

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© РОССТАЛЬНАЯ М.Л., ЯКУБОВИЧ А.И., ПОРСОХОНОВА Д.Ф., АБИДОВ А.М., ИСМАТОВА Ю.Н. – 2016
УДК: 618.146-002-022.6-07:618.15-078

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ

Марианна Леонтьевна Росстальная¹, Андрей Игоревич Якубович², Дзэля Фозыловна Порсохонова¹,
Алишер Матлабходжаевич Абидов¹, Юлдуз Назимовна Исмацова¹

(¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр дерматологии и венерологии, Узбекистан, директор – д.м.н. У.Ю. Сабилов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье представлены материалы, отражающие современное состояние знаний о распространенности и таксономии папилломавирусной инфекции. Рассмотрены данные иммунологических и генетических изменений у пациентов с вирус папилломы человека-ассоциированными поражениями гениталий.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунологический статус, генотипирование, ВПЧ-инфекция.

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF GENITAL HPV INFECTION

M.L. Rosstalnaya¹, A.I. Yakubovich², D.F. Porsokhonova¹, A.M. Abidov¹, Y.N. Ismatova¹

(¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology, Uzbekistan;
²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The article presents the materials reflecting the current state of knowledge on the prevalence of HPV infection and taxonomy. Examined the data of immunological and genetic changes in patients with HPV-associated lesions of the genitalia.

Key words: human papilloma virus, immunological status, genotyping, HPV infection.

Папилломавирусы представляют собой группу ДНК-содержащих вирусов, которые вызывают образование папиллом, бородавок на коже или слизистых оболочках людей и животных. Первые папилломавирусы описал R. Shope в 1933 г. Вирус был выделен из биологического материала, взятого у кролика. Полная последовательность генома папилломавируса впервые была опубликована O. Danos в 1982 г.

До 2002 г. папилломавирусы входили в семейство *Papovaviridae*, которое включало также *Polyomaviridae*,

в дальнейшем папилломавирусы были выделены в отдельное семейство. На VII Международном конгрессе по таксономии была принята классификация вирусов, по которой все папилломавирусы относят к семейству *Papillomaviridae* [43].

Данная классификация состоит из 16 родов папилломавирусов, представители 5 из которых патогенны для человека (табл. 1).

В настоящее время молекулярно-генетическим методом, по главному белку капсида вируса L1, идентифици-

Таксономическая структура семейства *Papillomaviridae*

Таблица 1

Род	Видовая группа	Вирус
Alphapapillomavirus (инфицирует оральный и урогенитальный эпителиальный слой людей и приматов)	Human papillomavirus 2	HPV 2,27,57
	Human papillomavirus 6	HPV 6, 11, 13,44,74;PCPV1, 1C
	Human papillomavirus 7	HPV 7, 40, 43,cand91
	Human papillomavirus 10	HPV 3, 10, 28, 29, 77, 78, 94
	Human papillomavirus 16	HPV 16, 31, 33,35, 52, 58, 67
	Human papillomavirus 18	HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70, cand85
	Human papillomavirus 26	HPV 26, 51,69, 82
	Human papillomavirus 32	HPV 32, 42
	Human papillomavirus 34	HPV 34, 73
	Human papillomavirus 53	HPV 30, 53, 56, 66
	Human papillomavirus 54	HPV 54
	Human papillomavirus 61	HPV 61,72, 81, 83, 84,cand62, cand86, cand87, cand89
	Human papillomavirus 71	HPV 71
	Human papillomavirus-cand90	HPV-cand90
	Rhesus monkey papillomavirus 1	RhPV1
Betapapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 5	HPV 5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47
	Human papillomavirus 9	HPV 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80
	Human papillomavirus 49	HPV 49, 75, 76
	Human papillomavirus-cand92	HPV-cand92
	Human papillomavirus-cand96	HPV-cand96
Gamma papillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 4	HPV 4, 65, 95
	Human papillomavirus 48	HPV 48
	Human papillomavirus 50	HPV 50
	Human papillomavirus 60	HPV 60
	Human papillomavirus 88	HPV 88
Mupapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 1	HPV 1
	Human papillomavirus 63	HPV 63
Nupapillomavirus (вызывает доброкачественные и злокачественные новообразования)	Human papillomavirus 41	HPV 41

ровано более 140 генотипов ВПЧ, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы [42,54].

На сегодняшний день по данным Национального бюро клеточных исследований США и медицинской сети Medline, идентифицировано более 300 новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию [43]. Папилломавирусы человека разделены на пять эволюционных групп – α, β, γ, μ, η [52]. 90% всех известных на данное время вирусов папилломы входят в α- и β- группы [20,30].

К α-группе отнесены все генитальные типы вируса папилломы человека. Согласно классификации, α-группа разделена на 7 филогенетических групп (45 серотипов), на основе различий последовательностей генов E6, E7, L1. Вирусы папилломы, входящие в β-, γ-, μ- и η- группы, паразитируют в клетках кожи человека.

Все папилломавирусы объединены в группы по степени родства вирусного генома (нуклеотидная последовательность участка MY09/MY11 гена L1), на основании этого было построено филогенетическое древо. Выделено несколько групп родственных папилломавирусов, относительно которых необходимо тщательное исследование их онкогенных свойств [39,41].

Так, например, онкогенные типы ВПЧ 16 и 18 принадлежат различным ветвям этого древа, и рядом с ними группируются аналогичные им типы вирусов. Тип ВПЧ 18 образует одну группу с типами ВПЧ 39, 45, 59, 70, 54, 68, в то время как ВПЧ 16, 33, 58, 67 типов образуют другую группу, но при этом к группе, образованной «вокруг» типа ВПЧ 16, близки такие типы, как 31, 32, 52. Также отдельную ветвь образуют вирусы ВПЧ 6 и 11 типов (ассоциирующиеся с папилломатозом гортани и половых органов) вместе с аналогичными им типами 13, 44, 55, 61. ВПЧ 6 и 11 типов эволюционно очень близки, что не наблюдается в случае типов 16 и 18, ассоциированных с опухолями половых органов. Некоторые группы представляют собой родственные папилломавирусы человека и животных, что свидетельствует о двукратной инвазии папилломавирусов животных в человеческую популяцию.

ВПЧ является простым, не имеющим липидной оболочки вирусом, размером от 45 до 55 нм, белковый капсид которого состоит из 72 капсомеров (организованных в 12 пента- и 60 гексамеров) и имеет сферическую форму в виде двадцатигранника – икосаэдра [1,9,52]. Важной особенностью структуры вириона является включение в ее состав клеточных белков.

Генетический материал ВПЧ представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК протяженностью 7200-8000 пар нуклеотидов, покрытую белковым капсидом. Одна нить ДНК содержит 8-10 открытых рамок считывания (open reading frames, ORF), которые потенциально кодируют до 10 протеинов: ранние неструктурные (E1, E2, E4, E5, E6, E7) и поздние структурные (L1, L2), и регуляторный участок генома (upstream regulatory region, URR), участвующий в регуляции транскрипции вирусных генов. Вторая нить ДНК некодирующая [6,10,16,29,53]. Вирусные частицы сначала прикрепляются к мембранным белкам клеток с помощью белка L1, в дальнейшем они попадают в цитоплазму. ДНК

вируса освобождается от капсида при участии белка L2 папилломы и транспортируется в ядро клетки [50,55]. При продуктивной инфекции репликация вирусной ДНК происходит синхронно с репликацией ДНК клетки при участии вирусных белков E1 и E2 [8,14].

Согласно существующим представлениям ВПЧ в процессе инфицирования поражает базальные слои незрелых клеток кожи и слизистых оболочек, которые затем являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток. Зараженная клетка может содер-

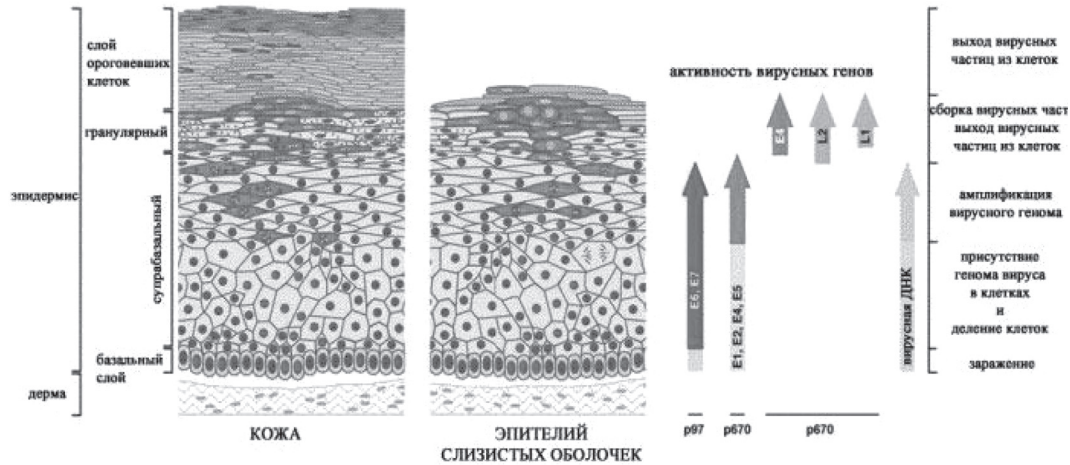


Рис. 1. Схематическое представление развития ВПЧ инфекции.

жать от 10 до 200 эписом в цитоплазме клеток базального слоя в течение некоторого времени. Инфицированию способствуют микротравмы (бактериальные микроповреждения, механическая травматизация и др.) кожи и слизистых оболочек. Наиболее уязвимым участком является слизистая оболочка в зоне трансформации шейки матки – месте перехода многослойного плоского в цилиндрический эпителий [11,27]. Для инфицирования достаточно единичных вирусных частиц чтобы триггировать инфекционный процесс (рис. 1).

ДНК ВПЧ сохраняется в латентной форме на уровне базального слоя эпителия и воспроизводится как низкокопийная кольцевая эписома синхронно с клеточным делением. На уровне недифференцированных клеток ВПЧ не синтезирует капсидные белки и не образует инфекционных вирионов. Нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки. За процессы трансформации и имортализации отвечают генами, кодирующими ранние белки, E6 и E7 [34,35,51].

В стадии развитой инфекции клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в зернистый слой оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Число копий эписомной ДНК ВПЧ увеличивается, запускается синтез капсидных белков. Экспрессия поздних генов на этом этапе отсутствует, она наступает в роговом слое на конечной стадии дифференцировки [56]. Здесь и происходит активная сборка зрелых вирусных частиц, их дальнейшее выделение из клеток и почкование прямо на поверхности кожи. Именно эти участки кожи являются инфекционно опасными в отношении контактного заражения.

