]. Установление феномена «слияния» ОСК глиом человека с непораженными клетками мозга мыши в определенной степени объясняет высокую скорость роста опухолевых узлов вследствие вовлечения в процесс малигнизации и пролиферации непораженных клеток хозяина. Кроме того, это косвенно объясняет влияние локализации ОСК на тип опухоли, причину образования в одном случае

эпендимомы, в другом — карциномы из типичных глиобластомных клеток, поскольку после слияния ОСК с непораженными клетками их мерные гибридные новые клетки сохраняют частично свои гистологические свойства, поэтому образуются различные типы опухолей [11,27]. Но это пока предположение, которое требует экспериментального подтверждения. Существование феномена слияния ОСК с интактными клетками мозга указывает, что ОСК глиом не изолированы, не запрограммированы на автономное независимое существование и самоподдержание как клетки, дающие рост только глиобластомам, что они способны использовать в своих целях микроокружение, непораженные клетки мозга [6,11,26]. Какие клетки головного мозга (глиальные, соединительнотканые или эндотелиальные) используют ОСК для слияния, и контролируется ли этот процесс другими системами организма, неизвестно. Способность ОСК к слиянию с интактными клетками считают признаком их высокой злокачественности, а возникающие гибридные клетки должны быть еще более злокачественными, в частности, обладать большей способностью к инфильтративному росту.

Наряду с отмеченными новыми свойствами, в частности, «дифференциальной мимикрией» и «инфузией» (слиянием) с интактными клетками мозга, ОСК глиобластом способны индуцировать рост сосудов как внутри опухолевого очага, так и по его периферии при инфильтративном росте. ОСК создают новую сосудистую сеть с малым количеством эндотелиальных клеток микрососудов мозга мыши [2,12,17]. Установлена зависимость расположения ОСК в малых и больших микрососудах опухолей. Так, малые сосуды образованы из одного слоя ОСК со значительным содержанием в них эритроцитов, тогда как сосуды большего диаметра плотно окружены несколькими слоями ОСК [17]. Иногда в этих сосудах обнаруживали клетки, содержавшие антигены человека и мыши, то есть это гибридные клетки, образованные после «слияния». Внутренняя мембрана этих сосудов неплотная, проницаема для эритроцитов и даже для искусственно введенных микрочастиц, которые при гистологическом исследовании выявляли как внутри сосуда, так и вне сосудистой мембраны в окружении ОСК [5,12]. Таким образом, ОСК свойственна также «ангиогенная мимикрия», то есть способность самостоятельно создавать сосуды для энергообеспечения с использованием гибридных клеток, также они стимулируют ангиогенез эндотелиальных клеток интактной ткани мозга, что делает опухолевый очаг независимым от ангиогенных факторов организма и особенностей кровообращения в мозге.

Приведенные данные свидетельствуют, что ОСК, наряду с высокой миграционной способностью и химиорезистентностью, обладают способностью к «дифференциальной мимикрии», слиянию с клетками хозяина, ангиогенной трансформации, что существенно расширяет наши представления о биологии ОСК и объясняет причины быстрого рецидивирования и короткой послеоперационной ремиссии у больных с глиобластомами. Возможность слияния ОСК с непораженными клетками мозга, ангиогенный потенциал ОСК в новых очагах опухолевого роста логично вкладываются в целом в представление об особом статусе ОСК и их принципиальных отличия от других опухолевых клеток, присутствующих в опухоли.

#### **ОСК — новая молекулярная мишень в терапии глиальных опухолей**

В плане направленного действия на ОСК ведутся глубокие исследования, которые иногда дают неожиданные результаты. Так, общепризнанным методом воздействия на CD-133+ ОСК является применение специфических к этому белку антител или препаратов на основе антител, однако появились сведения, что молекула промотора А (CD-133) содержит, как минимум, две изоформы (АС-133-1, АС-133-2), на которые получены моноклональные антитела, как оказалось, монокло-

нальные антитела к АС-133-2 изоформы CD-133 обладали стимулирующим действием на опухолевые клетки *in vitro*, усиливали пролиферацию клеток опухолей, которые также содержали CD-133+ клетки [7,10,13,20,32]. Таким образом, не исключена возможность стимуляции роста опухоли с помощью антител к CD-133 молекулы стволовых клеток. В настоящее время различными фирмами разработаны коммерческие препараты антител к CD-133 ОСК, которые проходят различные стадии клинических испытаний [33]. Перспективным считают создание генноинженерных конструкций из моноклональных антител к ОСК. Например, уже получены так называемые интернализирующие одноцепочечные антитела к CD-133-антигену, способные проникать внутрь клетки и блокировать пролиферацию стволовых клеток, что может стать новой стратегией в лечении глиом головного мозга [32-34].

Открытым остается вопрос о химио- и радиорезистентности ОСК, особенно CD-133+ ОСК, раскрываются механизмы, посредством которых в ОСК происходят репарация ДНК после облучения, угнетение апоптоза, восстановление функции органелл. Так, при инкубации широко применяемого в нейроонкологии химиопрепарата эпитозида с клетками глиомной линии 4251 *in vitro* показано, что только популяция CD-133+ клеток не подвергалась апоптозу и гибели [6,26,32]. При исследовании экспрессии таких онкогенов, как ливин, сурвивин, генов множественной химиорезистентности MRP-3, установлено, что после обработки эпитозидом в CD-133+ клетках увеличивается экспрессия антиапоптотического гена ливин-β и гена MRP-1, и чем выше выживаемость клеток после обработки химиопрепаратом, тем выше экспрессия этих генов [20,32]. Аналогичные результаты отмечены при изучении действия другого химиопрепарата — циклоламина на культуру клеток медуллобластомы. Установлено, что CD-133- клетки погибали, а CD-133+ сохраняли активность и были резистентными к действию препарата [24]. В ОСК глиобластом установлена гиперэкспрессия гена множественной лекарственной резистентности-3 (MRT-3), а в самих клетках содержится большое количество соответствующего белка MRP-3, это, по-видимому, обуславливает устойчивость ОСК глиобластом к действию различных химиопрепаратов [5,11,25,34].

Приведенные данные свидетельствуют, что еще не ясны природа и механизмы химиорезистентности ОСК, ведется интенсивное изучение внутриклеточных и внеклеточных механизмов, как устойчивости, так и повышения степени злокачественности ОСК, но уже сегодня выявлены гиперэкспрессированные антигены ОСК, которые могут быть потенциальными мишенями для направленной таргетной терапии.

#### **Заключение**

На современном этапе применения комбинированных методов лечения глиом головного мозга при их низкой результативности не следует создавать у врачей и, особенно, у больных, ложных иллюзий относительно возможности излечения и длительной постлучевой продолжительности жизни, которая составляет реально не более 1,5 года. Радиохирugia обеспечит хороший результат, вероятно, после решения целого ряда проблем, среди которых на первом месте — радиорезистентность, высокая миграционная способность ОСК. Сейчас уже достигнуты значительные успехи в этом направлении, найдена точка приложения, найден объект — ОСК, который необходимо исследовать как в экспериментальном, теоретическом, так и практическом плане, и лишь после этого можно ожидать существенного прорыва в лечении злокачественных новообразований. Хотя в настоящее время зачастую делается наоборот. Огромные финансовые затраты идут на закупку дорогостоящего диагностического оборудования, совершенствование аппаратов и методов радиохиругии, тогда как фундаментальным исследованиям природы новообразований, углубленному изучению механизмов инфильтра-

тивного роста и радиохимиорезистентности ОСК уделяют недостаточно внимания и ассигнований. Хочется надеяться, что, несмотря на это, проблема будет решена. Успех в науке всегда был, есть и будет зависеть от теоретических фундаментальных исследований, которые обуславливают как революционные, так и эволюционные изменения наших представлений о природе вещей, в том числе злокачественных новообразований, и методах их лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

**Работа поступила в редакцию:** 18.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Al-Hajj M., Becker M.W., Wicha M., et al. Therapeutic implications of cancer stem cells. // *Curr Opin Genet Dev.* — 2004. — Vol. 14. — P. 43-47.
3. Beier D., Rohrl S., Pillai D.R., et al. Temozolomide preferentially depletes cancer stem cells in glioblastoma // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68 (14). — P. 5706-5715.
4. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // *Nat Med.* — 1997. — Vol. 3. — P. 730-734.
5. Chaichana K.L., McGirt M.J., Frazier J., et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection // *J Neurooncol.* — 2008. — Vol. 89 (2). — P. 219-224.
6. Daou M.C., Smith T.W., Litofsky N.S., et al. Doublecortin is preferentially expressed in invasive human brain tumors // *Acta Neuropathol.* — 2005. — Vol. 110. — P. 472-480.
7. Dietrich J., Imitola J., Kesari S. Mechanisms of disease: the role of stem cells in the biology and treatment of gliomas // *Nat Clin Pract Oncol.* — 2008. — Vol. 5 (7). — P. 393-404.
8. Eramo A., Lotti F., Sette G., et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* — 2008. — Vol. 15. — P. 504-514.
9. Galli R., Binda E., Orfanelli U., et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 711-721.
10. Gleeson J.G., Allen K.M., Fox J.W., et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human Xlinked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein // *Cell.* — 1998. — Vol. 92. — P. 63-72.
11. Heese O., Disko A., Zirkel D., et al. Neural stem cell migration toward gliomas in vitro // *Neuro Oncol.* — 2005. — Vol. 7 (4). — P. 476-484.
12. Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A., et al. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors // *Proc Natl Acad Sci.* — 2003. — Vol. 100 (25). — P. 178-183.
13. Holland E.C. Glioblastoma multiforme: the terminator // *Proc Natl Acad Sci.* — 2000. — Vol. 97 (12). — P. 42-44.
14. Kendall S.E., Najbauer J., Johnston H.F., et al. Neural stem cell targeting of glioma is dependent on phosphoinositide 3-kinase signaling // *Stem Cells.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P. 1575-1586.
15. McGirt M.J., Chaichana K.L., Attenello F.J., et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 63 (4). — P. 700-705.
16. Pardal R., Clarke M., Morrison S. Applying the principles of stem-cell biology to cancer // *Nat Rev Cancer.* — 2003. — Vol. 3. — P. 895-902.
17. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells // *Nature.* — 2001. — Vol. 414. — P. 105-111.
18. Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E., et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells // *Nature.* — 2007. — Vol. 445. — P. 111-115.
19. Rich J.N., Hans C., Jones B., et al. Gene expression profiling and genetic markers in glioblastomasurvival // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 4051-4058.
20. Schmidt N.O., Przylecki W., Yang W., et al. Brain tumor tropism of transplanted human neural stem cells is induced by vascular endothelial growth factor // *Neoplasia.* — 2005. — Vol. 7 (6). — P. 623-629.
21. Serfozo P., Schlarman M.S., Pierret C., et al. Selective migration of neuralized embryonic stem cells to stem cell factor and media conditioned by glioma cell lines // *Cancer Cell Int.* — 2006. — Vol. 6. — P. 234-238.
22. Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M., et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 21-28.
23. Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D., et al. Identification of human brain tumour initiating cells // *Nature.* — 2004. — Vol. 432. — P. 396-400.
24. Suetsugu A., Nagaki M., Aoki H., et al. Characterization of CD133+hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2006. — Vol. 351. — P. 820-824.
25. Sun L., Lee J., Fine H.A. Neuronally expressed stem cell factor induces neural stem cell migration to areas of brain injury // *J Clin Invest.* — 2004. — Vol. 113 (9). — P. 1364-1374.
26. Tang N.G., Park C.Y., Ailles L.E., et al. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress // *Lab Invest.* — 2006. — Vol. 86. — P. 1203-1207.
27. Tang N.G., Patvarol L., et al. Prostate cancer stem/progenitor cells: Identification, characterization, and implications // *Mol Carcinog.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1-14.
28. Tu S.M., Lin S.H., Logothetis C.J. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours // *Lancet Oncol.* — 2002. — Vol. 3 (8). — P. 508-513.
29. Wang J.C., Lapidot T., et al. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukaemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase // *Blood.* — 1998. — Vol. 91. — P. 2406-2414.
30. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 359 (5). — P. 492-507.
31. Wicha M.S., Liu S., Dontu G. Cancer stem cells: an old idea — a paradigm shift // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1883-1890.
32. Widera D., Holtkamp W., Entschladen F., et al. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells // *Eur J Cell Biol.* — 2004. — Vol. 83 (8). — P. 381-387.
33. Xu F., Zhu J.H. Stem cells tropism for malignant gliomas // *Neurosci Bull.* — 2007. — Vol. 23 (6). — P. 363-369.
34. Yang X.H., Wu Q.L., Yu X.B., et al. Nestin expression in different tumours and its relevance to malignant grade // *J Clin Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 467-473.

## REFERENCES

1. Konovalov A.N., Potanov 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)
2. Al-Hajj M., Becker M.W., Wicha M., et al. Therapeutic implications of cancer stem cells. // *Curr Opin Genet Dev.* — 2004. — Vol. 14. — P. 43-47.
3. Beier D., Rohrl S., Pillai D.R., et al. Temozolomide preferentially depletes cancer stem cells in glioblastoma // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68 (14). — P. 5706-5715.
4. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // *Nat Med.* — 1997. — Vol. 3. — P. 730-734.
5. Chaichana K.L., McGirt M.J., Frazier J., et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection // *J Neurooncol.* — 2008. — Vol. 89 (2). — P. 219-224.
6. Daou M.C., Smith T.W., Litofsky N.S., et al. Doublecortin is preferentially expressed in invasive human brain tumors // *Acta Neuropathol.* — 2005. — Vol. 110. — P. 472-480.

7. Dietrich J., Imitola J., Kesari S. Mechanisms of disease: the role of stem cells in the biology and treatment of gliomas // *Nat Clin Pract Oncol.* — 2008. — Vol. 5 (7). — P. 393-404.

8. Eramo A., Lotti F., Sette G., et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* — 2008. — Vol. 15. — P. 504-514.

9. Galli R., Binda E., Orfanelli U., et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 711-721.

10. Gleeson J.G., Allen K.M., Fox J.W., et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human Xlinked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein // *Cell.* — 1998. — Vol. 92. — P. 63-72.

11. Heese O., Disko A., Zirkel D., et al. Neural stem cell migration toward gliomas in vitro // *Neuro Oncol.* — 2005. — Vol. 7 (4). — P. 476-484.

12. Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A., et al. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors // *Proc Natl Acad Sci.* — 2003. — Vol. 100 (25). — P. 178-183.

13. Holland E.C. Glioblastoma multiforme: the terminator // *Proc Natl Acad Sci.* — 2000. — Vol. 97 (12). — P. 42-44.

14. Kendall S.E., Najbauer J., Johnston H.F., et al. Neural stem cell targeting of glioma is dependent on phosphoinositide 3-kinase signaling // *Stem Cells.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P. 1575-1586.

15. McGirt M.J., Chaichana K.L., Attenello F.J., et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 63 (4). — P. 700-705.

16. Pardal R., Clarke M., Morrison S. Applying the principles of stem-cell biology to cancer // *Nat Rev Cancer.* — 2003. — Vol. 3. — P. 895-902.

17. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells // *Nature.* — 2001. — Vol. 414. — P. 105-111.

18. Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E., et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells // *Nature.* — 2007. — Vol. 445. — P. 111-115.

19. Rich J.N., Hans C., Jones B., et al. Gene expression profiling and genetic markers in glioblastomasurvival // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 4051-4058.

20. Schmidt N.O., Przylecki W., Yang W., et al. Brain tumor tropism of transplanted human neural stem cells is induced by vascular endothelial growth factor // *Neoplasia.* — 2005. — Vol. 7 (6). — P. 623-629.

21. Serfozo P., Schlarman M.S., Pierret C., et al. Selective migration of neuralized embryonic stem cells to stem cell factor and media conditioned by glioma cell lines // *Cancer Cell Int.* — 2006. — Vol. 6. — P. 234-238.

22. Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M., et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 21-28.

23. Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D., et al. Identification of human brain tumour initiating cells // *Nature.* — 2004. — Vol. 432. — P. 396-400.

24. Suetsugu A., Nagaki M., Aoki H., et al. Characterization of CD133+hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2006. — Vol. 351. — P. 820-824.

25. Sun L., Lee J., Fine H.A. Neuronally expressed stem cell factor induces neural stem cell migration to areas of brain injury // *J Clin Invest.* — 2004. — Vol. 113 (9). — P. 1364-1374.

26. Tang N.G., Park C.Y., Ailles L.E., et al. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress // *Lab Invest.* — 2006. — Vol. 86. — P. 1203-1207.

27. Tang N.G., Patvarol L., et al. Prostate cancer stem/progenitor cells: Identification, characterization, and implications // *Mol Carcinog.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1-14.

28. Tu S.M., Lin S.H., Logothetis C.J. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours // *Lancet Oncol.* — 2002. — Vol. 3 (8). — P. 508-513.

29. Wang J.C., Lapidot T., et al. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukaemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase // *Blood.* — 1998. — Vol. 91. — P. 2406-2414.

30. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 359 (5). — P. 492-507.

31. Wicha M.S., Liu S., Dontu G. Cancer stem cells: an old idea — a paradigm shift // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1883-1890.

32. Widera D., Holtkamp W., Entschladen F., et al. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells // *Eur J Cell Biol.* — 2004. — Vol. 83 (8). — P. 381-387.

33. Xu F., Zhu J.H. Stem cells tropism for malignant gliomas // *Neurosci Bull.* — 2007. — Vol. 23 (6). — P. 363-369.

34. Yang X.H., Wu Q.L., Yu X.B., et al. Nestin expression in different tumours and its relevance to malignant grade // *J Clin Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 467-473.

**Информация об авторах:** Бывальцев Вадим Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», г. Иркутск, ул. Боткина 10, 664082, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, 8 (3952)63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; Степанов Иван Андреевич — студент 5 курса лечебного факультета. E-mail: edmoilers@mail.ru; Белых Евгений Георгиевич — младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии Научного центра хирургии и травматологии, e-mail: e.belykh@yandex.ru

**Information About the Authors:** Byvaltsev Vadim — Professor of Surgery with the course of hospital neurosurgery ISMU, chief neurosurgeon of Health Department JSC “Russian Railways”, MD, PhD, DSc, Irkutsk, st. Botkin 10, 664082, leading researcher of BNCT BINP; Stepanov Ivan — 5<sup>th</sup> year student of the medical faculty, e-mail: edmoilers@mail.ru; Belykh Evgeniy — a graduate student, junior researcher of the ISCST, e-mail: e.belykh@yandex.ru;

© ЩЕРБАТЫХ А.В., БОЛЬШЕШАПОВ А.А., ШМАКОВ Д.А. — 2015  
УДК 616.366-002-06-089.81

## К ВОПРОСУ О ХИРУРГИЧЕСКОМ ДОСТУПЕ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Андрей Викторович Щербатых, Андрей Александрович Большешапов, Дмитрий Андреевич Шмаков (Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской хирургии, зав. — д.м.н., проф. А.В. Щербатых)

**Резюме.** В обзоре представлены литературные данные о методах оперативного лечения острого калькулезного холецистита, а также о критериях, на которых основываются оперирующие хирурги при выборе оперативного доступа при этих заболеваниях. Отмечено, что несмотря на богатый опыт лечения этого заболевания, остается достаточно высоким процент конверсий при невозможности завершения холецистэктомии лапароскопически.