Время, проходящее от момента первичного заражения до клинических проявлений, может варьировать и определяется титром инфекционных частиц. Низкий титр приводит к формированию латентной инфекции (носительство) [22,38]. Известно, что активация латентной инфекции возможна лишь на фоне снижения иммунитета. Синтезируемые вирусом папилломы человека специфические белки оказывают помимо прямого

онкогенного действия (стимуляции пролиферации и опухолевой трансформации клеток) и супрессирующее влияние на определенную звенья иммунной системы у данной категории больных. Причем сложность в осуществлении полноценного и эффективного иммунологического ответа на ВПЧ-инфекцию связана с особенностями жизненного цикла вируса. Поскольку в течении ВПЧ-инфекции отсутствует фаза виремии, т.е. выхода вирусных частиц в кровотоки, невозможно развитие полноценного системного иммунного ответа [3,18,49].

Важная составляющая врожденной иммунной системы – это нормальная микрофлора, которая абсолютно необходима для формирования самой системы иммунитета и является первой линией защиты от инфицирования [28]. Частота рецидивов папилломавирусных поражений гениталий напрямую зависит от состояния местного иммунитета. Местная противоионфекционная резистентность обеспечивается лимфоидными структурами, фагоцитирующими клетками, в том числе макрофагами стромальных тканей шейки матки, гуморальными микробицидными факторами, секреторной иммунной системой [5,21,31]. Слизистая шейки матки имеет скопления плазматических клеток, секретирующих, в основном, иммуноглобулины класса IgA, IgG, и в меньшей степени, IgM. Также в ее секрете содержатся различные иммунологические факторы, обладает бактерицидными свойствами. В зависимости от фазы менструального цикла количество IgA, IgG в цервикальном секрете циклично изменяется [2,5,21]. По результатам исследований имеются данные о значимом повышении по сравнению с нормой содержания IgA и IgG к белкам ВПЧ типа 16 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [7,45].

Но сведения о роли гуморальных факторов, к которым относятся иммуноглобулины (Ig), в защите организма от ВПЧ-инфекции весьма противоречивы [40]. Обнаружены антитела к вирусным протеинам. Но их выработка при инфицировании отмечается лишь в половине случаев при хроническом характере инфекции.

Проведенный анализ состояния местного иммунитета при различной степени распространенности ПВИ выявил снижение в цервикальном секрете секреторного Ig (sIg) [15], а в крови отмечено снижение IgA и IgG, и в ряде исследований и IgM. Но наряду с этим, по данным других исследователей, количество IgA и IgG в цервикальном секрете выше, чем в сыворотке крови [13,25]. Нарушение системы местного иммунитета объясняет частоту рецидивов папилломатозных поражений шейки матки.

Иммунный ответ имеет важную роль в предотвращении клинической манифестации ПВИ. В защите от папилломавирусной инфекции важная роль принадлежит клеткам Лангерганса и интраэпителиальным лимфоцитам в базальных слоях эпителия, которые играют важную роль в иммунном ответе и первично реагируют на воздействие возбудителей, однако их взаимодействие может быть нарушено [5,15,17,21]. Эффективность этих иммунокомпетентных клеток определяется уровнем экспрессии молекул адгезии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитами [24].

По мнению некоторых исследователей, активация клеточного звена иммунной системы при ПВИ может выражаться как в стимуляции лимфопротлиферативного ответа мононуклеарными клетками периферической крови, так и в привлечении в очаг инфекции клеток, формирующих воспалительный инфильтрат [7,37]. Механизм миграции в очаг папилломавирусной инфекции макрофагов и других эффекторных клеток в настоящее время изучается [2,21,24].

Основная масса Т-лимфоцитов имеет функции хелперов, и относится к субпопуляции CD4⁺, которые делят на 2 группы: Th1 и Th2. Полагают, что нарушение количественного равновесия этих клеток лежит в основе патогенеза иммунопатологического процесса, вызванного

вирусом папилломы человека. Поддержание баланса Th1 и Th2, очень важно для нормального функционирования иммунокомпетентных клеток [3,5,12,24,26,46]. Таким образом, ВПЧ-инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета как на системном, так и на локальном уровнях.

Ведущая роль в регуляции иммунного ответа принадлежит цитокинам. Они представляют собой группу факторов межмолекулярного взаимодействия, в которую входят интерлейкины (ИЛ), интерфероны, ростовые факторы [4]. Синтезировать цитокины способны различные клетки. В соответствии с названием клеток их основных продуцентов цитокины делятся на группы (лимфокины, монокины, цитокины типа Th1 и Th2), а также в соответствии с главными принципами или объектами их действия (хемокины, про- и противовоспалительные цитокины). Лимфоциты типа Th1 в основном вырабатывают провоспалительные цитокины, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), ИФН, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО) – фактор противовирусной, противоопухолевой, антибактериальной защиты. Лимфоциты типа Th2 выделяют ИЛ-4, -5, -6, -9, -10, -13, причем ИЛ-10 обладает ярко выраженными противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами [4,12,15,33].

По имеющимся данным установлено, что соотношение уровней выработки ИЛ-12 / ИЛ-10 клетками крови пациенток с CIN было снижено. Это свидетельствует об угнетении Th1-звена цитокинов. При этом не было выявлено изменений в секреции ИФН и ИЛ-4 [19]. В то же время, другие авторы наблюдали снижение продукции ИЛ-2 и рост продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациенток с CIN.

Ряд исследователей отмечают изменения уровня локальной продукции цитокинов противовоспалительно (ИЛ-10) и провоспалительного (ФНО) ряда у пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой. У данных женщин наблюдалось значимое повышение количества ФНО в цервикальной слизи. При этом повышение уровня ФНО приводит к активации провоспалительных цитокинов и повышению уровня экспрессии гена ИЛ-10. Параллельно с этим, по результатам других авторов отмечено снижение количества ИЛ-10 в мочевиной слизи у пациенток, инфицированных ВПЧ, по сравнению с нормой, что, по-видимому, является следствием влияния ВПЧ на продукцию провоспалительных цитокинов [7,17,31].

Известно, что система ИФН обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма. ИФН выполняют несколько функций: защищают организм от проникновения чужеродной генетической информации, поддерживают гомеостаз, являются эффективными иммуномодуляторами и могут оказывать на иммунную систему как стимулирующий, так и ингибирующий эффект [4]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция развивается на фоне изменений в системе ИФН, причем у большинства пациенток показатели интерферонового статуса нарушены более существенно, чем показатели клеточного иммунитета. Установлено, что продукция ИФН α и ИФН β у больных ВПЧ-инфекцией значительно снижена, а общего сывороточного ИФН – повышена [23]. Хотя другие авторы считают, что уровень ИФН α в крови пациенток с CIN не меняется [47].

Установлено что, ИФН α и ИФН β в клетках, инфицированных ВПЧ, повышают уровень продукции мРНК антигенов HLA класса I, при этом не влияют на количество антигенов на клеточной мембране [48].

По сей день остается не ясным вопрос о механизме непосредственного воздействия интерферонов на ВПЧ. Рядом авторов отмечена активация экспрессии генов ИФН ВПЧ, в результате чего отмечалось повышение содержания ИФН в крови пациенток с ВПЧ инфекцией. При этом наибольшую активацию системы ИФН вызывали типы ВПЧ высокого онкологического риска. Дальнейшие исследования о роли цитокинов в регуля-

ции иммунного ответа, направленного против инфекционных и неопластических процессов, предоставляя возможность разработки систем физиологической иммунокоррекции, позволяющих избежать химиотерапии и хирургического вмешательства.

Диагностика ПВИ основана также на использовании молекулярно-генетических методов обнаружения фрагментов генома вируса папилломы человека непосредственно в цервикальных соскобах или биоптатах ткани.

Система HLA является одной из наиболее полиморфных генетических систем, выполняющей в организме человека ряд функций, важнейшими из которых являются генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза, нарушение которого является основой для развития аутоиммунных заболеваний и развития опухолей. Гены HLA осуществляют генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, запуск и реализацию иммунного ответа [32].

Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ. Для изучения полиморфизма системы HLA класса II используется, в основном, анализ особенностей распределения DRB1 гена. Объяснением этого факта может служить значительно более выраженный полиморфизм гена DRB1, по сравнению с DQA1 и DQB1 генами. Гаплотипические сочетания DRB1-DQA1-DQB1, вследствие их еще большей вариабельности, лучше отражают разнообразие HLA-системы. Многочисленные исследования, проведенные в различных популяциях, показали, что среди женщин с CIN и РШМ чаще встречаются женщины с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Однако частота распространения того или иного варианта HLA I и II классов варьирует в различных популяциях. Имеются данные об увеличении риска развития рака шейки матки у женщин с антигеном HLA DQw3 (человеческий лейкоцитарный антиген) классов I и II, связанных с им-

мунореактивностью [44]. Увеличение риска развития рака шейки матки при инфицировании ВПЧ 16 типа также описано для женщин с антигеном DRB1*1001, DRB1*1101, DRB1*0401, и DQB1*0301. Снижение риска развития рака шейки матки описано у женщин с антигеном DRB1*0301, DRB1*13, DQB1*0603, DQB1*02, DQB1*06 [36]. Поскольку эти аллели чаще встречаются не только среди больных РШМ, но и у «здоровых» женщин с инфекцией ВПЧ 16-го типа, они, по-видимому, обуславливают длительную персистенцию вируса в организме. Высокие титры ВПЧ 16 у больных раком *in situ* женщин выявляются в течение ряда лет еще до появления цитологических изменений. Таким образом, на начальном этапе инфекции ВПЧ – нарушения в иммунном ответе могут способствовать длительной персистенции вируса в относительно высоких титрах.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о нарушении общего иммунного статуса, а именно клеточного звена иммунитета у пациентов с активными проявлениями ПВИ, отмечаются понижения и/или повышения основных его показателей в зависимости от характера течения процесса. Данные нарушения являются косвенным показателем действия триггерных факторов (стрессового, гормонального, наличие хронических инфекций и т.д.). По итогам обследования пациентов с инфекцией и определение иммунологических параметров вируса накапливаются данные, характеризующие особенности вирусного агента, генетические и функциональные особенности макроорганизма, которые помогут определить тактику ведения пациентов с ВПЧ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 02.02.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: Пособие для врачей. – М.: Медицинская книга. – 2002. – 21 с.
2. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №2. – С.18-23.
3. Доброхотова Э.Ю., Чернышенко Т.Д., Дорофеева Л.А. Особенности применения Генферона при проведении комплексного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – №3. – С.18-21.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – С.113-127.
5. Зароченцева Н.В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №1. – С.19-22.
6. Калинин В.Л. Введение в молекулярную вирусологию – СПб.: СПбГТУ, 2002. – 320 с.
7. Кизей И.Н., Наумчик Г.А., Середа Н.Б. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – №3. – С.10-15.
8. Киселев Ф.Л. Клонирование трансформированных генов папилломы человека типа 18 // Вопросы вирусологии. – 1997. – №6. – С.248-251.
9. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. №4. – С.31-35.
10. Климов Е.А. Интеграция вирусов папилломы человека в геном клетки хозяина и патогенез рака шейки матки // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. №4. – С.381-389.
11. Костючек И.Н., Миненкова О.А. Диагностика ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – №11. – С.21-24.
12. Кубанов А.А. Содержание интерферона γ , фактора некроза опухоли - α , интерлейкинов-4 и -12 в цервикальном секрете у пациенток с папилломавирусной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С.36-39.
13. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С. и др. Иммунотерапия в комплексном лечении фоновой и предраковой патологии шейки матки // Клиническая практика. – 2010. – №1. – С.48-51.
14. Манькин А.А. Папилломавирусы // Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С.269-276.
15. Мелехова Н.Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции. – Смоленск, 2008. – 51 с.
16. Минкина О.В. Генитальная папилломавирусная инфекция и возможность ее профилактики // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2007. – Т. 3. №1. – С.3-10.
17. Олина А.А., Падруль В.М. Местный иммунитет и ло-