**Ключевые слова:** холецистит, холецистэктомия, конверсия.

## ON THE QUESTION OF SURGICAL APPROACH IN THE TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS

A.V. Sherbatykh, A.A. Bolsheshapov, D.A. Shmakov  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The literature data about the methods of surgical treatment and selection criteria of surgical approach in cases of acute calculous cholecystitis. The conversions percentage, when surgeon cannot complete laparoscopic cholecystectomy, remains high despite the wealth of experience in the treatment of this disease.

**Key words:** cholecystitis, cholecystectomy, conversion.

Хирургическое лечение больных острым холециститом в настоящее время остается одной из наиболее актуальных проблем. Частота холелитиаза составляет 10-12%, с возрастом повышается до 30-35% [4, 6]. По иным данным желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает третье место среди всех заболеваний в мире, уступая лишь патологии сердечно-сосудистой системы и сахарному диабету [24]. Каждый четвертый человек в возрасте 60-70 лет и каждый третий в возрасте старше 70 лет страдает этим заболеванием [54].

Ежегодно в мире производится более 1 млн. холецистэктомий (ХЭ). В России количество выполненных операций уступает лишь числу аппендэктомий и занимает второе место [14, 15]. По другим данным число экстренных холецистэктомий в экстренной хирургии превышает количество аппендэктомий [2].

Хирургическое лечение ЖКБ проводится вот уже более 100 лет, с того момента, когда в 1882 году Carl Landenbuch в Берлине и в 1886 году Ю.Ф. Косинским в России была впервые предложена и успешно выполнена первая открытая холецистэктомия.

На сегодняшний день наиболее распространенными оперативными доступами при ХЭ являются косопоперечный, срединный и другие виды традиционный широких доступов, 4-х портовый при видеолaparоскопической поддержке или 3-х портовый в технически несложных случаях, а также из минилапаротомного разреза с расщеплением или смещением в латеральном направлении прямой мышцы живота с использованием миниассистента [1, 10].

Частично имеющийся у пациента риск оперативного вмешательства можно уменьшить за счет уменьшения размера оперативного доступа без ущерба эффективности самой хирургической тактики. Это стало возможным после внедрения в клиническую практику видеолaparоскопического вмешательства — лапароскопической холецистэктомии, а также операции из минилапаротомного доступа. В 1994 году группой ученых была принята классификация минидоступов: микролапаротомия с разрезом менее 4 см, современная минилапаротомия с разрезом 4,1-6,0 см и обычная минилапаротомия 6,1-10 см. Разрез более 10 см считался лапаротомией.

Новый виток дискуссии о критериях выбора оперативного доступа при различных вариантах клинического течения ЖКБ ознаменовало внедрение в широкую практику операций с использованием лапароскопической техники. Если при хроническом холецистите лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является операцией выбора и выполняется в подавляющем большинстве случаев, то при остром холецистите, особенно при осложненных формах заболевания, хирурги относятся к ЛХЭ с осторожностью [19].

Очевидны достоинства ЛХЭ: кратковременная госпитализация, полноценная ревизия всех отделов брюшной полости, хороший косметический эффект, малый срок нетрудоспособности и ранняя выписка, отличная переносимость операции, быстрая послеанестезиологическая реабилитация больных, меньшая потребность в наркотических анальгетиках (за счет снижения интенсивности болевых ощущений в послеоперационном периоде), снижение числа послеоперационных осложнений и летальности [1, 21, 28, 48]. Применение лапароскопической методики холецистэктомии позволило снизить послеоперационную летальность с 6,4 до 0,4% по сравнению с открытой операцией [11]. Однако, несмотря на возлагаемые на ЛХЭ надежды, эта методика имеет свои определенные недостатки, такие как необхо-

димость наложения напряженного карбоксиперитонеума, риск повреждения внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря, трудности при визуализации структур гепатодуоденальной связки по причине наличия плотного инфильтрата в этой зоне [1, 19, 22, 27].

Наложение карбоксиперитонеума значительно, хотя и относительно непродолжительно повышает внутрибрюшное давление (ВБД). Под ВБД понимают установленное давление в брюшной полости. В норме его уровень достигает 5 мм рт. ст. В 2004 году интраабдоминальная гипертензия была охарактеризована следующим образом: это устойчивое повышение ВБД до 12 мм рт. ст. и более, которое регистрируется как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом в 4-6 часов. Так, согласно выводам, принятым конференцией WSACS [44], установлен перечень заболеваний и состояний, приводящих к формированию синдрома интраабдоминальной гипертензии, в который включен пневмоперитонеум после лапароскопических манипуляций в группе послеоперационных состояний, связанных с оперативным вмешательством [26]. Согласно произведенного авторами исследования интраоперационно во время ЛХЭ ВБД повышается в среднем до 13,7 мм рт. ст.

При ЛХЭ карбоксиперитонеум оказывает потенциально вредное воздействие на гемодинамику и вентилляционную функцию из-за поглощения углекислого газа и повышения ВБД. Для пациентов молодого и среднего возраста эти факторы не оказывают влияния на клиническую картину заболевания, для пациентов более старшего возраста, напротив, может значительно влиять на клиническую картину и отягощать течение послеоперационного периода.

Идеальным вариантом представляется ЛХЭ без инфуляции в брюшную полость углекислого газа. Поиск решения этой проблемы привел к созданию, так называемых «безгазовых» методов выполнения ЛХЭ. Одной из таких методик является применения веерообразного лапаролифта, при этом рабочее пространство в брюшной полости создается за счет приподнимания передней брюшной стенки не углекислым газом, а специальным веерообразным подъемником [17]. Применение этого метода значительно расширяет показания к проведению ЛХЭ, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженной сопутствующей соматической патологией, которым противопоказано наложение карбоксиперитонеума. Тем самым, результат лечения достигается с минимальной травматичностью, что и требовалось достичь при выполнении ХЭ пациентам этой возрастной группы. Но повсеместное применение этой методики ограничено необходимостью установки дополнительного оборудования, а также еще не достаточной совершенностью, имеющейся на данный момент лифтовой технологии.

Одним из грозных и во многом предопределяющих качество и продолжительность жизни пациента осложнений ЛХЭ является повреждение магистральных желчных протоков во время операции [38, 40]. По данным авторов [3, 27] число травм желчных протоков увеличилось от 2 до 10 раз, по другим данным с 0,1-0,2% до 0,4-0,7% [22]. При сравнении ЛХЭ с традиционной холецистэктомией отмечалось большее число ранений желчевыводящих путей — 0,95 и 0,6% соответственно [56]. Причины ятрогенных повреждений протоков при лапароскопической холецистэктомии можно разделить на специфические — анатомические особенности гепатопанкреатобилиарной зоны, и неспецифические — электротравма желчных путей, степень выраженности жировой ткани, степень выраженности инфильтрата

в области гепатодуоденальной связки и тип применяемой электрокоагуляции [7, 18]. Также отмечаются различные технические ошибки хирургов при выполнении ЛХЭ: неправильный выбор оперативного доступа, оптики, инструментов, режима электрокоагуляции, неправильная и недостаточная экспозиция, не позволяющая четко визуализировать структуры треугольника Кало, нарушение принципов мобилизации желчного пузыря, а также осуществление адекватного гемостаза [9, 16].

В случаях осложненного течения ЛХЭ достаточно часто приходится переходить на открытую операцию — выполнять конверсию [41]. Некоторыми авторами конверсия рассматривается как эффективный способ тактико-технической профилактики интраоперационных и ряда послеоперационных осложнений ЛХЭ [25, 29], не следует к ней относиться как к поражению хирурга, а как к проявлению здравого смысла, позволяющее избежать фатальных осложнений [12].

Причины перехода с лапароскопической на открытую холецистэктомию многообразны, среди них наиболее часто встречаются фиброзные сращения в области треугольника Кало — 35%, сморщенный желчный пузырь — 20%, эмпиема желчного пузыря — 10%, камень в кармане Гартмана — 10%, интраоперационные кровотечения из ложа желчного пузыря — 10%, расширение пузырного протока — 5%, короткий пузырный проток — 5%, ранения желудка — 5% [43, 45].

По данным М.А. Каштальяна [11], конверсию пришлось выполнить в 75 случаев (2,0%), из них в сроки до 72 часов — у 12 больных, позже 72 часов — у 27 больных, в «холодном периоде» — у 29 пациентов. При этом у 19 больных показанием к конверсии послужили причины, не зависящие от срока операции (холедохолитиаз, атипичный анатомический вариант, синдром Мирizzi, сердечная аритмия, компартмент-синдром).

Кроме того, отмечается, что этап ревизии операционного поля и выделения анатомических структур в области треугольника Кало должен иметь временной предел. Расчет данного критерия определяется на основе анализа интра- и послеоперационных осложнений в конкретном хирургическом коллективе [23].

С целью прогнозирования технически сложной ЛХЭ были предложены различные факторы риска. По мнению N.W. Lee [46], выявление на предоперационном этапе этих факторов позволит избежать необходимости выполнять конверсию, что позволит экономить затраты на лечение.

Одним из наиболее важных факторов, определяющих успех операции, является опыт хирурга. Так, наибольший риск осложнений имеют первые 100 операций [20, 27, 51].

Авторами также отмечается значение возраста пациента. M. Ballal [34] отмечают возраст старше 60-65 лет как значимый фактор перехода на открытое вмешательство при эндоскопических операциях в целом, и в хирургии желчевыводящих путей в частности. В то же время, I. Yetim [59] указывает, что в пожилом возрасте частота случаев конверсии не увеличивается.

Также к факторам риска относят рецидивирующее течение холецистита с количеством приступов более 5 [43, 45].

Противоречиво мнение в отношении влияния избыточной массы тела на исход ЛХЭ. Так, в своей работе Ю.И. Галлингер и В.И. Карпенкова [5] отмечают, что у пациентов с III-IV степенью ожирения не всегда удавалось успешно закончить ЛХЭ, не прибегая к конверсии. У этих больных чаще всего встречались проявления жирового гепатоза (чаще — увеличенная левая доля печени), затрудняющие обзор зоны операции, значительный объем большого салъника, прикрывающего область шейки желчного пузыря, а также жировая инфильтрация вокруг печени и шейки желчного пузыря, ухудшающая визуализацию и идентификацию труб-

чатых структур гепатодуоденальной связки. Такого же мнения придерживаются и другие хирурги [35, 49, 60]. В то же время, Abdulrahman S. [30] считает, что ожирение не имеет никакого влияния на исход ЛХЭ.

Время выполнения операции от начала приступа острого холецистита так же имеет немаловажное значение в исходе операции. На это указывают исследования T. Siddiqui [55], T.C. Chang [36], M. Ohta [50], в которых отмечается, что сроки выполнения ЛХЭ при остром холецистите должны быть как можно более ранними, а именно, лучшие результаты были получены в группе больных оперированных до 72 часов с момента приступа. А М.А. Каштальян [11] считает, что частота конверсии и показания к ней в различные сроки оперативного вмешательства не подтверждают мнения о благоприятном (первые 72 часа) и неблагоприятном (позже 72 часов) времени операции по поводу острого холецистита.

Еще одной возможной причиной перехода на лапаротомию при ЛХЭ могут стать рубцово-склеротические изменения стенки желчного пузыря и перипузырных тканей в результате перенесенных ранее приступов острого холецистита и длительного хронического воспаления. Выделение структур гепатодуоденальной связки может привести к перфорации внепеченочных желчных протоков или ранению печеночной артерии [8, 39]. Так, по данным M. Akoğlu [31] из 295 больных со склероатрофическим желчным пузырем в 23,1% случаев был выполнен переход на лапаротомию.

Прогнозирование состояния желчного пузыря и перивезикальных тканей, а также, как следствие, и исход лапароскопической холецистэктомии возможно после тщательного анализа ультразвуковой картины гепатопанкреатобилиарной зоны, несмотря на некоторую степень субъективности этого исследования, зависящего от разрешающих возможностей аппарата и опыта специалиста УЗ-диагностики. К значимым признакам выраженного воспалительного процесса в области желчного пузыря, по данным литературы, можно отнести утолщение стенки желчного пузыря до 3 мм [32, 37, 52, 57], 4 мм [42], 5 мм [47, 53] и более; увеличение поперечного размера желчного пузыря более 4,5 см [58], объем желчного пузыря до 50 см и более [57], или, наоборот, желчный пузырь малых размеров, склерозированный желчный пузырь [13, 23].

Немаловажно отметить, что перенесенные ранее операции на органах брюшной полости, особенно в верхнем ее этаже, могут также затруднить успешное выполнение ЛХЭ. Это выражается в сложностях выделения желчного пузыря и структур треугольника Кало из спаек в этой области, а также в значительном ухудшении визуализации желчного пузыря, что приводит к невозможности выполнить не только лапароскопическую холецистэктомию, но и холецистэктомию из минилапаротомного доступа [19, 33].

Таким образом, дискуссия о целесообразности и адекватности конкретному случаю заболевания лечебной тактики при холецистэктомии и по сей день актуальна. В настоящее время обсуждаются уже не технические детали операции, а выработка дифференцированных подходов к выбору оперативного доступа, позволяющего выполнить операцию с наиболее благоприятным для пациента исходом.

**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.

**Материал поступил в редакцию:** 17.03.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баулин А.А., Середин С.А., Квасов А.Е. и др. Сравнение непосредственных результатов различных вариантов техники холецистэктомии. // Эндоскопическая хирургия. — 2009. — № 1. — С. 9-10.
2. Бебурашвили А.Г. Желчная гипертензия и острый холецистит. // 80 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева — М: Литтерра, 2008. — С. 388-400.
3. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. — СПб.: Скифия, 2003. — 488 с.
4. Винник Ю.С., Серова Е.В., Андреев Р.И. и др. Консервативное и оперативное лечение желчнокаменной болезни. // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9-5. — С. 954-958.
5. Галлингер Ю. А., Карпенкова В. П. Эндоскопическая хирургия. — М.: Медиа Сфера, 2007. — N 2. — С. 3-7.
6. Дадвани С. А. Желчнокаменная болезнь: руководство. — М., 2009. — 176 с.
7. Добровольский С.Р., Богопольский Г.М., Нагай И.В. и др. Преимущества и недостатки различных способов холецистэктомии. // Хирургия. — 2004. — №7. — С. 56-61.
8. Звягинцев В.В., Горпинюк В.П., Ставинский Р.А. и др. Конверсия на лапаротомию при лапароскопической холецистэктомии. // Анналы хирургии. — 2010. — № 5. — С. 47-51.
9. Иванов Ю.В., Сазонов Д.В., Лебедев Д.П., Нечаева О.Е. Профилактика и лечение интраоперационных повреждений внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. // Клиническая практика. — 2011. — №4. — С. 23-28.
10. Каргин А.П. Оптимизация хирургического лечения остро го калькулезного холецистита в центральной районной больнице: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2011. — 18 с.
11. Каишталыян М.А. Современная тактика лечения остро го холецистита. // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2009. — Т. 13. №1. — С. 23-27.
12. Кочуков В.П. Конверсия — Способ удачного завершения операции. // Эндоскопическая хирургия. — 2006. — Т. 12. № 2. — С. 64-65.
13. Кузнецов Н.А., Бронтвейн А.Т., Аронов Л.С. и др. Выбор тактики, сроков и метода проведения операции при остром холецистите. // Хирургия. — 2003. — № 5. — С. 35-40.
14. Лазебник Л.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные). // Терапевтический архив. — 2004. — №2. — С. 83-87.
15. Лазебник Л.Б. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. // Consilium-medicum. Гастроэнтерология — 2002. — №6. — С. 23-26.
16. Мизуров Н.А., Дербенев А.Г., Ворончихин В.В. Ошибки и осложнения при операциях на желчевыводящих путях. // Здравоохранение Чувашии. — 2010. — №1. — С. 51-56.
17. Некрасов А.Ю., Касумьян С.А., Зубарев В.В. и др. Использование веерообразного лапаролифта при лапароскопической холецистэктомии у пациентов пожилого возраста. // Новости хирургии. — 2011. — Т. 19. № 1. — С. 22-25.
18. Нечитайло М.Е., Скумс А.В., Галочка И.П. Повреждение желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии // Анналы хирургической гепатологии. — 2005. — №2. — С. 30-35.
19. Перерва О.В., Шуматов В.Б., Макаров В.И. и др. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении осложненных форм остро го холецистита. // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 71-73.
20. Сажин В.П., Федоров А.В., Сажин А.В. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 512 с.
21. Семерикова Н.А. Результаты хирургического лечения калькулезного холецистита в зависимости от способа операции и комплексного лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2012. — 262 с.
22. Скумс А.В., Нечитайло М.Е., Снопок Ю.В. Классификация ятрогенных повреждений желчных протоков при холецистэктомии. // Клінічна хірургія. — 2008. — №8. — С. 25-30.
23. Токин А.Н., Чистяков А.А., Мамалыгина Л.А. и др. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым калькулезным холециститом. // Хирургия. — 2008. — № 11. — С. 26-30.
24. Трухан Д.И., Викторова И.А. Современные возможности консервативной терапии желчнокаменной болезни. // Медицинский вестник. — 2011. — №12. — С. 553.
25. Уханов А.П., Яшина А.С., Игнатьев А.И., Чахмахчев С.Р. Причины послеоперационной летальности при остром холецистите и меры по ее снижению. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2008. — Т. 167. № 5. — С. 76-79.
26. Файзуллин Т.Р., Галимов О.В. Динамика болевого синдрома и общего самочувствия у пациентов после различных способов холецистэктомии. // Эндоскопическая хирургия. — 2012. — Т. 18. № 4. — С. 27-29.
27. Федоров В.Д. Хирургическое лечение осложнений после лапароскопической холецистэктомии. // Пленум правления ассоциации эндоскопической хирургии. — СПб., 2003. — С.117-122.
28. Чернов В.Н., Родаков А.В. Выбор операции в малоинвазивной хирургии остро го холецистита. // Кафедра общей хирургии РостГМУ (1988-2008). — Ростов-на-Дону: Диапазон, 2008. — С. 48-49
29. Щуров К.Ю. Выбор метода лечения синдрома Мириizzi: Дисс. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2006. — С. 81.
30. Abdulrahman S. Al-Mulhim, Tarek T. Amin Outcome of Laparoscopic Cholecystectomy at a Secondary Level of Care in Saudi Arabia. // Saudi J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17 (1). — P. 47-52.
31. Akoğlu M., Ercan M., Bostanci E.B., et al. Surgical outcomes of laparoscopic cholecystectomy in scleroatrophic gallbladders. // Turk J Gastroenterol. — 2010. — Vol. 21(2). — P. 156-162.
32. Amjad S., Rizvi A., Asmat S., Akhtar S., et al. Forecast of difficult Laparoscopic cholecystectomy by Sonography: An added advantage. // Biomedical Research. — 2012. — №23(3). — P. 425-429.
33. Anand A. Conversion in Laparoscopic Cholecystectomy: An Evaluation Study. // JK Science. — 2007. — Vol. 9. — №4. — P. 171-174.
34. Ballal M., David G., Willmott S., et al. Conversion after laparoscopic cholecystectomy in England. // Surg Endosc. — 2009. — Vol. 23(10). — P. 2338-2344.
35. Chandio A., Timmons S., Majeed A., et al. Factors influencing the successful completion of laparoscopic cholecystectomy. // JLSLS. — 2009. — Vol. 13(4). — P. 581-586.
36. Chang T.C., Lin M.T., Wu M.H., et al. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. // Hepatogastroenterology. — 2009. — Vol. 56 (89). — P. 26-28.
37. Cho K.S., Baek S.Y., Kang B.C., et al. Evaluation of preoperative sonography in acute cholecystitis to predict technical difficulties during laparoscopic cholecystectomy. // J. Clin. Ultrasound. — 2004. — Vol. 32 (3). — P. 115-122.
38. De Reuver P.R., Sprangers M.A., Rauws E.A., et al. Impact of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy on quality of life: a longitudinal study after multidisciplinary treatment. // Endoscopy. — 2008. — Vol. 40(8). — P. 637-643.
39. Ercan M., Bostanci E.B., Teke Z., et al. Predictive factors for conversion to open surgery in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A. — 2010. — Vol. 20 (5). — P. 427-434.
40. Hogan A.M., Hoti E., Winter D.C., et al. Quality of life after iatrogenic bile duct injury: a case control study. // Ann Surg. — 2009. — Vol. 249(2). — P. 292-295.
41. Hussein A. Difficult laparoscopic cholecystectomy: current data and control strategies. // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2011. — Vol. 21 (4). — P. 211-217.
42. Jansen S., Jorgensen J., Caplehorn J., Hunt D. Preoperative ultrasound to predict conversion in laparoscopic cholecystectomy. // Surg. Laparosc. Endosc. — 1997. — Vol. 7(2). — P. 121-123.
43. Kama N.A., Doganay M., Dolapci M., et al. Risk factors resulting in conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. // Am. J. Surg. — 2001. — Vol. 181. — P. 520-525.
44. Kirkpatrick A.W. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. // Intensive Care Med. — 2013. — Vol. 39(7). — P. 190-206.
45. Kumar S., Tiwary S., Agrawal N., et al. Predictive Factors for Difficult Surgery in Laparoscopic Cholecystectomy for Chronic Cholecystitis. // The Internet Journal of Surgery. — 2007. — Vol. 16(2). — URL: <https://ispub.com/IJS/16/2/8480>
46. Lee N.W., Collins J., Britt R., et al. Evaluation of preoperative risk factors for converting laparoscopic to open cholecystectomy. // Am Surg. — 2012. — Vol. 78(8). — P. 831-833.
47. Lipman J.M., Claridge J.A., Haridas M., et al. Preoperative findings predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. // Surgery. — 2007. — Vol. 142(4). — P. 556-563.
48. Mercer S.J. Implementation of a specialist-led service for the management of acute gallstone disease. // Br J Surg. — 2004. — Vol. 91. — P. 504-508.