кальная иммунотерапия шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. Вып. 4. – С.71-76.

18. Петрухин Д.Д. Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы у фармакологической коррекции // Эффективная фармакотерапия в урологии. – 2009. – №2. – С.30-37.

19. Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2008. – №2. – С.2.

20. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия: Практическое руководство. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 100 с.

21. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении // Гинекология. – 2003. – Т. 5. №5. – С.195-198.

22. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Г. Райхмана. – Казань, 2000. – 287 с.

23. Семенова И.И. Папилломавирусная инфекция: Клинико-иммунологические особенности женщин и методы комбинированной терапии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2005.

24. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитриченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика): учебно-методическое пособие. – СПб.: Диалект, 2008. – 84 с.

25. Сенчук А.Я., Михальский П.А., Рогачева В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища препаратом тержинан // Практикующий врач. – 2004. – №3 – С.40-42.

26. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. №2. – С.16-22.

27. Стерн П.Л., Китченер Г.С. Вакцины для профилактики рака шейки матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 192 с.

28. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.

29. Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиологические аспекты (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №1. – С.64-71.

30. Фролова И.И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 19 с.

31. Фролова И.И., Бабиченко И.И., Местергази Г.М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки: учебное пособие. – М.: Династия, 2004. – 80 с.

32. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – №8. – С.7-16.

33. Штерлинг Н.В. Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6-го и 11-го типов // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – №1. – С.56-60.

34. Barnard P., Payne E., McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon // Virology. – 2000. – Vol. 277. – P.411-419.

35. Bedell M.A., Jones K.H., Laimins L.A. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells // J. Virol. – 1987. – Vol. 61. №11. – P.3635-3640.

36. Beskow A.H., Josefsson A.M., Gyllensten U.B. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ // Int J Cancer. – 2001. – Vol. 93. №6. – P.817-822.

37. Buchanan J., Nieland-Fisher N.S. Role of immune Function in human papillomavirus infection // Journal Amer. Ved. Assoc. – 2001. – Vol. 286. №10. – P.1173-1174.

38. Castellsague X., Drudis T., Canadas M.P., et al. Human papillomavirus infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain // BMC infections diseases. – 2009. – Vol. 9. – P.74.

39. Chan S.Y., Delius H., Halpem A.L., et al. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy // J. Virol. – 1995. – Vol. 69. – P.3074-3083.

40. Dambrogio A., Yerly S., Bouzourene H., et al. Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata // Sexually Transmitted Diseases. – 2009. – Vol. 36. №9. – P.536-540.

41. De Villiers E. M., Bernard H. U., Broker T. Family Papillomaviridae // Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, L.A. Ball (eds.). – Elsevier Academic Press, 2005. – P.239-253.

42. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., et al. Classification of papillomavirus // Virology. – 2004. – Vol. 324. №1. – P.17-27.

43. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (EDS) Elsevier / Academic Press. – 2005. – 1259 p.

44. Hildesheim A., Wang S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // Virus Res. – 2002. – Vol. 89. №2. – P.229-240.

45. Hu F.L., Yu Y.C. Progress on roll of human papilloma virus (HPV) in oropharyngeal cancer // Fudan University Journal of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 40. №4. – P.482-485.

46. Kanodia S., Fahey L., Kast W. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response // Curr. Cancer Drug Targets. – 2007. – Vol. 7. – P.79-89.

47. Klingelutz A.J., Barber S.A., Smith P.P. Restoration of telomeres in human papillomavirus-immortalized human anogenital epithelial cells // Mol Cell Biol. – 1994. – Vol. 14. №2. – P.961-969.

48. Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. №11. – P.1565-1574.

49. Major L., Schroder W.A., Gardner J., et al. Human papilloma virus transformed caski cells constitutively express high levels of functional serpinb2 // Experimental Cell Research. – 2011. – Vol. 317. №3. – P.338-347.

50. Nishimura A., Ono T., Ishimoto A., et al. Mechanism of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cancer cell growth inhibition // J Virol. – 2000. – Vol. 74. – P.3752-3760.

51. Park J.S. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P.6764-6769.

52. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2009. – Vol. 75. №3. – P.236-244.

53. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. №6. – P.1456-1460.

54. Stanley M.A. Immune responses to human papillomavirus // Vaccine. – 2006. – Vol. 24. – P.16-22.

55. Zur Hausen H., Ed Howley P.M., Salzman N.P. The papovaviridae. The papillomaviruses. – New York: Plenum, 1987.

56. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol. 2. №5. – P.342-350.

REFERENCES

1. Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Human papillomavirus infection: A guide for physicians. – Moscow: Medicinskaja Kniga, 2002. – 21 p. (in Russian)

2. Gribova S.N., Khripunova G.I. Current concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of background and precancerous cervical disease // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2008. – №2. – P.18-23. (in Russian)

3. Dobrokhotova E.Y., Chernyshenko T.D., Dorofeeva L.A.

Features of the application Genferon during complex treatment of background and precancerous cervical disease // Jeffektivnaja farmakoterapija v akusherstve i ginekologii. – 2007. – №3. – P.18-21. (in Russian)

4. Drannik G.N. Clinical Immunology and Allergology. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2003. – P.113-127. (in Russian)

5. Zarochentseva N.V. Features local cervical immune and

- pregnancy // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2007. – №1. – P.19-22. (in Russian)
6. Kalinin V.L. Introduction to molecular virology – St. Petersburg: SPbGTU, 2002. – 320 p. (in Russian)
7. Kizey I.N., Naumchik G.A., Sereda N.B. Modern understanding of the etiopathogenesis of human papillomavirus infection // Tihookeanskij Medicinskij Zhurnal. – 2010. – №3. – P.10-15. (in Russian)
8. Kiselev F.L. Cloning the transformed genes of human papillomavirus type 18 // Voprosy virusologii. – 1997. – №6. – P.248-251. (in Russian)
9. Kiselev V.I., Kiselev O.I. The etiological role of human papilloma virus in cervical cancer development: genetic and pathogenic mechanisms // Citokiny i vospalenie. – 2003 – Vol. 2. №4. – P.31-35. (in Russian)
10. Klimov E.A. Integration of human papilloma viruses in the host cell genome and pathogenesis of cervical cancer // Uspehi sovremennoj biologii. – 2010. – Vol. 130. №4. – P.381-389. (in Russian)
11. Kostyuchek I.N., Minenkova O.A. Diagnosis of HPV-associated cervical lesions // Spravochnik zavedujushhego KDL. – 2012. – №11. – P.21-24. (in Russian)
12. Kubanov A.A. The content of γ interferon, tumor necrosis factor - alpha, interleukin-4 and -12 in cervical secretions in patients with HPV infection // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2005. – №2. – P.36-39. (in Russian)
13. Levakov S.A., Kedrov A.G., Vanke N.S., et al. Immunotherapy in the complex treatment of background and precancerous cervical pathology // Klinicheskaja praktika. – 2010. – №1. – P.48-51. (in Russian)
14. Manykin A.A. Papillomaviruses // Medical Virology / Ed. D.K. Lviv. – Moscow, 2008. – P.269-276. (in Russian)
15. Melehova N.Y. Viral infection and pathology of reproduction. – Smolensk, 2008. – 51 p. (in Russian)
16. Minkina O.V. Genital HPV infection and the possibility of its prevention // Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. – 2007. – Vol. 3. №1. – P.3-10. (in Russian)
17. Olin A.A., Padrul V.M. Local immunity and local cervical immunotherapy // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. – 2006. – Vol. 55. №4. – P.71-76. (in Russian)
18. Petruhin D.D. Innate immunity link with urogenital pathology: immunopathogenesis features and approaches in pharmacological correction // Jeftektivnaja farmakoterapija v urologii. – 2009. – №2. – P.30-37. (in Russian)
19. Prilepskaya V.N. HPV infection is genital // Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. – 2008. – №2. – P.2. (in Russian)
20. Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Mezhevitinova E.A. Colposcopy: A Practical Guide. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2006. – 100 p. (in Russian)
21. Rogovskaya S.I. Genital HPV infection: the role of interferons in the pathogenesis and treatment // Gynecologiya. – 2003 – Vol. 5. №5. – P.195-198. (in Russian)
22. Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors. / Ed. S.V. Petrov, N.G. Reichman. – Kazan, 2000. – 287 p. (in Russian)
23. Semena I.I. Human papillomavirus infection: Clinical and immunological features of women and methods of combination therapy: Thesis PhD (Medicine). St. Petersburg, 2005. (in Russian)
24. Semenov D.M., Zanko S.N., Dmitrachenko T.I. Human papillomavirus infection (clinical and pathogenetic features, treatment, prevention): a teaching aid. – St. Petersburg: Dialect, 2008. – 84 p. (in Russian)
25. Senchuk A.Ya., Michalski P.A., Rogachev V.P. Indicators of local humoral immunity before and after the treatment of inflammatory diseases of the cervix and vagina drug tergyan // Praktikujuushij vrach. – 2004. – №3. – P.40-42. (in Russian)
26. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions // Citokiny i vospalenie. – 2004. – Vol. 3. №2. – P.16-22. (in Russian)
27. Stern P.L., Kitchener G.S. Vaccines for the prevention of cervical cancer. – Moscow: MEDpress – Inform, 2011. – 192 p. (in Russian)
28. Sukhikh G.T., Vanka L.V. Immunology of pregnancy. – Moscow: Publishing of Medical Sciences, 2003 – 400 p. (in Russian)
29. Urazova L.N., Vidyayev I.G. Cervical cancer and papilloma viruses: etiological aspects (review) // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2009. – №1. – P.64-71. (in Russian)
30. Frolova I.I. Clinical and morphological studies of dyskeratosis and neoplastic changes ektotserviksa with concomitant gynecological pathology: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2002. – 19 p. (in Russian)
31. Frolova I.I., Babichenko I.I., Mestergazi G.M. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical dyskeratosis: Training allowance. – Moscow: Dynasty, 2004. – 80 p. (in Russian)
32. Khaitov R.M., Alekseev L.P. HLA system genes and regulation of the immune response // Allergija, astma i klinicheskaja immunologija. – 2000. – №8. – P.7-16. (in Russian)
33. Sperling N.V. Effect of interferon inducers on cytokine status of patients with HPV infection of the genitals caused by human papillomavirus 6th and 11th types // Bjulleten' Sibirskoj Meditsiny. – 2009. – №1. – P.56-60. (in Russian)
34. Barnard P., Payne E., McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon // Virology. – 2000. – Vol. 277. – P.411-419.
35. Bedell M.A., Jones K.H., Laimins L.A. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells // J. Virol. – 1987. – Vol. 61. №11. – P.3635-3640.
36. Beskow A.H., Josefsson A.M., Gyllensten U.B. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ // Int J Cancer. – 2001. – Vol. 93. №6. – P.817-822.
37. Buchanan J., Nieland-Fisher N.S. Role of immune function in human papillomavirus infection // Journal Amer. Med. Assoc. – 2001. – Vol. 286. №10. – P.1173-1174.
38. Castellsague X., Drudis T., Canadas M.P., et al. Human papillomavirus infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain // BMC infections diseases. – 2009. – Vol. 9. – P.74.
39. Chan S.Y., Delius H., Halpem A.L., et al. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy // J. Virol. – 1995. – Vol. 69. – P.3074-3083.
40. Dambrogio A., Yerly S., Bouzourene H., et al. Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata // Sexually Transmitted Diseases. – 2009. – Vol. 36. №9. – P.536-540.
41. De Villiers E. M., Bernard H. U., Broker T. Family Papillomaviridae // Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, L.A. Ball (eds.). – Elsevier Academic Press, 2005. – P.239-253.
42. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., et al. Classification of papillomavirus // Virology. – 2004. – Vol. 324. №1. – P.17-27.
43. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (EDS) Elsevier / Academic Press. – 2005. – 1259 p.
44. Hildesheim A., Wang S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // Virus Res. – 2002. – Vol. 89. №2. – P.229-240.
45. Hu F.L., Yu Y.C. Progress on roll of human papilloma virus (HPV) in oropharyngeal cancer // Fudan University Journal of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 40. №4. – P.482-485.
46. Kanodia S., Fahey L., Kast W. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response // Curr. Cancer Drug Targets. – 2007. – Vol. 7. – P.79-89.
47. Klingelutz A.J., Barber S.A., Smith P.P. Restoration of telomeres in human papillomavirus-immortalized human anogenital epithelial cells // Mol Cell Biol. – 1994. – Vol. 14. №2. – P.961-969.
48. Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. №11. – P.1565-1574.
49. Major L., Schroder W.A., Gardner J., et al. Human papilloma virus transformed caski cells constitutively express high levels of functional serpinb2 // Experimental Cell Research. – 2011. – Vol. 317. №3. – P.338-347.
50. Nishimura A., Ono T., Ishimoto A., et al. Mechanism of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cancer cell growth inhibition // J Virol. – 2000. – Vol. 74. – P.3752-3760.
51. Park J.S. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion macharism in cervical carcinogenesis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P.6764-6769.

52. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2009. – Vol. 75. №3. – P.236-244.
53. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. №6. – P.1456-1460.
54. Stanley M.A. Immune responses to human papillomavirus

- // Vaccine. – 2006. – Vol. 24. – P.16-22.
55. Zur Hausen H., Ed Howley P.M., Salzman N.P. The papovaviridae. The papillomaviruses. – New York: Plenum, 1987.
56. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol. 2. №5. – P.342-350.

Информация об авторах:

Росстальная Марианна Леонтьевна – младший научный сотрудник, г.Ташкент, 100207, Яшнабадский р-н, м-в Тузель-1-39, тел.: (+99894) 6038973, e-mail: marianna.rosstalnaya@mail.ru; Якубович Андрей Игоревич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, e-mail: divanand@mail.ru; Порсохонова Дэля Фозыловна – д.м.н., старший научный сотрудник, тел.: (+99893) 3808500, e-mail: delya.porsokhonova@mail.ru; Абидов Алишер Маглабходжаевич – к.м.н., главный врач, e-mail: abidali@mail.ru; Исмадова Юлдуз Назимовна – младший научный сотрудник, e-mail: yulduzismatova53@gmail.com.

Information About the Authors:

Rosstalnaya Marianna L. – Junior Researcher of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology MoH RUz, Tashkent, 100207, Yashnabadsky district, in m-Tuzel -1-39, tel. : (+99894) 6038973, e-mail: marianna.rosstalnaya@mail.ru; Yakubovich Andrey I. – DM, Professor, Head of Department of Skin and Venereal Diseases of Irkutsk State Medical University, e-mail: divanand@mail.ru; Porsokhonova Delya F. – DM, Senior Researcher, Tashkent, 100047, st. Toy-Tepa, 2, Apt. 36, tel. : (+99893) 3808500, e-mail: delya.porsokhonova@mail.ru; Abidov Alisher M. – PhD, chief physician of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology MoH RUz, e-mail: abidali@mail.ru; Ismatova Yulduz N. – Junior Researcher, e-mail: yulduzismatova53@gmail.com.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОВЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2016
УДК 616.43-006-008.6-039.42

РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,
Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко, ²Иркутская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Наряду с общепризнанными синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН)-1, МЭН-2А и МЭН-2Б, на основе выявленных различных вариантов сочетаний эндокринных и неэндокринных опухолей разных локализаций, выявления генетической специфичности ряда известных ранее заболеваний позволило установить новые варианты и МЭН-подобные (MEN-like) формы наследственных заболеваний, генетическая природа которых была идентифицирована только в последние два десятилетия. Приводятся новые варианты наследственных синдромов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомами гипофиза, их клинические проявления. Подчеркивается значение молекулярно-генетических исследований для улучшения их диагностики и лечения.

Ключевые слова: синдром МЭН, первичный гиперпаратиреоз, опухоль гипофиза.

RARE VARIANTS OF SYNDROME OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

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

Summary. Along with the generally recognized syndromes MEN-1, MEN-2A and MEN-2B, on the basis of the various options of identified combinations of endocrine and non-endocrine tumors of different localizations, identifying the genetic specificity of a number of previously known diseases allowed to establish new options and MEN-like forms of hereditary diseases, the genetic nature of which has been identified only in the last two decades. The new versions of hereditary syndromes, associated with primary hyperparathyroidism and pituitary adenomas, their clinical manifestation are presented. The importance of molecular genetics research to improve diagnosis and treatment is shown.

Key words: MEN syndrome, primary hyperparathyroidism, pituitary tumours.

Под синдромом множественная эндокринная неоплазия (МЭН) понимают группу разнородных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и варибельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [9].

Эти заболевания ранее были известны под разными названиями: «множественный эндокринный аденоматоз», «эндокринный полиаденоматоз», «синдром множественных эндокринных опухолей». В последние

десятилетия названия этих заболеваний с общим терминологическим определением «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» стали общепризнанными.

Основу всех МЭН-синдромов составили два типа: МЭН-1 (синдром Вермера) и МЭН-2. Позднее, с учетом характерных особенностей клинических проявлений, были выделены 2 сходных, описанных ранее самостоятельных варианта синдрома МЭН-2: МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2Б (синдром Горлинга), генетическая специфичность которых установлена в 1997 г. и 1993 г., соответственно [14]. В структуре МЭН-синдромов эти 3 наиболее изученные и отличные друг от друга варианты считаются классическими.

Внедрение в клиническую практику новейших диагностических технологий, и, прежде всего, молекулярно-генетических исследований, способствовали в конце прошлого столетия установлению наследственной природы некоторых неопластических синдромов и выявлению специфического генетического субстрата различных вариантов синдромов МЭН, коренным образом изменить стратегию их диагностики и лечения. Справедливо заметил J.Carney (1998), что наряду с общепризнанными синдромами МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2Б, на основе выявленных других сочетаний эндокринных (и даже не эндокринных) опухолей не исключено появление понятий о новых МЭН-синдромах.

В последние два десятилетия выявлена генетическая специфичность ряда известных ранее заболеваний и синдромов, обусловленных сочетанием нейроэндокринных и неэндокринных опухолей различных органов, что позволило отнести их к группе наследственных заболеваний под общим названием МЭН-синдромы: синдром Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), комплекс Карни, синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, синдром туберозного склероза, генетическая природа которых была идентифицирована только в последнее десятилетие прошлого столетия [14,15,44].

Синдром фон Гиппеля-Линдау (von Hippel-Lindau, VHL) – генетически обусловленное заболевание, имеет аутомно-доминантный тип наследования, возникает при мутации многофункционального гена-супрессора опухолевого роста (VHL), локализованного на коротком плече 3-й хромосомы 3p25-3p26 [27,49]. Фенотипические проявления заболевания зависят от возраста пациента [1]. Распространенность составляет 1 на 36000-39000 новорожденных. Заболевание характеризуется образованием доброкачественных и злокачественных опухолей в различных органах: в центральной нервной системе (гемангиобластомы), в сетчатке (ангиомы), надпочечниках (феохромоцитомы), почках (кисты, почечно-клеточный рак), поджелудочной железе.

Гемангиобластомы характеризуются медленным ростом и высоким риском кровотечения. У 60-80% больных наиболее частым и одним из первых проявлений являются гемангиобластомы, возникающие в мозжечке, головном, спинном мозге и сетчатке (цереброретинальный ангиоматоз), осложняющиеся кровоизлиянием в глазное яблоко или в заднюю черепную ямку с признаками внутричерепной гипертензии или мозжечковыми расстройствами.