49. Nachmani J, Supe A. Pre-operative prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy using clinical and ultrasonographic parameters.// Indian J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 24. — P. 16-18.

50. Ohta M., Iwashita Y., Yada K., et al. Operative timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in a Japanese institute.// JSLS. — 2012. — Vol. 16(1). — P. 65-70.

51. Parmeggiani D., Cimmino G., Cerbone D., et al. Biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy: three case reports and literature review.// G. Chir. — 2010. — Vol. 31(1-2). — P. 16-19.

52. Pinto Paz M.E. Relation of pre-operative ecography to laparoscopic cholecystectomy difficulty at the Central Military Hospital.// Rev Gastroenterol Peru. — 2002. — Vol. 22(2). — P. 141-151.

53. Prakash K., Jacob G., Lekha V., et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.// Surg Endosc. — 2002. — Vol. 16(1). — P. 180-183.

54. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis.// J. Long Term. Eff. Med. Implants. — 2005. — Vol. 15(3). — P. 329-338.

55. Siddiqui T., MacDonald A., Chong P.S., Jenkins J.T. Early

versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials.// Am J Surg. — 2008. — Vol. 195(1). — P. 40-47.

56. Targarona E.M., Marco C., Balagué C., et al. How, when, and why bile duct injury occurs.// Surg Endosc. — 1998. — Vol. 12(4). — P. 322-326.

57. Tayeb M., Raza S.A., Khan M.R., et al. Conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: multivariate analysis of preoperative risk factors.// J. Postgrad. Med. — 2005. — Vol. 51(1). — P. 17-20.

58. Van der Velden J.J., Berger M.Y., Bonjer H.J., et al. Can sonographic signs predict conversion of laparoscopic to open cholecystectomy?// Surg Endosc. — 1998. — Vol. 12(10). — P. 1232-1235.

59. Yetim I., Dervisoglu A., Karaköse O., et al. Is advanced age a significant risk factor for laparoscopic cholecystectomy?// Minerva Chir. — 2010. — № Vol. 65(5). — P. 507-13.

60. Yetkin G., Uluoglu M., Citgez B., et al. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis.// Bratisl Lek Listy. — 2009. — Vol. 110(11). — P. 688-691.

## REFERENCES

1. Baulin A.A., Seregin S.A., Kvasov A.E., et al. Comparison of the immediate results of different variants of cholecystectomy equipment.// Endoscopicheskaya khirurgiya. — 2009. — P. 9-10. (in Russian)

2. Beburashvili A.G. Biliary hypertension and acute cholecystitis.// 80 lekcii po khirurgii / Ed. V.S. Savelyev. — 2008. — P. 388-400. (in Russian)

3. Borisov A.E. Guidelines for the liver and biliary tract surgery. — St. Petersburg: Skyfiya, 2003. — 488 p. (in Russian)

4. Winnick Y.S., Serov E.V., Andreev R.L., et al. Conservative and surgical treatment of gallstone disease.// Fundamental'nie issledovaniya. — 2013. — № 9-5. — P. 954-958. (in Russian)

5. Gallinger Y.A., Karpenkova V.P. Endoscopicheskaya khirurgiya. — Moscow: Publisher "Media Sphere", 2007. — N 2. — P. 3-7. (in Russian)

6. Dadvani S.A. Gallstone disease: a guide. — Moscow: Ser. Library specialist doctor. Surgery. Gastroenterology, 2009. (in Russian)

7. Dobrovolsky S.R., Bogopolskii G.M., Nagai I.V., et al. The advantages and disadvantages of different ways of cholecystectomy.// Khirurgiya. — 2004. — №7. — P. 56-61. (in Russian)

8. Zvyagintsev V.V., Gorpinyuk V.P., Stavinsky R.A., et al. Conversion to laparotomy during laparoscopic cholecystectomy.// Annali Khirurgii. — 2010. — № 5. — P. 47-51. (in Russian)

9. Ivanov Y.V., Sazonov D.V., Lebedev D.P., et al. Prevention and treatment of intraoperative bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy.// Klinicheskaya praktika. — 2011. — №4. — P. 23-28. (in Russian)

10. Kargin A.P. Optimization of the surgical treatment of acute calculous cholecystitis in the central district hospital: Thesis PhD. — Saransk, 2011. — P. 17-18. (in Russian)

11. Kashtalyan M.A. Modern treatment tactics of the acute cholecystitis.// Ukrainskii zhurnal maloinvasivnoi endoskopicheskoi khirurgii. — 2009. — Vol. 13. №1. — P. 23-27. (in Russian)

12. Kochukov V.P. Conversion — a way to successful completion of the operation.// Endoscopicheskaya khirurgiya. — 2006. — Vol. 12. № 2. — P. 64-65. (in Russian)

13. Kuznetsov N.A., Brontveyn A.T., Aronov L.S., et al. The choice of tactics, timing and method of operation for acute cholecystitis.// Khirurgiya. — 2003. — № 5. — P. 35-40. (in Russian)

14. Lazebnyk L.B. The need for medical care after surgery on the stomach and gall bladder (literature review and own data).// Terapevticheskii arkhiv. — 2004. — №2. — P. 83-87. (in Russian)

15. Lazebnyk L.B. Ursodeoxycholic acid. On the 100th anniversary of the discovery.// Consilium-medicum. Gastroenterologiya. — 2002. — №6. — P. 23-26. (in Russian)

16. Mizurov N.A., Derbenyov A.G., Voronchikhin V.V. Errors and complications during operations on the biliary tract.// Zdravookhranenie Chuvashii. — 2010. — №1. — P. 51-56. (in Russian)

17. Nekrasov A.Y., Kasumyan S.A., Zubarev V.V., et al. The use of the fan-shaped laparolift during laparoscopic cholecystectomy in elderly patients.// Novosti khirurgii. — 2011. — Vol. 19. № 1. — P. 22-25. (in Russian)

18. Nechitailo M.E., Skums A.V., Galochka I.P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy.// Annali khirurgicheskoi gepatologii. — 2005. — №2. — P. 30-35. (in Russian)

19. Pererva O.V., Shumatov V.B., Makarov V.I., et al. Minimally invasive surgery in the treatment of complicated forms of acute

cholecystitis.// Tikhookeanskii medicinskii zhurnal. — 2011. — № 4. — P. 71-73. (in Russian)

20. Sazhin V.P., Fedorov A.V., Sazhin A.V. Endoscopicheskaya abdominal'naya khirurgiya. — Moscow: GEOTAR Media, 2010. — 512 p. (in Russian)

21. Semerikova N.A. Results of surgical treatment of the calculous cholecystitis, depending on the method of operation and comprehensive treatment: Thesis PhD. — Perm, 2012. — 262 p. (in Russian)

22. Skums A.V., Nechitailo M.E., Snopok Y.V. Classification of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy.// Klinicheskaya khirurgiya. — 2008. — №8. — P. 25-30. (in Russian)

23. Tokin A.N., Chistyakov A.A., Mamalygina L.A., et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients with acute calculous cholecystitis.// Khirurgiya. — 2008. — №11. — P. 26-30. (in Russian)

24. Truhan D.I., Viktorova I.A. Modern possibilities of conservative treatment of gallstone disease. Clinician school.// Medicinskii vestnik. — 2011. — №12. — P. 553. (in Russian)

25. Ukhanov A.P., Yashin A.S., Ignatiev A.I., et al. Causes of postoperative mortality in acute cholecystitis and measures to reduce them.// Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. — 2008. — Vol. 167. № 5. — P. 76-79. (in Russian)

26. Faizullin T.R., Galimov O.V. Dynamics of pain and general well-being in patients after different ways cholecystectomy.// Endoscopicheskaya khirurgiya. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 27-29. (in Russian)

27. Fedorov V.D. Surgical treatment of complications after laparoscopic cholecystectomy. // Plenum pravleniya associacii endoskopicheskoi khirurgii. — St. Petersburg, 2003. — P. 117-122. (in Russian)

28. Chernov V.N., Rodakov A.V. Selection of operations in minimally invasive surgery of acute cholecystitis.// Kafedra obschei khirurgii RostGMU. 1988-2008. — Rostov-in-Don, 2008. — P. 48-49. (in Russian)

29. Schurov K.Y. Treatment options Mirizzi syndrome: Dissertation. Sciences. — Khabarovsk, 2006. — P. 81. (in Russian)

30. Abdulrahman S. Al-Mulhim, Tarek T. Amin Outcome of Laparoscopic Cholecystectomy at a Secondary Level of Care in Saudi Arabia. // Saudi J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17 (1). — P. 47-52.

31. Akoğlu M., Ercan M., Bostanci E.B., et al. Surgical outcomes of laparoscopic cholecystectomy in scleroatrophic gallbladders.// Turk J Gastroenterol. — 2010. — Vol. 21(2). — P. 156-162.

32. Amjad S., Rizvi A., Asmat S., Akhtar S., et al. Forecast of difficult Laparoscopic cholecystectomy by Sonography: An added advantage. // Biomedical Research. — 2012. — №23(3). — P. 425-429.

33. Anand A. Conversion in Laparoscopic Cholecystectomy: An Evaluation Study.// JK Science. — 2007. — Vol. 9. — №4. — P. 171-174.

34. Ballal M., David G., Willmott S., et al. Conversion after laparoscopic cholecystectomy in England.// Surg Endosc. — 2009. — Vol. 23(10). — P. 2338-2344.

35. Chandio A., Timmons S., Majeed A., et al. Factors influencing the successful completion of laparoscopic cholecystectomy. // JSLS. — 2009. — Vol. 13(4). — P. 581-586.

36. Chang T.C., Lin M.T., Wu M.H., et al. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in the treatment of

acute cholecystitis.// Hepatogastroenterology. — 2009. — Vol. 56 (89). — P. 26-28.

37. Cho K.S., Baek S.Y., Kang B.C., et al. Evaluation of preoperative sonography in acute cholecystitis to predict technical difficulties during laparoscopic cholecystectomy.// J. Clin. Ultrasound. — 2004. — Vol. 32 (3). — P. 115-122.

38. De Reuver P.R., Sprangers M.A., Rauws E.A., et al. Impact of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy on quality of life: a longitudinal study after multidisciplinary treatment.// Endoscopy. — 2008. — Vol. 40(8). — P. 637-643.

39. Ercan M., Bostanci E.B., Teke Z., et al. Predictive factors for conversion to open surgery in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy.// J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A. — 2010. — Vol. 20 (5). — P. 427-434.

40. Hogan A.M., Hoti E., Winter D.C., et al. Quality of life after iatrogenic bile duct injury: a case control study.// Ann Surg. — 2009. — Vol. 249(2). — P. 292-295.

41. Hussein A. Difficult laparoscopic cholecystectomy: current data and control strategies.// Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2011. — Vol. 21 (4). — P. 211-217.

42. Jansen S., Jorgensen J., Caplehorn J., Hunt D. Preoperative ultrasound to predict conversion in laparoscopic cholecystectomy.// Surg. Laparosc. Endosc. — 1997. — Vol. 7(2). — P. 121-123.

43. Kama N.A., Doganay M., Dolapci M., et al. Risk factors resulting in conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery.// Am. J. Surg. — 2001. — Vol. 181. — P. 520-525.

44. Kirkpatrick A.W., et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome.// Intensive Care Med. — 2013. — Vol. 39(7). — P. 190-206.

45. Kumar S., Tiwary S., Agrawal N., et al. Predictive Factors for Difficult Surgery in Laparoscopic Cholecystectomy for Chronic Cholecystitis.// The Internet Journal of Surgery. — 2007. — Vol. 16(2). — URL: <https://ispub.com/IJS/16/2/8480>

46. Lee N.W., Collins J., Britt R., et al. Evaluation of preoperative risk factors for converting laparoscopic to open cholecystectomy.// Am Surg. — 2012. — Vol. 78(8). — P. 831-833.

47. Lipman J.M., Claridge J.A., Haridas M., et al. Preoperative findings predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy.// Surgery. — 2007. — Vol. 142(4). — P. 556-563.

48. Mercer S.J. Implementation of a specialist-led service for the management of acute gallstone disease.// Br J Surg. — 2004. —

Vol. 91. — P. 504-508.

49. Nachmani J., Supe A. Pre-operative prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy using clinical and ultrasonographic parameters.// Indian J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 24. — P. 16-18.

50. Ohta M., Iwashita Y., Yada K., et al. Operative timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in a Japanese institute.// JLS. — 2012. — Vol. 16(1). — P. 65-70.

51. Parmeggiani D., Cimmino G., Cerbone D., et al. Biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy: three case reports and literature review.// G. Chir. — 2010. — Vol. 31(1-2). — P. 16-19.

52. Pinto Paz M.E. Relation of pre-operative ecography to laparoscopic cholecystectomy difficulty at the Central Military Hospital.// Rev Gastroenterol Peru. — 2002. — Vol. 22(2). — P. 141-151.

53. Prakash K., Jacob G., Lekha V., et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.// Surg Endosc. — 2002. — Vol. 16(1). — P. 180-183.

54. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis.// J. Long Term. Eff. Med. Implants. — 2005. — Vol. 15(3). — P. 329-338.

55. Siddiqui T., MacDonald A., Chong P.S., Jenkins J.T. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials.// Am J Surg. — 2008. — Vol. 195(1). — P. 40-47.

56. Targarona E.M., Marco C., Balagué C., et al. How, when, and why bile duct injury occurs.// Surg Endosc. — 1998. — Vol. 12(4). — P. 322-326.

57. Tayeb M., Raza S.A., Khan M.R., et al. Conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: multivariate analysis of preoperative risk factors.// J. Postgrad. Med. — 2005. — Vol. 51(1). — P. 17-20.

58. Van der Velden J.J., Berger M.Y., Bonjer H.J., et al. Can sonographic signs predict conversion of laparoscopic to open cholecystectomy?// Surg Endosc. — 1998. — Vol. 12(10). — P. 1232-1235.

59. Yetim I., Dervisoglu A., Karaköse O., et al. Is advanced age a significant risk factor for laparoscopic cholecystectomy?// Minerva Chir. — 2010. — № Vol. 65(5). — P. 507-13.

60. Yetkin G., Uludag M., Citgez B., et al. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis.// Bratisl Lek Listy. — 2009. — Vol. 110(11). — P. 688-691.

**Информация об авторах:** Щербатых Андрей Викторович — заведующий кафедры факультетской хирургии, д.м.н., профессор; Большешапов Андрей Александрович — ассистент кафедры факультетской хирургии, к.м.н.; Шмаков Дмитрий Андреевич — аспирант кафедры факультетской хирургии, e-mail: [shmakov.dima.a@gmail.com](mailto:shmakov.dima.a@gmail.com).

**Information about the authors:** Scherbatykh Andrey V. — MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery; Bolsheshapov Andrey A. — MD, PhD, assistant of Faculty Surgery; Shmakov Dmitry A. — graduate student of Faculty Surgery, e-mail: [shmakov.dima.a@gmail.com](mailto:shmakov.dima.a@gmail.com).

© КУТЯКОВ В.А., САЛМИНА А.Б., ЧИКУН В.И. — 2015  
УДК 340.6 : 577.118(048.8)

## КОНЦЕНТРАЦИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ ПРАКТИКЕ

Виктор Андреевич Кутяков, Алла Борисовна Салмина, Владимир Иванович Чикун  
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов, кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, кафедра судебной медицины ИПО, зав. — д.м.н., проф. В. И. Чикун)

**Резюме.** Авторами представлено обзор литературы, содержащей сведения о концентрации макро- и микроэлементов в различных биологических объектах, полученных от живых лиц и трупов при проведении судебно-медицинских экспертиз. В статье отмечены особенности поступления, распределения, депонирования, механизм детоксикации и экскреции микроэлементов, а также органы-мишени воздействия металлов. Недостаток и избыток поступления металлов в организм человека могут быть причиной возникновения различных патологических состояний. Рассматриваются вопросы выбора оптимального объекта при проведении судебно-медицинских экспертиз. В связи с нечетким определением «нормы» содержания микроэлементов в судебной медицине в силу ее специфических задач требуется наличие в спектральной лаборатории предварительно изученной коллекции объектов. Определение содержания макро- и микроэлементов в разнообразных объектах является важным судебно-медицинским диагностическим признаком.

**Ключевые слова:** микроэлементы, биологические объекты, судебно-медицинская экспертиза, диагностический признак.

## THE CONCENTRATION OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN BIOLOGICAL OBJECTS AS A DIAGNOSTIC SIGN IN FORENSIC MEDICAL EXPERT PRACTICE

Victor A. Kutyaev, Alla B. Salmina, Vladimir I. Tchikun  
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** The authors provide an overview of the literature containing information about the concentration of macro- and microelements in various biological objects derived from living persons and dead bodies during forensic examinations. The article noted especially income distribution, the deposit, the mechanism of detoxification and excretion of trace elements, as well as target organ effects of metals. Lack and excess metal input into the human body may be the cause of various disease states. The problems of selecting the optimal object during forensic examinations. Due to the unclear definition of the «norm» of trace elements in forensic medicine because of its particular task requires presence in spectral laboratory preliminary study of a collection of objects. Determination of macro- and microelements in a variety of objects is an important forensic diagnostic feature.

**Key words:** minerals, biological objects, a forensic medical examination, diagnostic feature.

Роль различных химических элементов в физиологической деятельности организма и поддержании здоровья человека неоспорима. Несмотря на их важность для организма, в физиологии и биохимии до настоящего времени нет четкого представления о конкретной значимости очень многих микроэлементов и о количественном содержании их в различных средах организма в норме и патологии [38]. Общее число химических элементов в организме человека, точно не установлено, в различных источниках приводятся значения от 60 до 81 [2; 35].

По классификации, основанной на количественном признаке, все минеральные элементы делятся на три группы в соответствии с их содержанием в организме: макро-, микро- и ультрамикроэлементы [15]. Согласно классификации, основанной на биологической роли элементов, минеральные элементы, обнаруженные в организме, делят на три группы: 1) жизненно необходимые (эссенциальные); 2) условно необходимые; 3) с малоизученной или неизвестной ролью [47]. Известно, что избыток некоторых металлов может вызывать различные расстройства: неврологические, нефрологические, иммунологические, сердечные, двигательные, репродуктивные, генетические и др. [58].

### Патогенез и механизм токсического действия металлов

В патогенезе отравлений и функциональных нарушений организма, экспонированного тяжелыми металлами, сочетаются специфические элементы (избирательная токсичность) и реакции стрессорного, неспецифического характера. Ведущим механизмом токсического действия тяжелых металлов признается угнетение ими многих ферментных систем в результате блокирования сульфгидрильных и других функциональных групп в активных центрах и других биологически важных участках белковых молекул [24].

### Мишени токсического воздействия металлов

Отравление тем или иным элементом наступает при достижении в критическом органе (органах) дозы, достаточной для нарушения нормального функционирования органа. Нарушение работы критического органа в свою очередь приводит к изменению биохимических показателей, определяемых этим органом [11]. Эффекты токсического воздействия неорганических веществ на организм характеризуются как общими признаками ядовитых воздействий, так и специфическими проявлениями [20]. В связи с этим в токсикологии неорганических соединений введены понятия: критический орган, критическая концентрация для клетки и органа, критический эффект. Органы, в которых при экспозиции химического вещества могут наблюдаться критические токсические эффекты, называются органами-мишенями этого вещества [9].

### Оценка элементного статуса организма человека

Оценка элементного статуса человека является основным вопросом определения влияния на здоровье человека дефицита, избытка или нарушения тканевого перераспределения макро- и микроэлементов. Главной задачей всегда является выбор наиболее подходящих

для целей исследования биосубстратов и методов анализа [23].

### Методы определения металлов в биологических объектах

Для идентификации и количественного определения микро- и макроэлементов в биологических объектах в экспертной практике применяются разнообразные методы: спектральные, фотометрические, электрохимические, хроматографические, иммунохимические и другие [3; 4; 5; 13; 23; 52].

### Выбор оптимального биосубстрата

Выбор биосубстрата определяется следующими основными условиями:

- адекватностью (установлением корреляционной зависимости содержания вещества или его метаболитов в субстрате с уровнем экспозиции);

- доступностью и простотой;

- достаточной устойчивостью при хранении;

- возможностью применить несколько методов исследования образца.

Наиболее широко используемым биологическим материалом, который отвечает большинству указанных требований, является кровь. Кроме этого, биосубстратами могут служить также волосы (шерсть животных), селезенка, головной мозг, печень, почка.

Существующим нормативным документом [28] утверждён порядок отбора объектов для исследования при подозрении на отравление соединениями свинца, таллия, мышьяка (хроническое), в то же время не регламентирован перечень объектов, подлежащих исследованию при подозрении на отравление соединениями других металлов.

Вопрос о содержании элементов в организме человека в норме и при патологических состояниях, особенно для целей судебно-медицинской экспертизы, освещен недостаточно. Одним из наиболее важных вопросов оценки результатов анализа, связанных с количественным определением элементов в организме человека является сопоставление с «нормальным» содержанием этих элементов [23].

Обсуждая возможности использования определения содержания макро- и микроэлементов в практике судебно-медицинской экспертизы, следует отметить следующее: приведенный перечень основных направлений судебно-медицинских исследований микроэлементного состава органов, тканей и выделений человека показывает, с какой тщательностью и все возрастающим интересом судебные медики ведут поиски объективных признаков, помогающих решению сложных экспертных задач.

Определение физиологического содержания макро- и микроэлементов в органах и тканях позволяет проводить судебно-медицинские экспертизы по установлению наличия костной ткани в золе костров, устанавливать отдельные временные интервалы давности захоронения трупов по костям, устанавливать характер органа или ткани при их обнаружении в минимальных количествах, живо- или мертворожденность младен-

цев по крови и ткани легкого, прижизненность или посмертность странгуляционной борозды, характер выделений человека, конкретизировать их принадлежность определенному лицу. Вероятностные дифференциальные признаки в сочетании с другими данными могут иметь определенное экспертное значение, например, установление возраста по макро- и микроэлементам костной ткани. Однако исследования В.М. Колосовой показывают, что только в возрасте от 1 месяца до 17–20 лет удастся получить дифференциальные интервалы в пределах 3–5 лет [18].

Одним из условий проведения названных судебно-медицинских экспертных исследований является наличие в лаборатории предвзято изученной коллекции объектов. Эти объекты служат в качестве образцов для сравнительного исследования с объектом, направленным на экспертизу. Особенность судебно-медицинских исследований заключается в том, что к ним предъявляются строгие и весьма определенные требования, включающие выбор системы исследования, тщательность подбора объектов, объективность оценки сравниваемых данных и т.д. [23; 50].

В связи с этим имеющиеся в литературе цифровые данные о «нормальном» содержании элементов в организме человека и о «стандартном» человеке могут иметь лишь ориентировочное значение. Кроме того, данные разных авторов иногда трудно сопоставить между собой, а в отдельных случаях они носят даже противоречивый характер [38]. Важное доказательственное значение может иметь учет коэффициентов соотношений химических элементов в биологических объектах для получения средних данных об органо-тканевой химической топографии и решения ряда диагностических и идентификационных задач [45].

#### **Значение содержания микро- и макроэлементов для судебно-медицинской экспертизы**

Данные о содержании микро- и макроэлементов в биологических объектах применимы при проведении следующих судебно-медицинских исследований:

- повреждения тупыми твердыми и острыми предметами;
- прижизненное и посмертное происхождение, давность образования телесных повреждений;
- поражение техническим электричеством;
- огнестрельные повреждения;
- странгуляционная асфиксия;
- утопление;
- охлаждение организма;
- определение живо- и мертворожденности младенцев;
- заболевания;
- давность наступления смерти и захоронения трупов;
- видовая принадлежность биологических объектов;
- отождествление личности;
- острые и хронические отравления [21; 23].

Изучение макро- и микроэлементного состава биологических объектов может иметь важное значение в судебно-медицинской практике, поскольку полученные данные часто являются необходимыми при решении конкретных судебно-экспертных задач [17; 25; 33; 43].

Содержание макро- и микроэлементов в коже, а также их соотношение использовалось для дифференцировки прижизненности странгуляционной борозды [6, 10].

Количественное содержание ряда макро- и микроэлементов в печени новорожденного можно использовать как критерий диагностики живорожденности [26]; содержание макро- и микроэлементов в крови и меконии новорожденных младенцев может быть рекомендовано для судебно-медицинской диагностики их возраста внутриутробной жизни [30]. Снижение уровня МЭ (цинк, селен, марганец) в сыворотке крови и легких может достоверно свидетельствовать об остром обшир-

ном травматическом повреждении внутренних органов [54; 57].

В судебной медицине проведение и оценка результатов анализа должны проводиться в соответствии с теорией криминалистической идентификации, в основе которой находится сравнительное исследование сопоставимых между собой объектов. При подозрении на наступление смерти от отравления «металлическими» ядами анализ органов и тканей из трупа необходимо проводить параллельно с пробами аналогичных органов и тканей из коллекции спектральной лаборатории (условная «норма»), что позволяет выявлять повышенное содержание конкретных химических элементов в представленных на анализ объектах [21; 23; 42; 51].

Выявлены существенные гендерные различия в элементном составе лиц в условиях хронического стресса и действия патогенетических механизмов, лежащих в основе суицидальности [31]. Исследованиями Negazy et al. показана корреляционная связь между концентрацией некоторых микроэлементов (свинец, медь, цинк, железо) с развитием анемии [41], цинка, свинца, меди — с развитием астмы у детей [40].

Группой исследователей показано, что при инсулинозависимом сахарном диабете происходит достоверное повышение общей концентрации катионов цинка в крови с одновременным достоверным снижением концентрации лабильного цинка [8].

Установленные значимые различия в концентрации цинка, ртути, свинца, меди, кадмия в костях человека и животных могут быть успешно использованы для дифференцировки видовой принадлежности [44; 48].

Другими исследованиями показано, что уровень свинца, цинка и бария в ребрах изменялся при онкологических заболеваниях, цереброваскулярных и костных расстройствах соответственно [34; 56].

Для диагностики возраста человека В.Н. Звягиным разработан комплекс методик, основанных на построении множественной полиномиальной регрессии. Одна из них включает индивидуальную диагностику возраста по комплексу отношений макро- и микроэлементов с учетом размерной характеристики черепа и зарощенности швов [12].

При изучении влияния алкогольной интоксикации на концентрацию селена в крови, печени, почках, сердечной и скелетной мышечной ткани при различных причинах смерти обнаружено снижение содержания селена во всех изученных органах [1; 29]. Статистически значимые различия уровня цинка в сыворотке крови обнаружены у лиц, систематически или эпизодически употреблявших этанол [49].

При исследовании кожи из зон термических ожогов и неповрежденной кожи выявлено, что при термических ожогах, приводящих к смерти, в зоне повреждения кожи возникают изменения уровня ряда макро- и микроэлементов, которые характеризуются определенной направленностью. Динамика уровня данных элементов в комплексе с другими признаками может быть использована для установления факта ожога [16].

А.Б. Шадымов с соавт. предлагает использовать данные качественного и количественного химического состава костей ткани свода черепа для решения различных следственных вопросов [32].

Аграфениным А.В. с соавт. предложено применять метод спектрометрии плазмы с лазерной абляцией и возбуждением эмиссионного спектра (СПЛАВ) в судебной медицине для анализа микрообъектов (объектов размерами менее 1 мм и массой менее 1 мг), следов наложения одних объектов на другие, послыдного и пространственного (2D и 3D) анализа наряду с обычным валовым анализом состава объектов криминалистической экспертизы. Преимуществом указанного метода является возможность сравнительного анализа микро- и макроэлементов по единому градуировочному графику, а также возможность картирования по элементам с целью установления целого по частям при повреждении

или отсутствию единой границы раздела [4].

Изучено влияние некоторых факторов на отложение металлов, являющихся компонентами продуктов выстрела, в области огнестрельных повреждений. Приведены результаты исследования для некоторых конкретных видов оружия, которые могут быть использованы при производстве судебно-медицинских экспертиз с применением эмиссионного спектрального анализа [22; 55].

Результаты исследований показывают, что по особенностям элементного состава волос человека существует возможность: устанавливать их половую принадлежность; дифференцировать волосы беременных и небеременных женщин; дифференцировать мужские и женские волосы молодого возраста от волос лиц старческого возраста [46]; показана корреляционная связь между возрастом, полом и содержанием алюминия, серебра в волосах и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды [59].

Установлено влияние давности наступления смерти (ДНС) на химический состав кожи и внутренних органов человека, и было отмечено снижение содержания некоторых микроэлементов в недельных интервалах достоверности на протяжении до двух месяцев [27].

Группой авторов показана возможность применения в качестве диагностических признаков территории проживания групп элементов, отношений элементов, отношений изотопов, различные комбинации элементов, изотопов и их отношений [14; 19].

В результате экспериментального исследования элементного состава костной ткани трупов людей методом лазерной масс-спектрометрии установлены различия в содержании отдельных химических элементов в костной ткани трупов в зависимости от их половой принадлежности, а также в содержании некоторых элементов в правой и левой частях скелета. Использование метода лазерной масс-спектрометрии костной ткани позволяет получать количественные значения концентраций всех элементов в широком динамическом диапазоне, что делает перспективным использование метода для решения судебно-медицинских идентификационных задач [7].

Установлено, что содержание меди и цинка в плазме преступников, страдающих шизофренией, отличается

от содержания у больных шизофренией, не склонных к преступлениям, что может быть использовано в судебно-психиатрической экспертизе [53].

#### Заключение

Объективность и результативность исследований объектов предполагает обязательный учет правильности выбора проб, их стабильность, отбор наиболее существенных для исследования элементов, точное соблюдение методик, всестороннюю оценку полученных результатов.

Данные литературы показывают целесообразность, в некоторых случаях необходимость количественного определения макро- и микроэлементов при проведении судебно-медицинских экспертиз с целью установления тяжести вреда здоровью, верификации диагноза в различных случаях смерти, идентификации личности, определения давности наступления смерти, диагностики острых смертельных отравлений и других задач как объективных критериев для суждения о причинах смерти.

Судебно-химические (как часть судебно-медицинских) по определению концентрации элементов в различных биологических объектах должны совершенствоваться благодаря оптимизации и унификации операций отбора проб биоматериалов, пробоподготовки с учетом токсикодинамических и токсикокинетических параметров и природы химических форм, определяемых элементов, валидационной оценки методик анализа, адекватной интерпретации полученных результатов с учетом предварительно изученной коллекции образцов для сравнительного исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

**Материал поступил в редакцию:** 27.02.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авходиев Г.И., Кузьмина О.В. Содержание селена в некоторых органах и тканях при алкогольной интоксикации. // Проблемы экспертизы в медицине. — 2002. — Т. 2. Вып. 7-3. — С. 20-22.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
3. Аграфенин А.В. Применение метода спектроскопии плазмы с лазерной абляцией и возбуждением для количественного определения микро- и макроэлементов в биосубстратах человека и животных // Микроэлементы в медицине. — 2012. — Т. 13. № 2. — С. 40.
4. Аграфенин А.В., Безрукова П.В. Спектрометрия плазмы с лазерной абляцией и возбуждением эмиссионных спектров (СПЛАВ, LIPS, LIBS) в экологии, биологии и медицине (обзор). // Микроэлементы в медицине. — 2014. — Т. 15. № 4. — С. 8-22.
5. Анализ следовых количеств веществ / Е.Е. Стойкова, А.В. Порфирьева, Г.А. Евтюгин. — Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет им. В. И. Ульянова-Ленина, 2010. — 72 с.
6. Ананьев Г.В. Исследование содержания макро- и микроэлементов и свободного гистамина для определения прижизненности странгуляционной борозды // Материалы 5 Всесоюзной научной конференции судебных медиков (2-5 июля 1969 г.). — Л.: Медицина. — 1969. — С. 433-437.
7. Беляев Н.Е., Макеев Е.В., Леонов Б.И. Использование различий элементного состава костей для решения идентификационных вопросов о принадлежности костных останков. // Проблемы экспертизы в медицине. — 2004. — Т. 4. Вып. 13-1. — С. 13-15.
8. Гарипова М.И., Ильина О.С., Буторина О.Л. и др.

Повышение общей концентрации катионов цинка и снижение концентрации лабильного цинка в крови больных сахарным диабетом типа I. // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 4-2. — С. 368-370.

9. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 280 с.

10. Десатов В.П., Колпакова Э.И., Григорьев М.В., Осипов А.И. Содержание микроэлементов в прижизненных и смертных странгуляционных бороздах. // Материалы 5 Всесоюзной научной конференции судебных медиков (2-5 июля 1969 г.). — Л.: Медицина, 1969. — С. 437-439.

11. Еришов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.

12. Зайченко А.А., Коченкова О.В., Анисимова Е.А. и др. Закономерности облитерации зубчатых швов черепа человека (обзор). // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7. № 3. — С. 567-572.