Феохромоцитомы выявляются у 26% больных с синдромом VHL, из них в 30% вненадпочечниковой локализации. Феохромоцитомы может быть первым проявлением синдрома. Надпочечниковые феохромоцитомы чаще двусторонние – синхронные или метакронные, в 95% доброкачественные, имеют норадреналиновый фенотип [13]. У 70-85% больных феохромоцитомы имеют бессимптомное течение, что связано с низким уровнем катехоламинов [3].

У 35-70% больных возникают опухолевидные образования в поджелудочной железе, 70-90% из них составляют истинные кисты. В 5-17% случаев возникают медленно растущие нефункционирующие нейроэндокринные опухоли ПЖ, среди которых 30-50% составляют множественные опухоли, степень злокачественности которых зависит от их размера. Встречаются кисты и рак почек, которые отличаются медленным ростом, риск метастазирования коррелирует с размером опухоли.

По клиническому течению выделяют 2 типа болезни фон Гиппеля-Линдау: тип 1 характеризуется полным фенотипом заболевания, но без развития феохромоцитомы, тип 2 – с развитием феохромоцитомы. Тип 2 подразделяется на 3 подтипа: 2А – с низким риском развития рака почки; 2Б – с высоким риском развития рака почки; 2С – развиваются только феохромоцитомы. В отечественной литературе приводится редкое наблюдение болезни фон Гиппеля-Линдау типа 2С в двух поколениях одной семьи. При этом у всех больных артериальная

гипертензия носила пароксизмальный характер [4].

Нейрофиброматоз 1 типа (neurofibromatosis type 1, NF-1) был первым опухолевым заболеванием с доказанным генетическим происхождением. Наследуется по аутомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена. Заболевание обусловлено мутацией гена NF-1, локализованного на длинном плече 17 хромосомы (регион 17q11.2), и содержит более 50 экзонов. Встречается у 1 на 3000-4000 населения в год [3,24,31,45]. Чаще диагностируется у детей, одинаково часто поражает лиц обоего пола.

Нейрофиброматоз 1 типа является полисистемным заболеванием. Для него характерны неврологические (периферические и спинальные нейрофибромы, глиомы зрительных нервов), офтальмологические (гамартомы на радужке глаз), дерматологические (пигментные пятна, нейрофибромы), скелетные (сколиоз, псевдоартроз), сосудистые (стеноз почечной, легочной и внутричерепных артерий) и эндокринные нарушения (феохромоцитомы, карциноидные опухоли, МРЩЖ, гиперпаратиреоз) [1,12,24,44].

Для заболевания характерно появление на коже множественных пигментных пятен с гладкой поверхностью и четкими границами, цвета «кофе с молоком», чаще в области туловища и конечностей, реже на лице, слизистой оболочке полости рта. Характерным являются гиперпигментация подмышечных и/или паховых областей, которая проявляется с 3-летнего возраста и наблюдается в 85% случаев [31]. Большинство нейрофибром располагаются на поверхности кожи, развиваются на оболочках мелких нервов кожи и встречаются в пубертатном периоде у 90% больных. Плексиформные (развиваются на крупных нервах и нервных сплетениях) врожденные нейрофибромы встречаются в 30-50%, характеризуются большими размерами и обладают повышенным риском злокачественного перерождения [26].

Глазные изменения характеризуются развитием практически у всех больных старше 20 лет гамартомы (узелки Лиша) на радужке глаза в виде белесоватых пятен. Они не встречаются при других формах нейрофиброматоза и являются важным дифференциально-диагностическим признаком. У 15-20% детей развиваются глиомы зрительных нервов, а средний возраст на момент их выявления составляет 4,5 года. У 1/3 детей возникают нарушения зрения [16].

Костные нарушения характеризуются дисплазией клиновидной кости, деформацией позвоночника в виде сколиоза, диспластическими нарушениями длинных трубчатых костей и костей лицевого черепа. Истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей приводит к патологическим переломам и формированию ложных суставов [22,23].

Эндокринные нарушения возникают при развитии феохромоцитомы, гиперпаратиреоза, МРЩЖ и нейроэндокринных опухолей в стенке двенадцатиперстной кишки, продуцирующие соматостатин. В отличие от спорадических форм, для истинных соматостатином при нейрофиброматозе 1 типа характерно бессимптомное течение [3]. Феохромоцитомы встречаются у 1-2% больных и примерно в 50% случаев имеют клинические проявления. Раннее половое созревание ассоциируется с глиомой в гипоталамусе с повышенной продукцией гонадотропинов [16,48].

Изменения нервной системы проявляются нарушением интеллекта, когнитивных функций, судорожным синдромом, в происхождении которых имеют значение различные новообразования центральной и периферической нервной системы (нейрофибромы, шванномы, астроцитомы).

Диагностика нейрофиброматоза 1 типа базируется на общепризнанной рекомендации, согласно которой диагноз может быть поставлен при наличии у больного сочетания 2-х и более из 7 патогномичных симптомов [22,24,48].

1. Шесть и более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм в постпубертатном периоде;

2. Наличие 2 и более нейрофибром любого типа или одной плексиформной нейрофибромы;

3. Гиперпигментация подмышечной и/или паховой области;

4. Наличие глиомы зрительного нерва;

5. Два и более узелка Лиша (гамартомы на радужной оболочке);

6. Костные аномалии в виде дисплазии с псевдоартрозом или без него;

7. Наличие NF-1 у ближайших родственников.

Лечение симптоматическое. Прогноз заболевания, как правило, благоприятный. Склонность к злокачественному перерождению опухолей отмечена у 3-15% больных [31,34].

Карни-комплекс (Carney complex) редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью гена (88-97%). Заболевание впервые было описано J.A. Carney и соавт. в 1985 г. как комплекс, состоящий из миксомы сердца, пигментаций в виде округлых пятен и гиперактивности эндокринных желез [19]. В 2000 г. была установлена генетическая природа этого синдрома: выявлены различные мутации в гене PRKAR1A на 17-й хромосоме, который кодирует регуляторную 1альфа-субъединицу протеинкиназы A 1 типа. Второй локус гена на 2-ой хромосоме пока не идентифицирован [28,40]. В 2009 г. были выделены 2 сходных синдрома: триада Карни (Carney triad) – сочетание вненадпочечниковых параганглиом, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и хондромы легких при высокой частоте гормонально-активных и неактивных аденом надпочечников и синдром Карни-Стратакиса (Carney-Stratakis syndrome) – сочетание параганглиом с саркомой желудка без хондромы легких [41].

В мировой литературе описано около 400 наблюдений этого синдрома [7,42]. В отечественной литературе приведены данные только о 4 больных с Карни-комплексом. В 2012 г. впервые в России описаны 3 случая Карни-комплекса у больных моложе 16 лет, которые находятся под наблюдением Института детской эндокринологии ЭНЦ. При этом, впервые проведенным в России молекулярно-генетическим исследованием были выявлены две новые мутации в гене PRKAR1A [8]. В 2015 г. появилось сообщение о четвертом наблюдении Карни-комплекса, ассоциированного с эндогенным гиперкортицизмом у 18-летнего больного [10].

Карни-комплекс характеризуется множественными новообразованиями кожи, сердца, костей, молочной и половых желез, в том числе симультанное поражение органов эндокринной системы: гипофиза, коры надпочечников, щитовидной железы, за исключением околощитовидных желез, мозгового слоя надпочечников и эндокринной части поджелудочной железы [39].

Кожные проявления этого синдрома наблюдаются у 70-80% больных и характеризуются лентицинозом (множественные различной степени пигментации коричневые или черные пятна размерами 4-10 мм на губах, поверхности век, конъюнктиве, слизистой гени-талий), доброкачественными опухолями (миксомы) во всех слоях кожи на различных участках тела, эпителиодными голубыми невусами.

Опухоли сердца (миксома) встречаются в 30-40% случаев, являются доброкачественными образованиями, чаще многоочаговые и локализованы в предсердиях, и являются наиболее частой причиной смерти в связи с развитием кардиальных осложнений (тромбэмболии сосудов, нарушения сердечного ритма).

Среди поражений органов эндокринной системы чаще всего (у 60% больных) выявляется первичная пигментная узловатая дисплазия коры надпочечников, представленная поверхностными небольшими черными или коричневыми (реже желтыми) узелками (обычно

до 1 см), которые состоят из увеличенных клеток коры надпочечников с эозинофильной зернистостью, содержащий липохромный пигмент. Микроузловатая гиперплазия сочетается с атрофией коры надпочечников и потерей нормальной зональности между узелками [39]. По данным Е.М. Орловой и соавт. (2012), у одного из 3 больных с Карни-комплексом была обнаружена аденома надпочечника размером 2,5 см, что, по мнению авторов, является первым описанием доброкачественного образования в надпочечнике более 2 см.

Характерной особенностью первичной пигментной нодулярной надпочечниковой дисплазии является парадоксальное повышение уровня кортизола (более чем на 50%) при проведении модифицированной дексаметазоновой пробы (проба Лиддла). Нередко отмечается циркадный ритм секреции кортизола, нормальная концентрация его в моче может периодически меняться в течение нескольких дней или недель. В 30% случаев развивается выраженный в различной степени АКТГ-независимый гиперкортицизм вплоть до типичной клинической картины синдрома Кушинга с чередованием обострения и спонтанной ремиссии («циклический Кушинг») [29,44]. Синдром Кушинга является наиболее распространенным эндокринным проявлением заболевания с характерными клиническими особенностями (выраженное похудание, атрофия мышц, низкий рост). У большинства больных единственным радикальным методом лечения является двусторонняя адреналэктомия.

Опухоли гипофиза выявляются у большинства больных с Карни-комплексом. Однако, только у 10% больных они клинически проявляются акромегалией, обусловленной повышением секреции гормона роста соматотропиномой.

У 40% мужчин выявляются крупноклеточные кальцинированные опухоли клеток Сертоли (сертолиома), расположенные билатерально (в отличие от спорадических), в большинстве случаев доброкачественные. Обычно манифестируют в молодом возрасте (до 20 лет), клинически может проявляться преждевременным половым созреванием или гинекомастией. Оперативное лечение (орхидэктомия) показано при гистологическом выявлении признаков злокачественности.

Среди других проявлений Карни-комплекса следует отметить фиброаденомы грудной железы и опухоли яичников у женщин (чаще овариальные кисты), узловые и многоузловые образования в щитовидной железе (редко папиллярные или фолликулярные карциномы), опухоли костной ткани (остеохондромиксомы), множественные опухолевые образования симпатической нервной системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (шванномы).