13. Ищенко А.А. Спектральные методы анализа: Учебное пособие. — М.: Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 2013. — 167 с.

14. Карманова Л.В., Суханов С.Г. Экологическая физиология биоэлементов у жителей республики Коми. // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 5. — С. 73-77.

15. Ковальский В.В. Геохимическая экология. — М.: Наука, 1974. — 134 с.

16. Козлов С.Н. О динамике уровня некоторых макро- и микроэлементов в коже при ожоговой травме. // Вопросы судебно-медицинской экспертизы и криминалистики. — 1972. — № 4. — С. 208-210.

17. Колокольцев Е.Ф. Материалы 5 Всесоюзной научной конференции судебных медиков (2-5 июля 1969 г.). — Л.: Медицина. — 1969. — Т. 1. — С. 423-425.
18. Колосова В.М., Табакман М.Б. Судебно-медицинское значение исследования макро- и микроэлементов в организме человека // Материалы 5 Всесоюзной научной конференции судебных медиков (2-5 июля 1969 г.). — Л.: Медицина, 1969. — Т. 1. — С. 10-15.
19. Крымова Т.Г., Балин В.Н., Костицын Ю.А., Колкутин В.В. Геохимические показатели определения территории проживания индивидов на основе результатов анализа элементного состава зубов человека в интересах судебно-медицинской стоматологической экспертизы. // Стоматология. — 2007. — № 3. — С. 21-27.
20. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. — Л.: Медицина, ЛО, 1972. — 184 с.
21. Лузанова И.С., Плетенева Т.В., Максимова Т.В. и др. Определение содержания таллия в моче человека при острых отравлениях методом атомно-абсорбционной спектрометрии. // Судебно-медицинская экспертиза. — 2008. — №5. — С. 41-44.
22. Макаренко Т.Ф., Лузанова И.С., Чиркова О.Г. Применение эмиссионного спектрального анализа при судебно-медицинской экспертизе огнестрельных повреждений (экспериментальные исследования). // Судебно-медицинская экспертиза. — 2009. — № 6. — С. 27-31.
23. Назаров Г.Н., Макаренко Т.Ф. Методы спектрального анализа в судебной медицине. — М.: ЭСИ, 1994. — 360 с.
24. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — 608 с.
25. Павлова А.З., Богомолов Д.В., Ларёв З.В., Аманмурадов А.Х. Волосы как объект исследования при отравлениях солями тяжелых металлов. // Судебно-медицинская экспертиза. — 2012. — № 6. — С. 25-29.
26. Пашиян Г.А., Маршани З.М. Судебно-медицинское значение количественного содержания ряда микроэлементов в печени новорожденного при экспертизе живорожденности. // Материалы 5 Всесоюзной научной конференции судебных медиков (2-5 июля 1969 г.). — Л.: Медицина. — 1969. — С. 439-442.
27. Повстаный В.А., Козлов С.В. Современное состояние вопроса установления давности наступления смерти (обзор литературы). // Буковинський медичний вісник. — 2013. — Т. 17. № 3 (67). Ч. 1. — С. 130-132.
28. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.05.2010 г. №346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации».
29. Скальный А.В. Содержание свинца, сурьмы, хрома, кадмия, титана, никеля и стронция в волосах при хронической алкогольной интоксикации. // Гигиена и санитария. — 1990. — № 5. — С. 80-82.
30. Турбаев О.Н. Экспертное значение макро- и микроэлементов крови и мекония новорожденных при установлении внутриутробного возраста. // Материалы 5 Всесоюзной научной конференции судебных медиков (2-5 июля 1969 г.). — Л.: Медицина. — 1969. — С. 442-444.
31. Фесюн А.Д., Скальный А.В. Депрессия и элементный статус человека. // Микроэлементы в медицине. — 2009. — № 10. вып. 1-2. — С. 71-78.
32. Шадымов А.Б., Воронкин К.И., Пивоваров А.В. и др. Перспективы спектральных исследований костей. // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2011. — Т. 26. № 1, Вып. 2. — С. 10-13.
33. Ярошинская А.П. Содержание макро- и микроэлементов в плазме крови в условиях воздействия серосодержащих поллютантов. // Естественные науки. — 2011. — № 2 (35). — С. 163-171.
34. Alissa E.M., Ferns G.A. Heavy Metal Poisoning and Cardiovascular Disease. // J Toxicol. — 2011 : 870125.
35. Bhat U.N., Khan A.B. Heavy metals: An ambiguous category of inorganic contaminants, nutrients and toxins. // Research Journal of Environmental Sciences. — 2011. — Vol. 5 (8). — P. 682-690.
36. Caroli S.A., et al. The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. // Crit. Rev. Anal. Chem. — 1994. — Vol. 24(5, 6). — P. 363-398
37. Dang H.S., Pullat R. Normal concentration and excretion ratio of uranium in serum of normal individuals in India. // Health Phys. — 1993. — Vol. 65(3). — P. 303-305.
38. Drobyshev A.I., Aladyshkina A.E. Atomic Emission Spectrochemical Analysis of Human Tissues. // Journal of Analytical Chemistry. — 2011. — Vol. 66. No. 8. — P. 777-780.
39. Filella M., Belzile N., Chen Yu-W. Human Exposure to Antimony. II. Contents in Some Human Tissues Often Used in Biomonitoring (Hair, Nails, Teeth). // Critical Reviews in Environmental Science and Technology. — Taylor & Francis Group, LLC, 2012. — P. 1058-1115.
40. Ghaffari J., Rafatpanah H., Nazari Z., Abaskhanian A. Serum Level of Trace Elements (Zinc, Lead, and Copper), Albumin and Immunoglobulins in Asthmatic Children. // Zahedan J Res Med Sci. — 2013. — Vol. 15 (9). — P. 27-30.
41. Hegazy A.A., et al. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children. // BMC Research Notes. — 2010. — Vol. 3. — P. 133-141.
42. Katoh Y., Sato T., Yamamoto Y. Determination of multielement concentrations in normal human organs from the Japanese. // Biol Trace Elem Res. — 2002. — Vol. 90 (1-3). — P. 57-70.
43. Krebs N., et al. Assessment of trace elements in human brain using inductively coupled plasma mass spectrometry. // J Trace Elem Med Biol. — 2014. — Vol. 28. — P. 1-7.
44. Lanocha N., et al. Comparison of Metal Concentrations in Bones of Long-Living Mammals. // Biol Trace Elem Res. — 2013. — Vol. 152(2). — P. 195-203.
45. Leśniewicz A. Mineral Composition of Human fascia lata. // Biol Trace Elem Res. — 2014. — Vol. 159. — P. 440-444.
46. Lv J., et al. Identification of Human Age Using Trace Element Concentrations in Hair and the Support Vector Machine Method. // Biol Trace Elem Res. — 2011. — Vol. 143. — P. 1441-1450.
47. Madrid L. Heavy metals: Reminding a long standing and sometimes forgotten controversy. // Geoderma. — 2010. — Vol. 155. — P. 128-129.
48. Maksymowicz K., et al. Chemical composition of human and canine fascia lata // Biochimica Polonica Acta. — 2012. — Vol. 59, No 4. — P. 531-535.
49. Morawska A., Król A., Gomółka E., et al. Disturbances of zinc homeostasis among alcoholics. // Problems of Forensic Sciences. — 2003. — Vol. LV. — P. 120-130.
50. Sadlik J.K. Interpretation of results of chemico-toxicological analysis and opininating in cases of poisoning by inorganic compounds. // Arch Med Sadowej Kryminol. — 2007. — Vol. 57 (2). — P. 215-219.
51. Sadlik J.K. A Case of intoxication with zinc phosphide. // Problems of Forensic Sciences. — 2011. — Vol. 88. — P. 345-353.
52. Singh V.K., Rai A.K. Prospects for laser-induced breakdown spectroscopy for biomedical applications: a review. // Lasers in Medical Science. — 2011. — Vol. 26. — P. 673-687.
53. Tokdemir M., Polat S.A., Acik Y., et al. Blood zinc and copper concentrations in criminal and noncriminal schizophrenic men. // Arch Androl. — 2003. — Vol. 49(5). — P. 365-368.
54. Wang G., Lai X., Yu X., Wang D., Xu X. Altered levels of trace elements in acute lung injury after severe trauma. // Biol Trace Elem Res. — 2012. — Vol. 147 (1-3). — P. 28-35.
55. Vanini G. Multivariate optimisation of ICP OES instrumental parameters for Pb/Ba/Sb measurement in gunshot residues. // Microchemical Journal. — 2015. — Vol. 120. — P. 58-63.
56. Yoshinaga J., Suzuki T., Morita M., Hayakawa M. Trace elements in ribs of elderly people and elemental variation in the presence of chronic diseases. // Sci Total Environ. — 1995. — Vol. 162 (2-3). — P. 239-252.
57. Yuan W.A., Yu X.J., Liu F.Q., et al. Effects of trace element supplementation on the inflammatory response in a rabbit model of major trauma. // J Trace Elem Med Biol. — 2010. — Vol. 24(1). — P. 36-41.
58. Zahira F., Rizwia S. J., Haq S. K., Khan R.H. Low dose mercury toxicity and human health. // Environmental Toxicology and Pharmacology. — 2005. — Vol. 20. Is. 2. — P. 351-360.
59. Zakrgynska-Fontaine V., Dorg J.-Ch., Ojasoo T., et al. Study of the Age and Sex Dependence of Trace Elements in Hair by Correspondence Analysis. // Biological Trace Element Research. — 1998. — Vol. 61. — P. 161-168.

## REFERENCES

1. Avhodiev G.I., Kuzmina O.V. The content of selenium in certain organs and tissues in alcohol intoxication. // Problemy ekspertizy v medicine. — 2002. — Vol. 2. No 7-3. — P. 20-22. (in Russian).
2. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Microelementoses person (etiology, classification, organopathology). — Moscow: Medicina, 1991. — 496 p. (in Russian).

3. Agrafenina A.V. Application of plasma spectroscopy with laser ablation and excitation for the quantitative determination of micro and macro biosubstrates in humans and animals // *Mikroelementy v meditsine*. — 2012. — Vol. 13. № 2. — P. 40. (in Russian).
4. Agrafenina A.V., Bezrukov P.V. Plasma spectrometry laser ablation and excitation emission spectra (ALLOY, LIPS, LIBS) in ecology, biology and medicine (Review). // *Mikroelementy v meditsine*. — 2014 — Vol. 15. № 4. — P. 8-22. (in Russian).
5. Analiz sledovykh kolichestv veshestv / E.E. Stoykova, A.V. Porfir'eva, G.A. Evtyugin. — Kazan: Kazan (Volga) Federal University Named after V.I. Ulyanov-Lenin, 2010. — 72 p. (in Russian).
6. Ananiev G.V. Study the content of macro- and microelements and free histamine for the determination of in vivo strangulation furrow 5 // *Materialy 5 Vsesoyuznoi nauchnoi konferencii sudebnykh medikov (2-5 July 1969)*. — Leningrad: Meditsina, 1969. — P. 433-437. (in Russian).
7. Benyaev N.E., Makeev E.V., Leonov B.I. Using the difference of the elemental composition of bone to address the question of ownership identification of skeletal remains. // *Problemy ekspertizy v medicine*. — 2004. — Vol. 4. No. 13-1. — P. 13-15. (in Russian).
8. Garipova M.I., Ilyin O.S., Butorina O.L., et al. Increased total concentration of zinc cations and reducing the concentration of labile zinc in the blood of patients with diabetes mellitus type I. // *Fundamentalnye issledovaniya*. — 2013. — № 4-2. — P. 368-370. (in Russian).
9. Golikov S.N., Sanotsky I.V., Tiunov L.A. General mechanisms of toxic action. — Leningrad: Meditsina, 1986. — 280 p. (in Russian).
10. Desyatov V.P., Kolpakova E.I., Grigoriev M.V., Osipov A.I. The content of trace elements in his lifetime and posthumous strangulation furrows. // *Materialy 5 Vsesoyuznoi nauchnoi konferencii sudebnykh medikov (2-5 July 1969)*. — Leningrad: Meditsina, 1969. — P. 437-439. (in Russian).
11. Ershov Y.A., Pleteneva T.V. Mechanisms of toxic action of inorganic compounds. — Moscow: Meditsina, 1989. — 272 p. (in Russian).
12. Zaichenko A.A., Kochenkova O.V., Anisimova E.A., et al. Patterns of obliteration of serrated sutures of a human skull (review). // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy jurnal*. — 2011. — Vol. 7. № 3. — P. 567-572. (in Russian).
13. Ishchenko A.A. Spectral analysis methods: the manual. — Moscow: Moscow State University of Fine Chemical Technology named after M.V. Lomonosov, 2013. — 167 p. (in Russian).
14. Karmanova L.V., Sukhanov S.G. Ecological physiology bioelements residents of the Republic of Komi. // *Fundamentalnye issledovaniya*. — 2011. — № 5. — P. 73-77. (in Russian).
15. Kowalski V.V. Geochemical ecology. — Moscow: Nauka, 1974. — 134 p. (in Russian).
16. Kozlov S.N. The dynamics of the level of some macro- and microelements in the skin in burn injury. // *Voprosy sudebno-meditsinskoj ekspertizy i kriminalistiki*. — 1972. — № 4. — P. 208-210. (in Russian).
17. Kolokoltsev E.F. *Materialy 5 Vsesoyuznoi nauchnoi konferencii sudebnykh medikov (July 2-5, 1969)*. — Leningrad: Meditsina, 1969. — Vol. 1. — P. 423-425. (in Russian).
18. Kolosova V.M., Tabakman M.B. Forensic importance of the study of macro- and micronutrients in humans // *Materialy 5 Vsesoyuznoi nauchnoi konferencii sudebnykh medikov (2-5 July 1969)*. — Leningrad: Meditsina, 1969. — Vol. 1. — P. 10-15. (in Russian).
19. Krymova T.G., Balin V.N., Kostitsyn Y.A., Kolkutin V.V. Geochemical indicators determining the territory of residence of individuals on the basis of the analysis of the elemental composition of human teeth in the interest of forensic dental examination. // *Stomatologiya*. — 2007. — № 3. — P. 21-27. (in Russian).
20. Levina E.N. General Toxicology metals. — Leningrad: Meditsina, LO, 1972. — 184 p. (in Russian).
21. Luzanova I.S., Pleteneva T.V., Maximova T.V., et al. Determination of thallium in human urine in acute poisoning by atomic absorption spectrometry. // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. — 2008. — №5. — P. 41-44. (in Russian).
22. Makarenko T.F., Luzanova I.S., Chirkova O.G. Application of emission spectral analysis in forensic gunshot injuries (experimental studies). // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. — 2009. — № 6. — P. 27-31. (in Russian).
23. Nazarov G.N., Makarenko T.F. Methods of spectral analysis in forensic medicine. — Moscow: ESI, 1994. — 360 p. (in Russian).
24. General Toxicology / Ed. B.A. Kurlandskiy, B.A. Filov. — Moscow: Meditsina, 2002. — 608 p. (in Russian).
25. Pavlova A.Z., Bogomolov D.V., Larev Z.V., Amanmuradov A.H. Hair as an object of study for poisoning with salts of heavy metals. // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. — 2012. — № 6. — P. 25-29. (in Russian).
26. Pashinyan G.A., Marshani Z.M. Forensic importance of the quantitative content of some trace elements in the liver of a newborn in the examination of live birth. // *Materialy 5 Vsesoyuznoi nauchnoi konferencii sudebnykh medikov (2-5 July 1969)*. — Leningrad: Meditsina, 1969. — P. 439-442. (in Russian).
27. Povstyaniy V.A., Kozlov S.V. The current state of the issue of establishing the time of death (review). // *Bukovynskiy medichnyy vestnik*. — 2013. — Vol. 17. №3 (67). Part 1. — P. 130-132. (in Russian).
28. Priraz Ministerstva zdravookhraneniya I sotsialnogo razvitiya Rossiyskoi Federatsii 12.05.2010, №346n "Ob utverzhenii poryadka organizatsii I proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz v gosudarstvennikh sudebno-ekspertnykh utchrezhdeniyakh Rossiyskoi Federatsii". (in Russian).
29. Skalniy A. The presence of lead, antimony, chromium, cadmium, titanium, nickel and strontium in the hair during chronic alcohol intoxication. // *Gigiena I sanitariya*. — 1990. — № 5. — P. 80-82. (in Russian).
30. Turebaev O.N. Expert importance of macro- and micronutrients blood and meconium newborn in establishing the intrauterine age. // *Materialy 5 Vsesoyuznoi nauchnoi konferencii sudebnykh medikov (2-5 July 1969)*. — Leningrad: Meditsina, 1969. — P. 442-444. (in Russian).
31. Fesyun A.D., Skalniy A. Depression and elemental status of a person. // *Mikroelementy v medicine*. — 2009. — № 10 (1-2). — P. 71-78. (in Russian).
32. Shadymov A.B., Voronkin K.I., Pivovarov A.V., et al. Prospects for spectral studies of the bones. // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk)*. — 2011. — Vol. 26. №1, Pt. 2. — P. 10-13. (in Russian).
33. Yaroshinskaya A.P. The content of macro- and microelements in blood plasma under the effect of sulfur pollutants. // *Estestvennye nauki*. — 2011. — № 2 (35). — P. 163-171. (in Russian).
34. Alissa E.M., Ferns G.A. Heavy Metal Poisoning and Cardiovascular Disease. // *J Toxicol*. — 2011 : 870125. PubMed: 21912545.
35. Bhat U.N., Khan A.B. Heavy metals: An ambiguous category of inorganic contaminants, nutrients and toxins. // *Research Journal of Environmental Sciences*. — 2011. — Vol. 5 (8). — P. 682-690.
36. Caroli S.A., et al. The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. // *Crit. Rev. Anal. Chem.* — 1994. — Vol. 24(5, 6). — P. 363-398.
37. Dang H.S., Pullat R. Normal concentration and excretion ratio of uranium in serum of normal individuals in India. // *Health Phys.* — 1993. — Vol. 65(3). — P. 303-305.
38. Drobyshev A.I., Aladyshkina A.E. Atomic Emission Spectrochemical Analysis of Human Tissues. // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2011. — Vol. 66. No. 8. — P. 777-780.
39. Filella M., Belzile N., Chen Yu-W. Human Exposure to Antimony. II. Contents in Some Human Tissues Often Used in Biomonitoring (Hair, Nails, Teeth). // *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. — Taylor & Francis Group, LLC, 2012. — P. 1058-1115.
40. Ghaffari J., Rafatpanah H., Nazari Z., Abaskhanian A. Serum Level of Trace Elements (Zinc, Lead, and Copper), Albumin and Immunoglobulins in Asthmatic Children. // *Zahedan J Res Med Sci*. — 2013. — Vol. 15 (9). — P. 27-30.
41. Hegazy A.A., et al. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children. // *BMC Research Notes*. — 2010. — Vol. 3. — P. 133-141.
42. Katoh Y., Sato T., Yamamoto Y. Determination of multielement concentrations in normal human organs from the Japanese. // *Biol Trace Elem Res*. — 2002. — Vol. 90 (1-3). — P. 57-70.
43. Krebsa N., et al. Assessment of trace elements in human brain using inductively coupled plasma mass spectrometry. // *J Trace Elem Med Biol*. — 2014. — Vol. 28. — P. 1-7.
44. Lanocha N., et al. Comparison of Metal Concentrations in Bones of Long-Living Mammals. // *Biol Trace Elem Res*. — 2013. — Vol. 152(2). — P. 195-203.
45. Leśniewicz A. Mineral Composition of Human fascia lata. // *Biol Trace Elem Res*. — 2014. — Vol. 159. — P. 440-444.
46. Lv J., et al. Identification of Human Age Using Trace Element Concentrations in Hair and the Support Vector Machine Method. // *Biol Trace Elem Res*. — 2011. — Vol. 143. — P. 1441-1450.
47. Madrid L. Heavy metals: Reminding a long standing and sometimes forgotten controversy. // *Geoderma*. — 2010. — Vol. 155. — P. 128-129.