Большинство опухолей, ассоциированных с Карни-комплексом, характеризуются медленным ростом и доброкачественным течением. Продолжительность жизни больных уменьшается из-за увеличения числа случаев внезапной смерти, вызванной миксомой сердца и его осложнениями (в 50%). Другими причинами ранней смерти являются тяжелый синдром Кушинга, злокачественные шванномы и метастазы в поджелудочную железу, яичники и рак щитовидной железы.

Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (McCune-Albright, MAS) является генетически обусловленным врожденным заболеванием. Распространенность составляет от 1:100000 до 1:1000000 населения, у лиц женского пола встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц мужского пола [32]. Причиной развития заболевания является мутация гена GNAS1 в экзоне 8 [32]. Характеризуется триадой симптомов: диссеминированной фиброзно-кистозной дисплазией костной ткани, наличием специфических пигментных пятен кофейного цвета на коже, разнообразными эндокринопатиями.

Фиброзно-кистозная дисплазия характеризуется фокальным замещением кортикального слоя проли-ферирующими фибробластами, без преждевременного

закрытия зон роста. Чаще поражаются длинные трубчатые кости, реже – кости лица и черепа. Отмечаемые у больных большие потери фосфатов с мочой также могут быть причиной изменения костной ткани [35]. Наличие кист приводит к деформации кости, возникновению патологических переломов. Дисплазия может трансформироваться в злокачественную опухоль и обычно проявляется остеосаркомой, хондросаркомой, фибросаркомой или недифференцированной формой саркомы [32].

Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» присутствуют с рождения или появляются по мере роста ребенка. Обычно они локализируются на груди, спине, в области пояса и бедер. В отличие от нейрофиброматоза 1 типа, они более крупных размеров, но меньше по количеству.

Эндокринопатии обусловлены нарушением функции гипофиза, ЩЖ, ОЩЖ и надпочечников. Основные проявления эндокринных нарушений обусловлены автономной гиперфункцией гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Наиболее частым из них является гонадотропинозависимое преждевременное половое созревание, которое преимущественно наблюдается у девочек. Первые признаки полового созревания появляются у ребенка в среднем в 3 года. У девочек проявляется в виде двух форм: полной (увеличение молочных желез, ранние менструации) или неполной (отсутствие менархе). Тестикулярные нарушения выявляются у 80% мальчиков в возрасте 3-10 лет. У них отмечается симметричное увеличение яичек, рост полового члена, оволосение на лобке. Преждевременное половое созревание связано с гормональной активностью клеток Лейдига, которые продуцируют большое количество андрогенов. При МАС-синдроме отмечается гиперплазия клеток Лейдига, которую трудно дифференцировать с опухолью из этих клеток (лейдигомой), для которой характерны подобные клинические проявления [32]. У 30-80% мужчин присутствует микролитиаз [17].

Среди других эндокринных нарушений в ряде случаев отмечаются диффузные или узловатые изменения ЩЖ с клиническими проявлениями тиреотоксикоза, гиперпаратиреоз, гиперкортицизм с развитием синдрома Кушинга, обусловленный двусторонней гиперплазией коры надпочечников. В редких случаях наблюдается повышение секреции гормона роста, которое приводит к акромегалии [18,32,46].

Синдром туберозного склероза (болезнь Бурневилла-Прингла) редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, варьирующей экспрессивностью и высокой пенетрантностью гена (почти 100%). Синдром обусловлен мутациями гена *TSC1*, локализованного на длинном плече 9-й хромосомы (туберозный склероз 1-го типа) и *TSC2*, локализованного на коротком плече 16-й хромосомы (туберозный склероз 2-го типа). При дефектах в этих генах нарушается образование белков гамартина (при 1-ом типе) и туберина (при 2-ом типе), контролирующего рост и деление клеток. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей, ограничивающих в норме избыточный рост тканей и развитие патологии [11].

Частота синдрома составляет 1:25000-1:40000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000 [33].

Заболевание имеет полисистемный характер с широким спектром симптомов. У большинства больных заболевание манифестирует в возрасте до 10 лет. Синдром характеризуется поражением нервной системы, кожи, наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и тканях (мозга, кожи, глаз, сердца, легких, почек), изменениями в скелете, в редких случаях нефункционирующими НЭО ПЖ [36].

Кожные изменения представлены гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, фиброзными бляшками, участками «шагреновой кожи», белыми

прядями волос. Гипопигментные пятна отмечаются в 90% случаев, нередко обнаруживаются с рождения и являются одним из манифестных признаков заболевания. Ангиофибромы лица наблюдаются у 45-90% больных, появляются после 4 лет, расположены симметрично. Фиброзные бляшки чаще локализируются на лбу. «Шагреновая кожа» встречается в 20-60% случаев, чаще в пояснично-крестцовой области, размерами до 10 см.

Поражения головного мозга обусловлены наличием корковых туберсов (гамартмы), субэпендимальных узлов и аномалиями белого вещества мозга, которые доминируют в клинической картине заболевания (эпилептические приступы, умственная отсталость, нарушения поведения).

Поражение почек отмечается в 60-80% случаев в виде множественных двусторонних ангиолипом, гамартом, поликистоза или изолированных кист, аневризм почечных сосудов. У 1-5% больных туберозным склерозом выявляются инсулиномы, которые могут появляться в возрасте 6 лет [3]. Изменения в скелете характеризуются остеопорозом, кистами, локальными периостальными утолщениями.

Характерные новообразования кожи лица и глаз (ретикулярная гамартома или крупноклеточная астроцитоза, гипопигментные пятна на радужной оболочке) используются при начальной диагностике [33,36].

Генетические исследования в поисках генов, мутаций в которых могут быть причиной развития наследственных форм заболеваний, позволили в последнее десятилетие выявить различные новые варианты, характеризующиеся наличием основных признаков классических синдромов МЭН с некоторыми вариациями. Появилось новое понятие – МЭН-подобные (MEN-like) заболевания [14].

Несомненно, каждое наблюдение атипичного синдрома МЭН представляет интерес в плане этиологии и морфогенеза спорадических и семейных наследственных форм этого синдрома. Большинство из них относится к числу наследственных заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью типу наследственности. Каждый вариант синдрома МЭН имеет свой генетический «субстрат». Вместе с тем, генетическая специфичность каждого из вариантов синдрома МЭН не абсолютна, строгая генетическая обусловленность их в определенной степени условна, подтверждением чего могут служить различные атипичные сочетания дисплазий. Дифференциальная диагностика этих вариантов возможна при проведении генетического скрининга известных мутаций, приводящих к наследственным вариантам синдромов МЭН.

Данные генетических исследований позволили выявить наличие различных вариантов синдромов МЭН-1 и МЭН-2, которые в той или иной степени имитируют эти классические синдромы наличием некоторых основных признаков с различными характерными вариациями. В зарубежной литературе некоторые варианты описаны как МЭН-подобные синдромы, генетические особенности которых были установлены значительно позднее [14]. При генетических исследованиях некоторых «новых» МЭН-синдромов было установлено, что они были вызваны мутациями тех же генов, что и классические синдромы. Но в большинстве случаев причинами МЭН-подобных синдромов явились мутации других генов. В настоящее время наиболее изучены генетические основы наследственных синдромных вариантов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомой гипофиза.

К отдельным генетически обусловленным синдромным вариантам, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом, наряду с синдромами МЭН-1 и МЭН-2А, относят семейный изолированный гиперпаратиреоз (FIN), гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти (НРТ-JT), семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH), семейная гиперкальциемия с гиперкальциурией

(ADMH), тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных (NSHPT).

К наследственным синдромам, ассоциированным с аденомами гипофиза, наряду с синдромом МЭН-1, относят семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA), пролактиномный вариант МЭН-1 (МЭН-1-Burin), Карни-комплекс (CNC), синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН-4) и генетический (не наследуемый) синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (MAS), общим признаком которых считается отсутствие мутации в гене MEN 1 [14,45].

Семейный изолированный ПГПТ (Familial isolated hyperparathyroidism, FIN) без МЭН встречается исключительно редко. Таких больных часто относят к семейным ПГПТ в составе МЭН или трактуют как доброкачественную семейную гипокальциурическую гиперкальциемию. Семейный изолированный ПГПТ без МЭН практически всегда проявляется до 10-летнего возраста. Семейный изолированный гиперпаратиреоз является генетически неоднородным заболеванием. Доказана связь между наличием ПГПТ и локусом на 11q13 (сходный или идентичный гену MEN-1) у членов семей с семейным изолированным ПГПТ без МЭН. Однако эта клинически выраженная ассоциация не имеет связи с показателем ДНК на 11-й хромосоме, что свойственно для МЭН-1, и на 10-й хромосоме, что характерно для МЭН-2 [2]. И до настоящего времени в большинстве случаев причиной семейного изолированного гиперпаратиреоза являются мутации в еще не выявленных генах. Считается, что в меньшей степени развитие семейного изолированного гиперпаратиреоза может быть обусловлено мутациями каждого из 3 генов – MEN1, HRPT2 и CASR [25,37,45].

Синдром гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT) обусловлен мутациями гена HRPT2, локализованного на хромосоме 1q24-q32 и кодирующего белок парафибромин, который в норме функционирует как супрессор опухолевого роста [20,37]. Это аутосомно-доминантное заболевание проявляется первичным гиперпаратиреозом (90%), опухолями челюсти (30%) и почек (20%), реже гамартомами почек и нефробластомой.

У 80% больных с гиперпаратиреозом заболевание развивается в конце подросткового возраста, что сходно с МЭН-1. В отличие от МЭН-1 гиперпаратиреоз является более агрессивным. У больных, как правило, отмечается более тяжелая гиперкальциемия и в ряде случаев вплоть до гиперкальциемического криза. Выявляются чаще одна или две аденомы ОЩЖ, которые могут возникать синхронно или метакронно. Одной из особенностей паратиреоидной неоплазии являются часто встречающиеся кистозные поражения. При этом синдроме отмечается высокий риск развития паратиреоидной карциномы (до 15%), бесспорным доказательством которой являются локальная инвазия и/или метастазы [43]. Скрининг ПГПТ предусматривает определение ионизированного кальция в крови и паратиреоидного гормона, которые следует проводить с 15-летнего возраста [37,43].

Изменения в костной системе характерны фиброзно-кистозные поражения преимущественно верхней и нижней челюсти, оссифицирующие фибромы. Фиброзные опухоли верхней и нижней челюстей более сходны с остеогенными фибромами, чем с бурой опухолью, выявляемой у больных при длительном развитии ПГПТ [3]. Ни в одном из описанных наблюдений не выявлены злокачественные опухоли челюсти.