48. Maksymowicz K. et al. Chemical composition of human and canine fascia lata // *Biochimica Polonica Acta*. — 2012. — Vol. 59, No 4. — P. 531-535.  
49. Morawska A., Król A., Gomółka E. et al. Disturbances of zinc homeostasis among alcoholics. // *Problems of Forensic Sciences*. — 2003. — Vol. LV. — P. 120-130.  
50. Sadlik J.K. Interpretation of results of chemico-toxicological analysis and opininating in cases of poisoning by inorganic compounds. // *Arch Med Sadowej Kryminol*. — 2007. — Vol. 57 (2). — P. 215-219.  
51. Sadlik J.K. A Case of intoxication with zinc phosphide. // *Problems of Forensic Sciences*. — 2011. — Vol. 88. — P. 345-353.  
52. Singh V.K., Rai A.K. Prospects for laser-induced breakdown spectroscopy for biomedical applications: a review. // *Lasers in Medical Science*. — 2011. — Vol. 26. — P. 673-687.  
53. Tokdemir M., Polat S.A., Acik Y. et al. Blood zinc and copper concentrations in criminal and noncriminal schizophrenic men. // *Arch Androl*. — 2003. — Vol. 49(5). — P. 365-368.  
54. Wang G., Lai X., Yu X., Wang D., Xu X. Altered levels of trace elements in acute lung injury after severe trauma. // *Biol Trace*

*Elem Res*. — 2012. — Vol. 147 (1-3). — P. 28-35.  
55. Vanini G. Multivariate optimisation of ICP OES instrumental parameters for Pb/Ba/Sb measurement in gunshot residues. // *Microchemical Journal*. — 2015. — Vol. 120. — P. 58-63.  
56. Yoshinaga J., Suzuki T., Morita M., Hayakawa M. Trace elements in ribs of elderly people and elemental variation in the presence of chronic diseases. // *Sci Total Environ*. — 1995. — Vol. 162 (2-3). — P. 239-252.  
57. Yuan W.A., Yu X.J., Liu F.Q. et al. Effects of trace element supplementation on the inflammatory response in a rabbit model of major trauma. // *J Trace Elem Med Biol*. — 2010. — Vol. 24(1). — P. 36-41.  
58. Zahira F., Rizwia S. J., Haq S. K., Khan R. H. Low dose mercury toxicity and human health. // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. — 2005. — Vol. 20. Is. 2. — P. 351-360.  
59. Zakrgynska-Fontaine V., Dorg J.-Ch., Ojasoo T., et al. Study of the Age and Sex Dependence of Trace Elements in Hair by Correspondence Analysis. // *Biological Trace Element Research*. — 1998. — Vol. 61. — P. 161-168.

**Информация об авторах:** Кутяков Виктор Андреевич — старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. (391) 2280769, e-mail: victor-koutjakov@yandex.ru; Салмина Алла Борисовна — заведующий кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, д.м.н., профессор, e-mail: allasalmina@mail.ru; Чикун Владимир Иванович — заведующий кафедрой судебной медицины ИПО, д.м.н., профессор, тел. 8(391) 2201391, e-mail: krsk.edu@sudmed.info.

**Information About the Authors:** Kutyakov Victor A. — senior lecturer in Department of biological chemistry with a course of medical, pharmaceutical and toxicological, Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak st., 1, tel. 8 (391) 2280769, e-mail: victor-koutjakov@yandex.ru; Salmina Alla B. — Head of the Department of Biological Chemistry courses with medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, director of Institute of Molecular Medicine and patobiochemistry, MD, PhD, DSc, Professor, e-mail: allasalmina@mail.ru; Tchickun Vladimir I. — Head of Department of Forensic Medicine, MD, PhD, DSc, Professor, e-mail: krsk.edu@sudmed.info.

© ЦЫСЛЯК Е.С., ВЕРХОЗИНА Т.К., СОРОКОВИКОВ В.А., КОШКАРЕВА З.В., АРСЕНТЬЕВА Н.И. — 2015  
УДК: 616.728.3-089.81:616.71-007.234-07-08-084

## ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Елена Сергеевна Цысляк<sup>1</sup>, Татьяна Константиновна Верхозина<sup>1,2</sup>, Владимир Алексеевич Сороковиков<sup>1,2</sup>,  
Зинаида Васильевна Кошкарева<sup>1</sup>, Наталия Ивановна Арсентьева<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев;  
<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** В статье приводится обзор литературы по остеопорозу при ревматических заболеваниях, бронхиальной астме, заболеваниях почек, желудочно-кишечного тракта, сахарном диабете, в акушерстве и гинекологии и т.д. Сделано заключение, что недостаточно внимания уделяется проблеме остеопороза при заболеваниях осевого скелета и позвоночника.

**Ключевые слова:** остеопороз, диагностика, денситометрия, позвоночник.

## BONE LOSS DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH VERTEBROGENIC DISORDERS

E.S. Tsislyak<sup>1</sup>, T.K. Verkhosina<sup>1,2</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>1,2</sup>, Z.V. Koshkariova<sup>1</sup>, N.I. Arsenyeva<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuous Education, Russia)

**Summary.** The article presents the literature review on bone loss diagnostics at rheumatoid disorders, bronchial asthma, kidney diseases, gastric disorders, diabetes mellitus, and also in obstetrics and gynecology. The authors came to a conclusion that there is not enough attention paid to the issue of osteoporosis at disorders of axial skeleton and the spine.

**Key words:** osteoporosis, diagnostics, densitometry, spine.

Остеопороз — системное заболевание скелета, сопровождающееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости костей и риска переломов [6, 22, 32]. По данным ВОЗ, остеопороз среди неинфекционных заболеваний занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. По мнению исследователей, это заболевание, особенно в цивилизованных странах, приобрело характер «безмолвной эпидемии» [6, 8, 9, 28, 33]. Частота остеопороза повышается с возрастом, по-

этому увеличение в последние десятилетия продолжительности жизни в развитых странах и, соответственно, увеличение числа пожилых лиц (особенно женщин), ведет к нарастанию частоты остеопороза, делая его одной из важнейших социальных проблем во всем мире [26, 27, 32, 40].

Остеопороз является классическим мультифакторным заболеванием, генетическая составляющая которого формируется за счет взаимодействия многих генов [11]. Авторами установлено, что такие предикторы остеопоротических переломов, как минеральная плот-

ность костной ткани, геометрия кости и обмен костной ткани генетически детерминированы. В настоящее время активно рассматривается и возможная роль ряда генов в детерминации скорости потери костной массы [1, 11, 21].

Роль генетических факторов очевидна в случаях семейного остеопороза, чаще передающегося по материнской линии [8, 21, 42]. В большинстве случаев все же наследуется лишь склонность к остеопорозу, а возникновение болезни зависит и от других причин, среди которых выделяют три важнейших: образование половых гормонов; физическая активность; содержание кальция в пище [14].

В структуре остеопороза у людей всех возрастов первичный остеопороз является наиболее распространенным и составляет 85%. На долю вторичного остеопороза приходится 15% случаев [22, 23, 25, 30].

Первичный остеопороз характеризуется генерализованным уменьшением минерализации костной ткани. Клинические проявления в этих случаях могут быть заметны при рождении, либо возникают в раннем возрасте, пре- и пубертатном периодах [12, 13, 41]. Наиболее распространенными формами первичного остеопороза являются постменопаузальный и сенильный, составляющие до 85% всех вариантов остеопороза.

Женщины во много раз чаще мужчин страдают от снижения костной массы, которое с возрастом вызывает остеопороз. Причина в наступающей гормональной перестройке в организме женщины в период менопаузы, связанной с постепенным угасанием функции яичников, в накоплении «поломок» в эндокринных органах, нарушении физиологического процесса образования новой костной ткани. Поэтому данный вид остеопороза называется постклимактерическим (постменопаузальным) [27, 38, 40]. С возрастом как у женщин, так и у мужчин происходят изменения в организме, связанные с нарушением обменных процессов, снижением двигательной активности, «поломками» в пищеварительном тракте, недостатком витаминов и многих полезных веществ, из-за чего в пожилом возрасте развивается сенильный (старческий) остеопороз [27, 37, 38, 39, 43].

Вторичный остеопороз имеет конкретный этиологический фактор и может быть подразделен на три большие группы:

- остеопороз, связанный с основным заболеванием;
- остеопороз, возникающий вследствие лечения глюкокортикостероидами, барбитуратами, гепарином и др. [3, 4, 16];

- остеопороз, развивающийся на фоне основного заболевания и терапии, способствующей его развитию [38].

Некоторыми авторами отмечено, что на процесс потери массы костной ткани оказывает влияние ряд хронических заболеваний (надпочечников, поджелудочной, щитовидной и паразитовидных желез, желудочно-кишечного тракта, печени, почек). Чаще всего специалисты упоминают:

- эндокринные заболевания: нарушение функций половых желез, болезнь Кушинга [20, 21, 38, 40]; сахарный диабет [29], заболевания щитовидной и паразитовидных желез [3];

- гастроэнтерологические заболевания (резекция желудка, хронические заболевания печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, непереносимость молочных продуктов) [16];

- мочекаменную болезнь [6, 8, 35];

- гематологические заболевания (множественная миелома, мастоцитоз, гемахроматоз) [8, 29];

- аутоиммунные заболевания (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит) [28];

- хронические неврологические заболевания [9, 10, 17];

- хронические заболевания легких [4];

- хроническую сердечную и почечную недостаточность [8, 29, 35];

- состояние после трансплантации органов [8, 19];

- онкологические заболевания (костные метастазы) [8, 20].

К состояниям, повышающим потребность организма в солях кальция, относят беременность, кормление грудью, а также ряд хронических заболеваний (ревматоидный артрит, саркоидоз, цирроз печени, лейкоз, сахарный диабет, вибрационная болезнь) [8, 31, 34, 36].

Остеопороз поражает весь скелет, но особенно бедренные кости, кости предплечья и позвонки [1, 2, 6, 10, 12, 17, 18]. При остеопорозе, компрессионные переломы позвонков могут иметь место даже в отсутствии внешнего воздействия на позвоночник и возникают просто в результате нагрузки, создаваемой собственной тяжестью тела. Такого рода повреждения, а также уплощение хрящевых межпозвонковых дисков из-за утраты ими упругости служат причиной того, что в старости человек «растёт вниз», а его осанка становится патологической [12, 13, 17].

Для остеопороза характерно бессимптомное течение в первые 10-15 лет. Постепенно появляются жалобы на боли в костях (особенно в поясничном и грудном отделах позвоночника), медленное уменьшение роста, изменение осанки, ограничение двигательной активности, потерю массы тела. Часто обследование начинают после случайного обнаружения компрессионного перелома тел позвонков [24, 32].

Четкая клиническая картина при остеопорозе связана со значительными структурными изменениями в тканях костно-мышечного аппарата, так снижение высоты тел позвонков приводит к уменьшению роста на 5-15 см, а иногда и больше. Прогрессирующее искривление позвоночника вперед ведет к формированию так называемого «вдовьяго горба». Компрессия тел позвонков приводит к уменьшению межпозвонковых отверстий и может сопровождаться формированием корешковых синдромов. Чаще всего компрессии подвергаются корешки нижне-грудного и верхне-поясничного отделов позвоночника [7, 10, 16, 17]. Клинические проявления остеопороза с корешковым синдромом мало чем отличаются от радикулярной симптоматики при дегенеративно-дистрофических процессах в позвоночнике [15, 32]. Вместе с корешком компрессии подвергается и сосуды корешка. И чаще всего, корешково-спинальная артерия поясничного утолщения (артерия Адамкевича), реже — корешково-спинальная артерия среднегрудного бассейна кровоснабжения спинного мозга, и еще реже — дополнительная корешково-спинальная артерия Депрож-Гетерона. В зависимости от степени компрессии корешково-спинальных артерий развиваются различные клинические синдромы. При умеренной компрессии формируется радикуломиелоишемическое состояние, которое кроме компрессионного корешкового синдрома сопровождается признаками поражения спинного мозга: оживлением или повышением сухожильных рефлексов на нижних конечностях, появлением патологических рефлексов на стопах, нарушением функции тазовых органов. Значительная компрессия корешково-спинальных артерий приводит к развитию острых, реже хронических нарушений кровообращения спинного мозга [10, 12].

При дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника с выраженными клиническими проявлениями с наличием остеопороза, трудно выявить, что же первично — само заболевание или остеопороз [9, 10, 26].

Единичные исследования, направленные на изучение роли остеопороза в патогенезе заболеваний позвоночника, стали появляться в последнее 10-летие и пока носят разрозненный характер.

Исследованиями ученых РНИИТО им. Р.Р. Вредена отмечено, что частота остеопороза среди лиц с компрессионными переломами тел позвонков составляет 23,1%, а при тяжелых формах сколиоза достигает до 46,2%, однако у большинства лиц с переломами тел позвонков, при адекватной силе травмирующего воздействия, системный остеопороз не выявлен (<http://spinet.ru/>). Нормальная плотность кости на периферии не ис-

ключает остеопороза позвоночника [1].

В работах В.С. Копылова [18] показано, что сколиотическая деформация III-IV степени сопровождается изменениями минеральной плотности костной ткани в телах поясничных позвонков у 82,6% больных. Автор доказывает, что наиболее выраженные изменения минеральной плотности костной ткани имеются при локализации вершины дуги искривления в поясничном отделе, в 52,8%, что соответствует состоянию остеопении, а в 29,8% — остеопороза.

На развитие остеопороза при стенозе позвоночного канала вследствие нарушения кровоснабжения спинного мозга и корешков, указывают работы Т.К. Верхожиной с соавт. [9, 10, 15].

В диссертационной работе Ж.С. Абдрахмановой [1] определены критерии остеопороза и пороговые значения плотности костной ткани в  $L_1$  и  $L_{11}$  позвонков по данным компьютерно-томографической денситометрии; автором разработан алгоритм лучевого исследования при остеопорозе у пациентов со спинальной травмой; определена роль раздельной характеристики трабекулярной и кортикальной ткани методом компьютерной томографии в оценке риска переломов позвоночника.

Безусловно, прогноз любого заболевания становится более благоприятным при ранней диагностике остеопении и остеопороза [14, 27, 31].

Основной целью диагностики остеопороза вообще и позвоночника в частности, является ранняя профилактика патологических переломов костей, а также развития возрастных деформаций позвоночного столба и нижних конечностей [6, 24]. Выявляя на ранних стадиях развитие остеопороза, клиницисты могут определять этиопатогенетически правильно алгоритм и программы консервативного и хирургического лечения больных с патологией позвоночника и прогнозировать его исход. Эффективность как терапевтических, так и хирургических мероприятий напрямую зависит от сроков выявления остеопороза и его степени тяжести.

В настоящее время, для ранней диагностики остеопороза используются различные методы количественной костной денситометрии, позволяющей выявлять уже 2-5% потери массы костной ткани, оценить динамику заболевания и эффективность лечения, в то время, как при помощи рентгенологических данных, диагноз остеопороза может быть поставлен при потере до 20-30% костной массы [8, 10, 12, 44].

В течение последних 20 лет «золотым стандартом» считается двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, позволяющая выявлять изменение состояния минеральной плотности костной ткани при остеопорозе, а также взаимосвязь остеопороза с компрессионными переломами позвоночника [6, 8, 25, 31].

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) является ориентиром в оценке риска развития патологических переломов, но следует учесть, что нормальная МПКТ не исключает возможности перелома, а сниженная МПКТ не всегда является его причиной.

Нормальной МПКТ считается при Т-критерии пика показателя костной ткани молодых женщин от +2,5

до -1 SD. Остеопения Т-критерий от -1 до -2,5 SD. Остеопороз Т-критерий -2,5 SD и ниже при наличии в анамнезе переломов.

Переломы позвоночника вследствие адекватного травматического воздействия, происходящие чаще на фоне остеопороза, по своему характеру являются очень серьезными [6, 24, 31]. Их развитие зависит от соотношения между величиной нагрузок, воздействующих на позвонки и их прочностью [1, 2, 32]. Прочность позвонка и устойчивость к нагрузкам, в свою очередь, определяются плотностью костной ткани, архитектурой, формой и размерами позвонка. Однако, чем старше пациент, тем больше факторов, искажающих результаты остеоденситометрии. Так, наряду с уменьшением количества массы костной ткани при остеопорозе, для людей пожилого возраста характерны и гиперпластические процессы, в том числе и в опорно-двигательной системе, в частности, образование дополнительных патологических костных структур: фиксирующий гиперостоз Форестье; остеохондроз, спондилоартроз, а также обызвествление и окостенение в различных органах и тканях вокруг позвоночника и крупных суставов. Особенно эти процессы выражены в позвоночнике [5, 35, 37]. Поэтому, чтобы заключение объективно отражало конкретную ситуацию, необходимо учитывать не только денситометрическую, но и рентгенологическую картину исследуемой области [6, 32, 33].

Таким образом, в настоящее время хорошо изучены эпидемиологические особенности остеопороза. В литературе широко представлены материалы по остеопорозу при ревматических заболеваниях, бронхиальной астме, заболеваниях почек, желудочно-кишечного тракта, сахарном диабете, в акушерстве и гинекологии и т.д. Однако изучению остеопороза при заболеваниях осевого скелета и позвоночника уделяется крайне мало внимания, хотя является доказанным, что снижение прочности кости является важным предиктором патологических переломов позвоночника. Ранее выявление остеопороза и остеопении, своевременное проведение лечебных и профилактических мероприятий значительно снижает вероятность развития патологических переломов позвоночника, шейки бедра, лучевой кости. Денситометрия должна войти в стандарт обследования пациентов с заболеваниями и травмами опорно-двигательной системы для определения этиопатогенетически обоснованных программ консервативного и хирургического лечения этой категории больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

**Работа поступила в редакцию:** 24.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова Ж.С. Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2006. — 24 с.
2. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Тахмазян К.К. Анализ результатов применения транспедикулярной фиксации с цементной имплантацией винтов при лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника на фоне остеопороза // Перспективы развития вертебрыологии: инновационные технологии в лечении повреждений и заболеваний позвоночника и спинного мозга: матер. IV съезда Межрегиональной общественной организации «Ассоциация хирургов-вертебрологов» с междунар. участием. — Новосибирск, 2013. — С. 10-16.
3. Ахкубекова Н.К., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. и др. Показатели кальция-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных диффузным токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 12-16.
4. Баранова И.А. Бронхиальная астма и остеопороз // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 22. — С. 1229-1234.
5. Баранова И.А. Современные подходы к диагностике и лечению постменопаузального остеопороза // Терапевтический архив. — 2009. — № 10. — С. 56-60.
6. Бартл Р. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение — Пер. с нем. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 288 с.
7. Белосельский Н.Н., Смирнов А.В., Торопцова Н.В.

Рентгеновская морфометрия при остеопорозе: вчера, сегодня, завтра // Рентгенологическая диагностика. — 2000. — №1. — С.23-26.

8. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 171 с.

9. Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Развитие остеопороза у лиц работоспособного возраста больных дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом // Уральский научный вестник (Казахстан). — 2014. — № 3. — С. 30-35

10. Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. и др. Показатели ЭМНГ и денситометрии нижних конечностей у пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника // Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова. — 2014. — Т. 6, спец. выпуск. — С. 50.

11. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю. Генетика остеопороза: современный взгляд на проблему // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 4. — С. 170-175.

12. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей. — М.: Медицина, 2009. — 188 с.

13. Жарков П.Л., Смолев Д.М., Магомедов М.К. и др. Зависимость результатов остеоденситометрии от возрастных особенностей скелета при поиске системного остеопороза // Вестник Российской научной центра рентгенодиологии Минздрава России. — 2005. — № 4. — URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v4/papers/zueva\\_y4.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v4/papers/zueva_y4.htm)

14. Инешина Е.Л., Калякин А.Н. Рекомендации больному остеопорозом // Альманах сестринского дела. — 2010. — Т. 3. №2-4. — С. 48-54.

15. Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С., Верхозина Т.К. К вопросу о ранней диагностике и профилактике остеопороза // Сб. тезисов IX съезда травматологов-ортопедов. — Саратов: ТИАСР, 2010. — Т. 1. — С. 810-811.

16. Катикова О.Ю. Болезни печени в пожилом возрасте: клинические проявления, особенности патогенеза, лечение // Клиническая геронтология. — 2004. — №7. — С. 1-10.

17. Колесов С.В., Колбовский Д.А., Швец В.В., Казмин А.И. Хирургическое лечение пациентов с возрастными изменениями в поясничном отделе позвоночника // Перспективы развития вертебрологии: инновационные технологии в лечении повреждений и заболеваний позвоночника и спинного мозга: матер. IV съезда Межрегион. общественной организации «Ассоциация хирургов-вертебрологов» с междунар. участием. — Новосибирск, 2013. — С. 88-89.

18. Копылов В.С., Потапов А.Э., Горбунов А.В., Сороковиков В.А. Структурные изменения позвоночника при выраженных формах сколиоза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 4, Ч. 1. — С. 99-102.

19. Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И., Массард Ж. и др. Патологические особенности остеопатического синдрома до и после трансплантации легких // Терапевтический архив. — 2009. — №3. — С.85-89.

20. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В. и др. АКГТ-продуцирующая опухоль редкой локализации // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. № 1. — С. 46-50.

21. Марова Е.И., Юшков П.В., Молитвослова Н.Н., Люльева Е.Г. Послеоперационный прогноз при акромегалии: роль иммуногистохимических маркеров // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53. № 3. — С. 21-26.

22. Максикова Т.М., Меньшиков А.М., Меньшикова Л.В. Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 74. № 7. — С. 93-95.

23. Максикова Т.М., Меньшикова Л.В. Проспективное изучение формирования пиковой костной массы в популяции г. Иркутска // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 80. № 5. — С. 56-59.

24. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Качество жизни больных с остеопоротическим переломом позвоночника // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 105. № 6. — С.220-222.

25. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Оценка факторов риска в возникновении переломов позвоночника // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 4. Ч. 1. — С. 124-126.

26. Меньшикова Л.В., Дзизинский А.А., Храмова Н.А. Частота переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья среди населения иркутской области // Научно-практическая ревматология. — 2000. — №3. — С.17-22.

27. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: БИНОМ, 2003. — С. 10-53.

28. Моисеев В.С. Остеопороз: профилактика и лечение // Клиническая фармакология и терапия. — 1996. — №5. — С. 52-56.

29. Молитвослова Н.А., Галстян Р.Г. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему // Сахарный диабет. — 2013. — № 1 (58). — С. 57-62.

30. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI веке // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 2 (52). — С. 133-140.

31. Насонов Е.Л., Скринникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. — М., 1997. — 329 с.

32. Побел Е.А. Перелом — фактор риска развития и прогрессирования остеопении и остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — №3. — С.28-34.

33. Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз / Пер. с англ. — М.; СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. — 560 с.

34. Родионова С.С., Буклемишев Ю.В., Огарев Е.В. и др. Фармакологическая коррекция нарушений ремоделирования при замедленной консолидации чрезвычайного перелома бедренной кости на фоне системного остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2013. — № 4 (12). — С. 19-23.

35. Родионова С.С., Рекина И.В., Морозов А.К. Почки и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 22-23.

36. Родионова С.С., Торгашин А.Н., Солод Э.И., Морозова Н.С. и др. Структурные параметры проксимального отдела бедренной кости в оценке ее прочности // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2014. — № 1. — С. 77-81.

37. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практическое руководство. — М., 2000. — 196 с.

38. Эседова А.Э., Хашиева Т.Х.-М., Абуева З.А., Гайдарова В.Н. Костное ремоделирование на фоне постменопаузального остеопороза у женщин с гипотиреозом, проживающих в йододефицитном регионе // Проблемы репродукции. — 2010. — №4. — С.90-93.

39. Brincat M., Gambin J., Brincat M., et al. The role of vitamin D in osteoporosis // Maturitas. — 2015. — Vol. 80(3). — P. 329-332.

40. Falahattini-Nini A., Riggs B.L., Atkinson E.J. Relative contribution of testosterone and estrogen in regulation bone resorption and formation in normal oldery men // J. Clin Invest. — 2000. — Vol.106. — P. 1553-1560.

41. Imerci A., Canbek U., Haghari S., et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature // Int J Surg Case Rep. — 2015. — Vol. 26, N 9. — P.127-129.

42. Nakashima H., Yukawa Y., Ito K., Machino M., et al. Osteoporosis Int. — 2015 Mar 6. [Epub ahead of print].

43. Ramirez-Perez E., Clark P., Deleze M., et al. Impact of osteoporosis-associated vertebral fractures on health-related quality of life in the Mexican population // Rev Invest Clin. — 2014. — Vol. 66 (3). — P. 225-233.

44. Wada Y. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study // Clin Nutr. — 2015. — Jan 13. — P. S0261-5614.

## REFERENCES

1. Abdrakhmanova Zh.S. Bone densitometry and computer tomography in evaluation of threshold levels of mineral density of vertebrae bodies as a fracture risk factor: abstract of dissertation thesis of candidate of medical sciences. — Tomsk, 2006. — 24 p. (in Russian)

2. Afaunov A.A., Basankin I.V., Takhmazyan K.K. Analyzing the results of application of cement transpedicular screw fixation in treatment of thoracic and lumbar injuries of the spine at osteoporosis // Perspektivi razvitiya vertebrologii: innovatsionnye tehnologii v lechenii povrezhdenij i zabolovaniy pozvonochnika i spinnogo mozga: mater. IV sezda Mezhhregionalnoy obshchestvennoy organizatsii «Assotsiatsiya hirurogov-vertebrologov» s mezhdun.

uchastiiem. — Novosibirsk, 2013. — P. 10-16. (in Russian)

3. Akhkubekova N.K., Marova E.I., Rozhanskaya L.Ya., et al. Indices of calcium phosphorus metabolism and bone metabolism in patients with diffuse toxic goiter // Problemy endokrinologii. — 1997. — Vol. 43. N 5. — P. 12-16. (in Russian)

4. Baranova I.A. Bronchial asthma and osteoporosis // Russkiy medicinskiy zhurnal. — 2003. — Vol. 11, N 22. — P. 1229-1234. (in Russian)

5. Baranova I.A. Present-day approaches to diagnostics and treatment of postmenopausal osteoporosis // Terapevticheskiy arkhiv. — 2009. — N 10. — P. 56-60. (in Russian)

6. Bartl R. Osteoporosis. Prevention, diagnostics, treatment

/ transl. from German; ed. prof. O.M. Lesnyak. — Moscow: GEOTAR-Media, 2012. — 288 p. (in Russian)

7. Beloselskiy N.N., Smirnov A.V., Toroptsova N.V. X-ray morphometry at osteoporosis: yesterday, today, tomorrow // Rentgenologicheskaya diagnostika. — 2000. — N 1. — P. 23-26. (in Russian)

8. Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. Clinical recommendations. Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment. — Moscow: GEOTAR-Media, 2006. — 171 p.

9. Verkhovina T.K., Ippolitova E.G., Tsislyak E.S. Osteoporosis in working age population with diskogenic lumbar-sacral radiculitis // Uralskiy nauchniy vestnik (Kazakhstan). — 2014. — N 3. — P. 30-35. (in Russian)

10. Verkhovina T.K., Ippolitova E.G., Tsislyak E.S., et al. EMNG indices and lowerlimb densitometry in patients with lumbar spine osteochondrosis // Rossijskiy neurohirurgicheskij zhurnal im. A.L. Polenova. — 2014. — Vol. 6, Special issue. — P. 50. (in Russian)

11. Geltser B.I., Kochetkova E.A., Bobnov O.Yu. Genetics of osteoporosis: current view of the issue // Bulletin VSNC SO RAMN. — 2005. — N 4. — P. 170-175. (in Russian)

12. Zharkov P.L. Osteochondrosis and other dystrophic disorders of locomotor system in adults and children. — Moscow: Meditsina, 2009. — 188 p. (in Russian)

13. Zharkov P.L., Smolev D.M., Magomedov M.K., et al. Correspondence of bone densitometry indices and age skeletal characteristics in search for systemic osteoporosis // Vestnik Rossijskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenradiologii Minzdrava Rossii. — 2005. — N 4. — URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v4/papers/zueva\\_v4.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v4/papers/zueva_v4.htm) (in Russian)

14. Ineshina E.L., Kalyagin A.N. Recommendations patients with osteoporosis // Almanah strerninskogo dela. — 2010. — Vol. 3. №2-4. — P. 48-54. (in Russian)

15. Ippolitova E.G., Tsislyak E.S., Verkhovina T.K. To the issue of early-stage diagnostics and prevention of osteoporosis // Sb. tezisov IX s'ezda travmatologov-ortopedov. — Saratov: TISAR publishing, 2010. — Vol. 1. — P. 810-811. (in Russian)

16. Katikova O.Yu. Liver diseases in elderly people: clinical manifestations, peculiarities of pathogenesis, treatment // Klinicheskaya gerontologia. — 2004. — N 7. — P. 1-10. (in Russian)

17. Kolesov S.V., Kolbovskiy D.A., Shvets V.V., Kazmin A.I. Surgical treatment of patients with age-related changes in lumbar spine // Perspektivy razvitiya vertebrologii: innovacionniye tekhnologii v lechenii povrezhdeniy i zabolevaniy pozvonochnika i spinnoho mozga: mater. IV s'ezda Mezhrregion. Obshchestvennoy organizatsii «Assotsiatsiya khirurgov-vertebrologov» s mezhdun. uchastiem. — Novosibirsk, 2013. — P. 88-89. (in Russian)

18. Kopilov V.S., Potapov V.E., Gorbunov A.V., Sorokovikov V.V. Structural changes of the spine at marked scoliosis // Bulletin VSNC SO RAMN. — 2011. — N 4, part 1. — P. 99-102. (in Russian)

19. Kochetkova E.A., Geltser B.I., Massard Zh., et al. Pathophysiological characteristics of osteopathic syndrome before and after lung transplantation // Terapevticheskiy arkhiv. — 2009. — N 3. — P. 85-89. (in Russian)

20. Kuznetsov N.S., Marova E.I., Remizov O.V., et al. ACTH-producing tumour of rare localization // Problemi endokrinologii. — 2014. — Vol. 60. N 1. — P. 46-50. (in Russian)

21. Marova E.I., Yushkov P.V., Molitvoslova N.N., Lyulyeva E.G. Postoperative prognosis at acromegaly: role of immune histochemical markers // Problemi endokrinologii. — 2007. — Vol. 53. N 3. — P. 21-26. (in Russian)

22. Maksikova T.M., Menshikov A.M., Menshikova L.V. The dynamic bone density analysis in adolescent // Sibirskij medicinskiy zhurnal (Irkutsk). — 2007. — Vol. 74. № 7. — P. 93-95.

23. Maksikova T.M., Menshikova L.V. The prospective study of formation of peak bone mass in population in Irkutsk // Sibirskij medicinskiy zhurnal (Irkutsk). — 2008. — Vol. 80. № 5. — P. 56-59.

24. Menshikova L.V., Varavko Yu.O. Life quality of patients with osteoporotic spine fracture // Sibirskij medicinskiy zhurnal (Irkutsk). — 2011. — Vol. 105. N 6. — P. 220-222. (in Russian)

25. Menshikova L.V., Varavko Yu.O. Evaluation of spine fractures risk factors // Bul. VSNC SO RAMN. — 2011. — N 4, Part 1. — P. 124-126. (in Russian)

26. Menshikova L.V., Dzizinskiy A.A., Khramtsova N.A. Incidence rate of proximal femur and distal brachium fractures among population of Irkutsk region // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. — 2000. — N 3. — P. 17-22. (in Russian)

27. Mikhaylov E.E., Benevolenskaya L.I. Epidemiology of osteoporosis and fractures // Guidelines on osteoporosis / Ed. L.I. Benevolenskaya. — Moscow: BINOM, 2003. — P. 10-53. (in Russian)

28. Moiseyev V.S. Osteoporosis: prevention and treatment // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. — 1996. — N 5. — P. 52-56. (in Russian)

29. Molitvoslova N.A., Galstyan R.G. Osteoporosis and diabetes mellitus: present day view on the issue // Sakharniy diabet. — 2013. — N 1 (58). — P. 57-62. (in Russian)

30. Nasonov E.L. Achievements of rheumatology in XXI century // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. — 2014. — N 2 (52). — P. 133-140. (in Russian)

31. Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. Issue of osteoporosis in rheumatology. — Moscow, 1997. — 329 p. (in Russian)

32. Pobel E.A. Fracture — risk factor of development and progression of osteopenia and osteoporosis // Osteoporoz i osteopatii. — 2013. — N 3. — P. 28-34. (in Russian)

33. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis / transl. from English. — Moscow; Saint-Petersburg: ZAO «Izdatelstvo BINOM, «Nevskiydialekt», 2000. — 560 p. (in Russian)

34. Rodionova S.S., Buklemishev Yu.V., Ogariov E.V., et al. Medical correction of disturbances in bone healing athypoporosis of trochanteric femoral fracture on the background of systemic osteoporosis // Bol. Sustavi. Pozvonochnik. — 2013. — N 4 (12). — P. 19-23. (in Russian)

35. Rodionova S.S., Rekina I.V., Morozov A.K. Kidneys and osteoporosis // Osteoporoz i osteopatii. — 1998. — N 1. — P. 22-23. (in Russian)

36. Rodionova S.S., Torgashin A.N., Solod E.I., Morozova N.S., et al. Structural indices of proximal femur in evaluation of its strength // Vestnik travmatologii i iortopedii im. N.N. Priorova. — 2014. — N 1. — P. 77-81. (in Russian)

37. Rozhinskaya L.Ya. Systemic osteoporosis: practical guidelines. — Moscow, 2000. — 196 p. (in Russian)

38. Eshedova A.E., Khashayeva T.Kh-M., Abusuyeva Z.A., Gaydarova V.N. Bone remodeling on the background of postmenopausal osteoporosis in women with hypothyroidism living in region with iodine deficiency // Problemi reproduktivnoy. — 2010. — N 4. — P. 90-93. (in Russian)

39. Brincat M., Gambin J., Brincat M., et al. The role of vitamin D in osteoporosis // Maturitas. — 2015. — Vol. 80 (3). — P. 329-332.

40. Falahatti-Nini A., Riggs B.L., Atkinson E.J. Relative contribution of testosterone and estrogen in regulation bone resorption and formation in normal elderly men // J. Clin Invest. — 2000. — Vol. 106. — P. 1553-1560.

41. Imerci A., Canbek U., Haghari S., et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature // Int J Surg Case Rep. — 2015. — Vol. 26, N 9. — P. 127-129.

42. Nakashima H., Yukawa Y., Ito K., Machino M., et al. Osteoporosis Int. — 2015 Mar 6. [Epub ahead of print].

43. Ramirez-Perez E., Clark P., Deleze M., et al. Impact of osteoporosis-associated vertebral fractures on health-related quality of life in the Mexican population // Rev Invest Clin. — 2014. — Vol. 66 (3). — P. 225-233.

44. Wada Y. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study // Clin Nutr. — 2015. — Jan 13. — P. S0261-5614.

#### Информация об авторах: Цысляк Елена Сергеевна — научный сотрудник;

Верховина Татьяна Константиновна — заведующий отделением функциональной диагностики, доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, к.м.н.; Сорочиков Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии; Кошкарева Зинаида Васильевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник; Арсентьева Наталья Ивановна — к.б.н., доцент, ученый секретарь, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Scrrs.irk@gmail.com

**Information About the Authors:** Tsislyak E.S. — Scientific Officer; Verkhovina T.K. — MD, PhD, Head of the Department, Associate Prof., of Department of Reflexotherapy and Cosmetology; Sorokovikov V.A. — MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery; Koshkariova Z.V. — MA, PhD, Leading Scientific Officer; Arsenyeva N.I. — PhD, Associate Prof., Scientific Secretary, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str, 1, e-mail: Scrrs.irk@gmail.com.

**ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА  
ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ***Александр Иосифович Гус<sup>1</sup>, Андрей Александрович Семендяев<sup>2</sup>, Дмитрий Андреевич Ступин<sup>2</sup>,  
Светлана Михайловна Бачурина<sup>3</sup>, Мария Андреевна Черепанова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, директор — д.м.н., проф., акад. РАН Г.Т. Сухих; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Представлены вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска развития рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин после хирургического лечения.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь вен малого таза у женщин, хирургическое лечение.

**ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND RISK FACTORS FOR RECURRENCE  
OF VARICOSE VEINS OF THE SMALL PELVIS IN WOMEN AFTER SURGICAL TREATMENT***Alexander J. Guss<sup>1</sup>, Andrey A. Semendyaev<sup>2</sup>, Dmitri A. Stupin<sup>2</sup>, Svetlana M. Bachurina<sup>3</sup>, Maria A. Cherepanova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Presents the etiology, pathogenesis and risk factors for recurrence of varicose veins of the small pelvis in women after surgical treatment.

**Key words:** varicose veins of small pelvis in women, surgery.

Частота заболеваемости варикозной болезнью вен малого таза (ВРВМТ) колеблется в широких пределах и составляет от 5,4 до 80% [1, 2, 6].

Консервативное лечение эффективно только на начальных стадиях заболевания, оперативное лечение следует проводить при его неэффективности или в случаях выраженных анатомических изменений вен [2, 7]. При хирургическом лечении ВРВМТ, в основном используется лапароскопическая резекция, коагуляция, клипширование или эндоваскулярная эмболизация яичниковых вен. Однако, в отдаленный послеоперационный период времени мы не можем гарантировать безрецидивное лечение заболевания [9].

По данным М.А. Черепановой (2011), уже через 2 года после флебосклерозирования яичниковых вен, без дополнительного получения реабилитационной терапии, частота восстановления симптомов заболевания (хронические тазовые боли, диспареуния, дисменорея и др.) имеет место у 21,7% пациенток. При комплексной терапии заболевания (операция + лечебно-профилактические мероприятия) эти симптомы обнаруживаются у 12,5% больных [10].

Проведенная В.Н. Шиповским и соавт. (2008) эндоваскулярная эмболизация яичниковых вен 19 больным, позволила купировать симптомы тазового венозного полнокровия только у 84% пациентов [11].

По данным А.С. Venbrux и соавт. (2002), указанная хирургическая технология позволяет добиться регресса ВРВМТ в отдаленном (1-3 года) послеоперационном периоде в 58,6-86,6% случаях [12].

По данным клиники Мейо (США), несмотря на проведение радикальных операций сопровождающихся максимально полным удалением варикозно расширенных вен, частота рецидива варикозной болезни на протяжении 10 лет после операции составляет 10%. Это объясняется возникновением новых венозных сосудистых зон эктазии и гипертонии, с формированием патологических сбросов и с развитием рецидива заболевания.

Исходя из представленных результатов, можно заключить, что хирургическое вмешательство следует рассматривать как важный, ответственный, но короткий эпизод в комплексном лечении ВРВМТ.

Согласно определению Международной согласительной комиссии (Париж, 1998), «рецидив варикозной болезни — это развитие варикозного расширения вен ранее оперированных по поводу варикозной болезни».

Российские флебологи различают рецидивы «истинные», составляющие около 90% и «ложные». В первом случае рецидивы являются результатом погрешностей тактики и техники выполнения оперативных вмешательств, во втором — следствием дальнейшего прогрессирования заболевания.

Также различают ранние (до 6 месяцев после операции) и поздние (позже 6 месяцев) рецидивы.

Согласно классификации хронических заболеваний вен (СЕАР) выделяется 6 критериев, по которым оценивается рецидивирование варикозной болезни: Т — локализация рецидивного варикоза; S — источник рецидива; R — рефлюкс; N — природа источника рефлюкса; C — недостаточность подкожных вен; F — факторы риска.

В патогенезе ВРВМТ, одной из ведущих причин рецидивирования заболевания связывают с генетическим детерминированием, то есть с необратимой хронизацией патологического процесса связанной с веной недостаточности, вызванной неполноценностью мезенхимальной и коллагеновой ткани стенок сосудов в сочетании с несостоятельностью клапанного аппарата и веной гипертензией, и нарушением оттока крови.

Рецидивирование ВРВМТ объясняется и анатомической особенностью строения венозной системы таза у женщин, обладающей высокими адаптационными и приспособительными свойствами, за счет извитого хода венозных сосудов с широко развитой сетью анастомозов (60-75 % крови находится в венах, из них 80% в венах диаметр которых меньше 200 мкм. — мелкие вены выполняют роль резервуара для большей части крови, что позволяет значительно увеличивать объем циркулирующей крови при наличии беременности (диаметр яичниковой вены увеличивается в 3 раза, а кровоток по ней в 60 раз).

Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения органов малого таза, служат объяснением частого развития овариоцеле, которое наиболее часто имеет место с левой стороны. Это связано с тем, что правая яичниковая вена впадает в более крупную нижнюю полую вену, а левая яичниковая вена под прямым углом наклона соединяется с значительно меньшей по диаметру левой почечной веной [3].

Клапанный аппарат в венах таза представлен неравномерно. Так, если в *v. iliaca externa* клапаны можно обнаружить в 35% случаев, то в *v. iliaca communis* их практически нет. Частота встречаемости клапанов в го-

надных венах составляет около 23%, причем клапанный аппарат в правой яичниковой вене встречается в 12% случаев реже чем в левой [2].

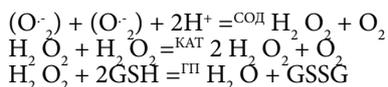
Таким образом, представленная анатомическая картина венозной системы малого таза у женщины указывает на высокую долю вероятности развития патологических рефлюксов через коммуникантные вены с емкостной перегрузкой и гиперволемией крупных магистральных вен и их притоков, на фоне их относительной клапанной недостаточности, что способствует их варикозной трансформации. Все это указывает на целесообразность максимального хирургического удаления количества дилатированных вен, а на необходимость проведения комплексной коррекции локальной перегрузки венозной системы малого таза.

В физиологических условиях, в процессе приспособления к циркулирующему объему кровообращения вена расходует примерно в 2 раза больше кислорода, чем артерия. При варикозной трансформации вен имеет место снижение потребления венами кислорода в 3 раза, а глюкозы в 2 раза, по сравнению с нормальными венозными сосудами.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) происходят в организме постоянно и имеют большое значение для жизнедеятельности организма. Процессы ПОЛ носят физиологический характер, но при избыточном образовании и нарушении процессов утилизации свободнорадикальных форм кислорода происходит каскад реакций, ведущих к гибели клетки [5].

В процессе восстановления кислорода образуется три высокоактивных продукта, которые оказывают повреждающее действие на клетку: гидроксильный радикал ( $\text{OH}^\cdot$ ), супероксидный анион-радикал ( $\text{O}_2^\cdot$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

Имеются данные, что механическом повреждении (растяжении) венозной стенки происходит образование активных форм кислорода. Активность ферментных систем ответственных и инактивацию активных форм кислорода определяет повреждающее действие компонентов ПОЛ на клетку. Такими ферментами являются: супероксиддисмутаза (СОД), катазала (К), глутатионпероксидаза. Указанные ферменты катализируют следующие реакции:



Активность СОД, КАТ и ГП защищает клетки от действия ( $\text{O}_2^\cdot$ ) и  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Будучи антиоксидантами, они регулируют процессы свободнорадикального окисления. СОД катализирует реакцию превращения супероксида в  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Оксид азота (II) и СОД конкурируют за супероксид-анион. Взаимодействие NO с супероксид-анион радикалом ( $\text{O}_2^\cdot$ ) ведет к образованию пероксинитрита ( $\text{ONOO}^\cdot$ ), который является очень токсичным для клетки метаболитом и его продукта распада гидроксильного радикала ( $\text{OH}^\cdot$ ). В норме образуется малое количество пероксинитрита и эндогенная СОД удаляет супероксидный анион ( $\text{O}_2^\cdot$ ). Так как скорость взаимодействия СОД и  $\text{O}_2^\cdot$  выше, чем NO и  $\text{O}_2^\cdot$ . Однако, за счет избыточного образования  $\text{O}_2^\cdot$ , в случаях варикозной трансформации вен, СОД не может инактивировать весь  $\text{O}_2^\cdot$ , ввиду чего происходит его реагирование с NO и образуется пероксинитрит [4].

Следующим компонентом антиоксидантной системы является активность глутатиона. Система глутатиона нейтрализует перекиси липидов и поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы белков. Активность ГП в 1000 раз выше по сравнению с КАТ при реакции с  $\text{H}_2\text{O}_2$ . В связи с чем, антиоксидантная активность ГП считается основной в защите клеток от  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Активность ГП регулируется образующимися в реакциях липопероксидами. Накапливающийся окисленный глутатион, снижает уровень НАДФ-Н, а также восстановленного глутатиона GSH.

В физиологических условиях активность ПОЛ регулируется антиоксидантной системой. При патологических состояниях равновесия системы ПОЛ-АОС нарушается. Это может происходить при увеличении образования свободных радикалов или при снижении активности компонентов АОС. Как правило, преобладает избыточное образование свободных кислородных радикалов. Имеются единичные работы о функционировании системы ПОЛ-АОС при БВМТ.

В частности, Н.В. Рымашевский и соавт. (2000) обнаружили усиление процессов свободнорадикального окисления при рецидивирующем флебите малого таза у послеродовых женщин [7].

В литературе отсутствуют систематизированные данные о состоянии ПОЛ у больных с БВМТ в зависимости от степени тяжести и длительности заболевания, схемах его коррекции.

Имеются данные, что эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс взаимосвязаны. Поэтому имеет смысл изучить активность процессов ПОЛ-АОС и функциональное состояние эндотелия при варикозной трансформации вен малого таза у женщин, до и после хирургической коррекции, а также с учетом тяжести рецидивирования варикозной дилатации.

Можно предположить, что развивающаяся ишемия варикозно измененных стенок вен в ответ на введение в их просвет эмболов или флелосклерозантов, способствует увеличению концентрации свободных радикалов, за счет снижения показателя парциального напряжения кислорода в сосудистых тканях, что снижает их регенераторные возможности и уровень резистентности к воспалительной реакции.

Одним из ведущих механизмов развития варикозной дилатации вен считается нарушение продукции эндотелием продукции оксида азота (II).

Оксида азота (II) образуется в клетках эндотелия из L-аргинина под действием кальций/кальмодулинзависимой изоформы фермента NO-синтетазы при участии ко-фактора НАДФН<sub>2</sub>. Оксид азота (II) проникает в гладкомышечные клетки, где взаимодействует с гуанилатциклазой, увеличивается образование циклического ГМФ, происходит открытие калиевых и кальциевых каналов, вследствие этого происходит расслабление и пролиферация гладкомышечных волокон стенок сосудов.

Антагонистом оксида азота (II) является эндотелиин, обладающий выраженным вазоконстрикторным действием.

Оксида азота (II) легко окисляется, превращаясь в пероксинитрат, который является очень активным окислительным радикалом. Обладая цитотоксическим и иммуногенным действием, повреждает клеточные мембраны. Он усиливает повреждающее действие продуктов свободного окисления радикалов. Система ПОЛ ингибирует регулирующее действие NO на сосуды, за счет его взаимодействия со свободными радикалами.

Эффекты NO разнообразны и направлены на нормализацию функционального состояния эндотелия, регуляцию апоптоза, ремоделирование сосудов.

Можно предполагать, что коррекция эндотелиальной дисфункции, будет способствовать нормализации выработки NO и улучшению результатов реконструктивных операций при БВМТ у женщин.

Развивающиеся вследствие варикозной трансформации вен ишемия тканей, эндотелиальная дисфункция, увеличение концентрации свободных радикалов, приводит к снижению регенераторных возможностей и уровня резистентности, активизируют эндогенную инфекцию и способствуют аутосенсбилизации.

Присоединение воспалительного процесса усугубляет повреждение стенок вен за счет лейкоцитарной агрессии и инфильтрации интимы и меди вен. Лизосомальные ферменты лейкоцитов воздействуют на коллагеновые волокна, которые становятся более толстыми и разделяются на отдельные нити, что приводит к утрате целостности каркаса вен [8, 9].

Таким образом, многие аспекты патогенеза варикозной трансформации вен остаются до конца невыясненными. Еще предстоит ответить на такие вопросы: до какого момента сработают адаптационные механизмы и начинается патологическая перестройка вен после ранее проведенной хирургической коррекции ВБВМТ? Возможна ли обратимость этих изменений и какие способы лечения и профилактики наиболее эффективны при рецидивах ВБВМТ?

Лечение рецидивов варикозной болезни вен малого таза представляется нам как комплексная проблема. Основной задачей которой становится своевременное выявление локальных патологических изменений, проведение программ реабилитации и восстановительного лечения, а при необходимости выполнение

минимально инвазивной хирургической коррекции, позволяющих профилактировать повторное развитие рецидивов варикозной болезни.

**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.

**Материал поступил в редакцию:** 23.03.2015г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7. №6. — С. 74-77.
2. Гаврилов С.Г. Диагностика и лечение варикозной болезни вен таза: Автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 47 с.
3. Гус А.И., Хамошина М.Б., Черепанова М.А. и др. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин. — Новосибирск, 2014. — 135 с.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенинников А.С. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 152 с.
5. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. — М.: Триада-Х, 2000. — 232 с.
6. Мозес В.Г. Критерии диагностики варикозного расширения вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2006. — №6. — С. 59-61.
7. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. Варикозная бо-

лезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. — Ростов-на-Дону, 2000. — 163 с.

8. Семедьяев А.А., Бачурина С.М., Бочков В.В. Эндотелиальные стимулы развития варикозной болезни вен малого таза // Мать и дитя: матер. XI Всерос. научн. форума. — М., 2010. — С. 503-504.

9. Черепанова М.А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 22 с.

10. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Лыткина М.И. Основы клинической флебологии. — М.: Медицина, 2005. — 311 с.

11. Шиповский В.Н., Капранов С.А., Гаврилов С.Г. Эндотелиальная эмболизация яичниковых вен при варикозной болезни вен малого таза // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2008. — Т.14, №4. — С. 69-72.

12. Venbrux A.C., Chang A.H., Kim H.S., et al. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): Impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. // Journal of Vascular Interventional Radiology. — 2002. — Vol. 13 (2) Pt. 1. — P. 171-178.

## REFERENCES

1. Artymuk N.V. Varicose veins of the pelvic organs in women // Rossijskij Vestnik Akushera-Ginekologa. — 2007. — Vol. 7. №6. — P. 74-77. (in Russian)
2. Gavrilov S.G. Diagnostics and treatment of varicose disease of pelvic veins: Thesis DSc in Medicine. — Moscow, 2008. — 47 p. (in Russian)
3. Gus A.I., Hamoshina M.B., Cherepanov M.A., et al. Diagnosis and treatment of varicose veins of small pelvis in women. — Novosibirsk, 2014. — 135 c. (in Russian)
4. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S. Endothelial dysfunction and ways of its correction in obliterating atherosclerosis. — Moscow: GEOTAR-Media, 2014. — 152 p. (in Russian)
5. Medvedev Yu.V., Tolstoy A.D. Hypoxia and free radicals in the development of pathological conditions. — Moscow: Triada-X, 2000. — 232 p. (in Russian)
6. Mozes V.G. Criteria for the diagnosis of varicose veins in the pelvic women into the mainstream age and biological periods of life // Khirurgia. Zurnal imeni N.I. Pirogova. — 2006. — №6. — P. 59-61. (in Russian)
7. Rimashevskiy N.V., Markina V.V., Volkov A.E., et al. Varicose

disease and recurring phlebitis of pelvis minor in women. — Rostov-on-Don, 2000. — 163 p. (in Russian)

8. Semendyaev A.A., Bachurina S.M., Bochkov V.V. Endothelial incentives for the development of varicose veins of the pelvic // Mother and Child: Materials XI All-Russian Scientific Forum. — Moscow, 2010. — P. 503-504. (in Russian)

9. Cherepanova M.A. Diagnosis and treatment of varicose veins of the pelvic organs in women: Thesis PhD in Medicine. — Moscow, 2011. — 22 p. (in Russian)

10. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Litkina M.I. Basics of clinical phlebology. — Moscow: Meditsina, 2005. — 311 p. (in Russian)

11. Shipovsky V.N., Kapranov S.A., Gavrilov S.G. Endovascular embolization of ovarian veins in varicose disease of the small-pelvic veins // Angiologia I Sosudistaya khirurgia. — 2008. — Vol.14, №4. — P. 69-72. (in Russian)

12. Venbrux A.C., Chang A.H., Kim H.S., et al. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): Impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. // Journal of Vascular Interventional Radiology. — 2002. — Vol. 13 (2) Pt. 1. — P. 171-178.

**Информация об авторах:** Гус Александр Иосифович — д.м.н., профессор, заведующий отделением функциональных методов исследования, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.; Семедьяев Андрей Александрович — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии, 660022, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; Бачурина Светлана Михайловна — д.м.н., ассистент кафедры семейной медицины, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; Черепанова Мария Андреевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6, e-mail: avchere2@mts.ru; Ступин Дмитрий Андреевич — ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии.

**Information about the authors:** Gus Aleksandr Iosifovich — MD, PhD, DSc, professor, the head of Department of functional methods of research of Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, 117997, Russia, Moscow, Akademik Oparin str., 4; Semendyaev Andrey A. — MD, PhD, DSc, Professor of the department of obstetrics and gynecology with the course of lectures on children and adolescent gynecology in Irkutsk State Medical University, 660022, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Bachurina Svetlana Mikhaylovna — MD, PhD, DSc, assistant lecturer of the department of family medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyniy, 100; Cherepanova Maria Andreyevna — MD, PhD, ultrasound diagnostician, 119333, Russia, Moscow, Fotiyeva str., 6, e-mail: avchere2@mts.ru; Stupin Dmitriy Andreyevich — resident of the department of obstetrics and gynecology with the course of lectures on children and adolescent gynecology in Irkutsk State Medical University.