Почечные поражения встречаются у 20-40% больных и включают 2-х сторонние кисты, почечные гамартомы, аденокарциномы и папиллярно-клеточные карциномы.

Семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial isolated pituitary adenoma, FIPA) является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Причиной возникновения аденом гипофиза являются

мутации в гене AIP, расположенного на длинном плече 11 хромосомы 11q13. Мутации в гене AIP отмечены у 15-20% семей с изолированными аденомами гипофиза и в 1% – при спорадических опухолях гипофиза. Для остальных FIPA-семей этиологический ген пока не известен [14,21].

Заболевание характеризуется развитием опухолей гипофиза у 2 и более членов семей при отсутствии других эндокринных синдромов, ассоциированных с опухолями. Установлено, что при FIPA опухоли могут быть гомогенные (аденомы одного клинического типа) и гетерогенные (опухоли различного типа в рамках одной семьи). Аденомы гипофиза в рамках FIPA составляют более 2% от всех аденом гипофиза. В литературе описаны более 400 семей с FIPA [5].

В отличие от МЭН-1 и спорадических случаев, в семьях с FIPA преобладают пролактиномы (40%), соматотропиномы составляют 30%, смешанные СТГ/ПРЛ-продуцирующие опухоли – около 10%, гормонально-неактивные аденомы – в 10% [21]. При соматотропиноме значительно чаще, чем при спорадических формах, наблюдается гигантизм. Аденомы гипофиза у больных с мутацией в гене AIP в 2/3 случаев встречаются у мужчин.

Большинство опухолей гипофиза у больных с AIP мутацией являются макроаденомами, имеют более агрессивное течение с ускоренным инвазивным ростом, часто манифестируют в детском или юношеском возрасте.

К чрезвычайно редким МЭН-подобным синдромам относится обнаруженный недавно **МЭН синдром 4-го типа (МЭН-4)**, для которого характерна нонсенс-мутация в гене CDKN1B и отсутствие мутаций в гене MEN1. Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются первичный гиперпаратиреоз и аденомы гипофиза, но могут развиваться и другие опухоли (бронхов, легких, ЩЖ, поджелудочной железы и надпочечников)[30]. В зарубежной литературе приведены единичные подобные наблюдения. Учитывая отсутствие специфического для МЭН-4 фенотипа, диагноз невозможно установить только по клиническим проявлениям [6].

Заслуживают внимания сочетания известных МЭН-синдромов с другими заболеваниями. В литературе описаны 2 варианта синдрома МЭН-2А: МЭН-2А (CLA) с кожным лишайным амилоидозом (cutaneous lichen amyloidosis, CLA) и МЭН-2А в сочетании с болезнью Гиршпрунга.

МЭН-2А в сочетании с кожным лишайным амилоидозом встречается редко и характеризуется отложением амилоида в эпидермисе и дерме с формированием множественных образований чаще всего по задней поверхности грудной клетки выше лопаточной области. У большинства таких больных выраженный кожный зуд от 3 до 5 лет предшествует развитию этих образований. Отмечены также неврологические аномалии.

Болезнь Гиршпрунга (врожденная аномалия развития толстой кишки) в 70% встречается как отдельное заболевание, в 12% ассоциировано с хромосомными нарушениями, в 18% является одним из признаков наследственных синдромов. Выделению этого варианта МЭН-2А способствовало возросшее внимание на роль мутаций RET-протонкогена в развитии этого заболевания. Герминовая мутация гена RET кодонов 609, 611, 618 и 620 выявляется в 10-40% случаев болезни Гиршпрунга и чаще всего ассоциирована с МЭН-2А и семейной формой МРЩЖ. Отличия в мутации гена RET при синдроме МЭН-2А и болезни Гиршпрунга были выявлены только в 1% случаев [44]. В редких случаях при мутации этих кодонов болезнь Гиршпрунга развивается без признаков синдрома МЭН-2А. Большинство авторов считают, что больные с МЭН-2А должны быть обследованы на предмет потенциального риска болезни Гиршпрунга, а детей с этим заболеванием следует подвергать генетическому скринингу на МЭН-2А.

В литературе приводится достаточно большое количество наблюдений, которые относят к МЭН смешанного типа, когда один из 2 специфических компонентов одного из типов МЭН сочетается с элементами другого: сочетание гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона) с МЭН-2; опухоли задней доли гипофиза с МЭН-1; пролактиномы с МЭН-2А; семейного аденоматозного полипоза кишечника с МЭН-1 и МЭН-2; карциноидной опухоли яичника с МЭН-2А.

В заключение следует отметить, что в отечественной литературе только в последние годы стали появляться немногочисленные публикации (в основном обзорного характера), посвященные пока малоизвестным в нашей стране редким и МЭН-подобным синдромам. Важнейшим методом ранней (доклинической) диагностики наследственных форм МЭН-синдромов является молекулярно-генетическое тестирование с приме-

нием ДНК-анализа мутаций соответствующих генов у больных и его ближайших родственников, которое остаются еще (за небольшим исключением) малодоступным в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 19.01.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц О.В., Гуревич Л.Е. Синдромы множественных эндокринных неоплазий // Патологическая анатомия: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.874-876.
2. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2003. – №3. – С.37-39.
3. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
4. Лукьянов С.А., Сергийко С.В. Болезнь Гиппеля-Линдау тип 2С (VHL-синдром) в двух поколениях одной семьи // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Самара, 2015. – С.484-488.
5. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А. и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №4. – С.51-59.
6. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г. и др. Варианты и фенотипы синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Терапевтический архив. – 2014. – №10. – С.87-91.
7. Орлова Е.М., Карева М.А. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №3. – С.22-30.
8. Орлова Е.М., Карева М.А., Захарова Е.Ю. и др. Три случая Карни-комплекса у детей: клинические и молекулярно-генетические особенности Карни-комплекса у детей (первое описание в России) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №5. – С.50-56.
9. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии. – Новосибирск: НАУКА, 2012. – 164 с.
10. Привалов Ю.А., Куликов Л.К., Таевская А.К. и др. Карни-комплекс, ассоциированный с эндогенным гиперкортицизмом // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Самара, 2015. – С.488-493.
11. Шнайдер Н.А., Максимова Ю.В., Максимов В.Н. и др. Туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла): Учебное пособие. – Красноярск, 2010. – 112 с.
12. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингаузена) // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6. №1. – С.83-88.
13. Юкина М.Ю., Тольпаков А.Н., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №2. – С.34-40.
14. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C., et al. Multiple Endocrine Neoplasias // In: Modlin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. – Published by Felsenstein. – 2007. – P.276-287.
15. Barakat M., Meeran K. Neuroendocrine tumors // Endocrine Related Cancer. – 2004. – Vol.11. – P.1-18.
16. Blazo M., Lewis R., Chintagumpala M., et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1 // Am. J. Med. Genet. – 2004. – Vol.127. – P.224-229.
17. Boyce A., Chong W., Shawker T., et al. Characterization and management of testicular pathology in Mc Cune-Albright syndrome // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97. – P.1782-1790.
18. Brems H., Beert E., de Ravel T., et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1 // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10. – P.508-515.
19. Carney J., Gordon H., Carpenter P., et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity // Medicina (Baltimore). – 1985. – Vol. 64. №4. – P.270-283.
20. Carpten J., Robbins C., Villablanca A., et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 32. – P.676-680.
21. Daly A., Jaffrain-Rea M., Ciccarelli A., et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2006. – Vol. 91. – P.3316-3323.
22. De Bella K., Szudek J., Friedman J. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P.608-614.
23. Eleftherion F., Kolanczyk M., Schindeler A., et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic option // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 149. – P.2327-2338.
24. Evans D., Komminoth P., Scheithauer B., Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.243-248.
25. Falchetti A., Brandi M. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies: more than a nosological issue? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. №5. – P.1518-1520.
26. Ferner R., Huson S., Thomas N., et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44. – P.81-88.
27. Kim J. Von Hippel-Linday syndrome // Advances in experimental medicine and biology. – 2010. – Vol. 685. – P.228-249.
28. Kirschner L., Carney J., Pack S., et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type 1-alpha regulatory subunit in patients with the Corney complex // Not Genet. – 2000. – Vol. 26. – P.89-92.
29. Learoyd D., Gosnell J., Elston M., et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A codon 804 mutation // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol. 63. №6. – P.636-641.
30. Lee M., Pellegata N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 // Front Horm Res. – 2013. – Vol. 41. – P.63-78. – doi:10.1159/000345670.
31. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 // In: C. Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.386-387.
32. Lietman S., Levine M., Siegal G. Mc Cune-Albright syndrome // In: Fletcher C. et al. WHO Classification of Tumours of soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.382-383.
33. Lopes M., Wiestler O., Stemmer-Rachamimow A., Sharma M. Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma // Louis D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – IARC, Lyon, 2007. – P.218-221.
34. Rasmussen S., Yang O., Friedman J. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P.1110-1118.
35. Riminucci M., Collins M., Fedarko N., et al. FGF-23 in

fibrosus displasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P.683-692.

36. Roach E., Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex // *J. Child. Neurol.* – 2004. – Vol.19. – P.643-649.

37. Simonds W., Roblins C., Agarwal S., et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germ line mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P.96-102.

38. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // *Am. J. Med.* – 1961. – Vol. 31. – P.163-166.

39. Stratakis C., Carney J. Carney complex // In: De Lellis R. et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC, Press, Lyon. – 2004. – P.249-252.

40. Stratakis C., Kirschner L., Carney J. Clinical and molecular features of the Carney complex, diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // *Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. №9. – P.4041-4046.

41. Stratakis C., Carney J. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // *Inter. Med.* – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.

42. Stratakis C., Carney J. Carney complex // De Lellis R. et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.249-252.

43. Teh B., Sweet K., Morrison C. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // De Lellis R., et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.228-229.

44. Thakker R. Genetics of non-gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // Modlin I., Öberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Advances and Treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.192-199.

45. Walker L., Thompson D., Easton D. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.

46. Weinstein L., Aldred M. Mc Cune-Albright syndrome (MAS) // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.253-256.

47. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // *Fm. J. Med.* – 1954. – Vol. 16. – P.363-371.

48. Williams V., Lucas J., Babcock M., et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.

49. Wong W., Agro Coleman H., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomatosis // *Arch. Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

REFERENCES

1. Zayratyants O.V., Gurevich L.E. Syndromes of multiple endocrine neoplasia // Pathological anatomy. National leadership. – Moscow: GEOTAR-Media, 2011. – P.874-876. (in Russian)

2. Kotova I.V., Kalinin A.P. Primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia syndrome // *Problemy endokrinologii.* – 2003. – №3. – P.37-39. (in Russian)

3. Keplin M., Kvals L. Neuroendocrine tumors: Guidelines for doctors – Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. – 224 p. (in Russian)

4. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V. Von Hippel Lindau disease type 2C (VHL-syndrome) in two generations of one family // *Sovremennyye aspekty hirurgicheskoy endokrinologii.* – Samara, 2015. – P.484-488. (in Russian)

5. Mamedova E.O., Przhivalkovskaya E.G., Pigarova E.A., et al. Pituitary adenomas within hereditary syndromes // *Problemy endokrinologii.* – 2014. – №4. – P.51-59. (in Russian)

6. Mamedova E.O., Mokrysheva N.G., Przhivalkovskaya E.G., et al. Modifications phenocopies syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Terapevticheskiy arhiv.* – 2014. – №10. – P.87-91. (in Russian)

7. Orlova E.M., Kareva M.A. Carney complex - a syndrome of multiple endocrine neoplasia // *Problemy endokrinologii.* – 2012. – №3. – P.22-30. (in Russian)

8. Orlova E.M., Kareva M.A., Zaharova E.Yu., et al. Three cases Carney complex in children: clinical and molecular genetic features of Carney complex in children (first description in Russian) // *Problemy endokrinologii.* – 2012. – №5. – P.50-56. (in Russian)

9. Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V. Multiple endocrine neoplasia. – Novosibirsk: NAUKA, 2012. – 164 p. (in Russian)

10. Privalov Yu.A., Kulikov L.K., Taevskaya A.K., et al. Carney complex is associated with endogenous hypercortisolism // *Sovremennyye aspekty hirurgicheskoy endokrinologii.* – Samara, 2015. – P.488-493. (in Russian)

11. Shnayder N.A., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N., et al. Tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle's disease): Tutorial. – Krasnoyarsk, 2010. – 112 p. (in Russian)

12. Shnayder N.A., Shapovalova E.A. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease) // *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* – 2011. – Vol. 6. №1. – P.83-88. (in Russian)

13. Yukina M.Yu., Tyulpakov A.N., Troshina E.A., Beltsevich D.G. The disease von Hippel-Lindau (VHL- syndrome) // *Problemy endokrinologii.* – 2012. – №2. – P.34-40. (in Russian)

14. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C., et al. Multiple Endocrine Neoplasias // In: Modlin I., Öberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. – Published by Felsenstein. – 2007. – P.276-287.

15. Barakat M., Meeran K. Neuroendocrine tumors // *Endocrine Related Cancer.* – 2004. – Vol.11. – P.1-18.

16. Blazo M., Lewis R., Chintagumpala M., et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with

neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol.127. – P.224-229.

17. Boyce A., Chong W., Shawker T., et al. Characterization and management of testicular pathology in Mc Cune-Albright syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P.1782-1790.

18. Brems H., Beert E., de Ravel T., et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1 // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P.508-515.

19. Carney J., Gordon H., Carpenter P., et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity // *Medicina (Baltimore).* – 1985. – Vol. 64. №4. – P.270-283.

20. Carpen J., Robbins C., Villablanca A., et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 32. – P.676-680.

21. Daly A., Jaffrain-Rea M., Ciccarelli A., et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 91. – P.3316-3323.

22. De Bella K., Szudek J., Friedman J. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 105. – P.608-614.

23. Elefterion F., Kolanczyk M., Schindeler A., et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic option // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 149. – P.2327-2338.

24. Evans D., Komminoth P., Scheithauer B., Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.243-248.

25. Falchetti A., Brandi M. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies: more than a nosological issue? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. №5. – P.1518-1520.

26. Ferner R., Huson S., Thomas N., et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 // *J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 44. – P.81-88.

27. Kim J. Von Hippel-Lindau syndrome // *Advances in experimental medicine and biology.* – 2010. – Vol. 685. – P.228-249.

28. Kirschner L., Carney J., Pack S., et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type 1-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex // *Not Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P.89-92.

29. Learoyd D., Gosnell J., Elston M., et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A codon 804 mutation // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 63. №6. – P.636-641.

30. Lee M., Pellegata N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 // *Front Horm Res.* – 2013. – Vol. 41. – P.63-78. – doi:10.1159/000345670.

31. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 // In: C. Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.386-387.

32. *Lietman S., Levine M., Siegal G.* Mc Cune-Albright syndrome // In: Fletcher C. et al. WHO Classification of Tumours of soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.382-383.
33. *Lopes M., Wiestler O., Stemmer-Rachamimow A., Sharma M.* Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma // Louis D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – IARC, Lyon, 2007. – P.218-221.
34. *Rasmussen S., Yang O., Friedman J.* Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P.1110-1118.
35. *Riminucci M., Collins M., Fedarko N., et al.* FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.683-692.
36. *Roach E., Sparagana S.* Diagnosis of tuberous sclerosis complex // J. Child. Neurol. – 2004. – Vol. 19. – P.643-649.
37. *Simonds W., Roblins C., Agarwal S., et al.* Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germ line mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P.96-102.
38. *Sipple J.* The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // Am. J. Med. – 1961. – Vol. 31. – P.163-166.
39. *Stratakis C., Carney J.* Carney complex // In: De Lellis R. et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC, Press, Lyon. – 2004. – P.249-252.
40. *Stratakis C., Kirschner L., Carney J.* Clinical and molecular features of the Carney complex, diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. №9. – P.4041-4046.
41. *Stratakis C., Carney J.* The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // Inter. Med. – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.
42. *Stratakis C., Carney J.* Carney complex // De Lellis R. et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.249-252.
43. *Teh B., Sweet K., Morrison C.* Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // De Lellis R., et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.228-229.
44. *Thakker R.* Genetics of non-gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // Modlin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Advances and Treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.192-199.
45. *Walker L., Thompson D., Easton D.* A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.
46. *Weinstein L., Aldred M.* Mc Cune-Albright syndrome (MAS) // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.253-256.
47. *Wermer P.* Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // Fm. J. Med. – 1954. – Vol. 16. – P.363-371.
48. *Williams V., Lucas J., Babcock M., et al.* Neurofibromatosis Type 1 Revisited // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.
49. *Wong W., Agro Coleman H., et al.* Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // Arch. Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

Информация об авторах:

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

Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the general surgery with an urology course, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Pinsky Semyon B. – MD, PhD, DSc, professor department the general surgery with an urology course; Batoroyev Yury K. – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria V. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the oncology and radiation therapy, managing department of oncology.

© ЕНИСЕЕВА Е.С. – 2016
УДК 616.1

ДВОЙНАЯ И ТРОЙНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Елена Сергеевна Енисеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, зав. – д.м.н., проф. К.В. Протасов)

Резюме. Представлены данные о комбинированной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. Обсуждаются основные положения, изложенные в Руководствах и Согласительных документах по лечению больных с фибрилляцией предсердий, острым коронарным синдромом, реваскуляризации миокарда, применению новых оральных антикоагулянтов, в которых рассматривается двойная и тройная антитромботическая терапия.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты.

DOUBLE AND TRIPLE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE CORONARY SYNDROME

E.S. Eniseeva

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Data on combined anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation has been presented. Problems outlined in the Guidelines and Consensus documents on the treatment of patients with atrial fibrillation, acute coronary syndrome, myocardial revascularization, the use of new oral anticoagulants, which discusses dual and triple antithrombotic therapy, have been considered.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, oral anticoagulants, antiplatelet drugs.

От 6 до 21% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют фибрилляцию предсердий (ФП). 20-30% больных с ФП имеют ИБС. Сочетание ФП с ОКС увеличивает госпитальную смертность, при этом наибольшее влияние на смертность оказывает ФП, возникающая в связи с ОКС [37]. Лечение таких больных представляет сложность в связи с необходимостью комбинированной антитромботической терапии.

Для профилактиками тромбозомболических осложнений ФП больным показаны оральные антикоагулянты (ОАК) – антагонисты витамина К (АВК) или новые оральные антикоагулянты (НОАК) [6,19]. Ривароксабан и дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки так же эффективны, как варфарин в профилактике инсульта и тромбозомболии (ТЭ) у больных с ФП, а дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и аписабан эффективнее варфарина. Все НОАК безопаснее варфарина в отношении риска внутричерепных кровотечений, поэтому они предпочтительнее АВК у большинства больных с ФП без поражения клапанов [9,16,19,32,35]. Антитромбоцитарные препараты (АТП) менее эффективны в профилактике тромбозомболических осложнений, чем ОАК.

При ОКС для снижения риска повторных ишемических событий всем больным показана двойная анти-тромбоцитарная терапия в течение 12 месяцев независимо от варианта ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) и тактики (консервативная или инвазивная) [17,34,40,42].

Рекомендованными комбинациями АТП являются аспирин с тикагрелором, аспирин с клопидогрелем и аспирин с прасугрелем [5,8,17,34,40,42].

Комбинация аспирина с ингибитором P2Y₁₂ клопидогрелем показала превосходство над одним аспирином в исследованиях при ОКС без подъема сегмента ST, с подъемом сегмента ST, при проведении тромболиза при ОКС с подъемом сегмента ST [8,29,36,44]. В настоящее время применяются новые АТП – ингибиторы P2Y₁₂ прасугрел и тикагрелор [5,41,43]. Тикагрелор исследовался у больных с ОКС подъемом ST, которым проводилось ЧКВ, и у больных с ОКС без подъема сегмента ST при проведении чрескожного вмешательства (ЧКВ) и без него. Тикагрелор оказался эффективнее клопидогреля при отсутствии различий по частоте больших кровотечений [41].

ОАК в виде монотерапии не предупреждают стент-тромбозы и ишемические события при ОКС.

Комбинации ОАК и АТП у больных после ОКС изучалась в нескольких исследованиях и мета-анализах [4,11,14,21].

Варфарин исследовался как препарат, влияющий на риск ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Отмечалось снижение риска событий в группе комбинированной терапии варфарином с аспирином на 19% в сравнении с монотерапией аспирином. Частота кровотечений в группе комбинированной терапии была существенно выше [21].

Andreotti F. с соавт. провели мета-анализ, который показал преимущества комбинированной терапии аспирином и варфарином по снижению риска смерти, коронарных событий, инсультов у больных после острого коронарного синдрома [4].

Комбинация варфарина с клопидогрелем и варфарина с клопидогрелем и аспирином изучена в исследовании WOEST, в которое включали больных с показаниями к длительному приему варфарина, нуждавшихся в проведении ЧКВ как планового, так и экстренного при ОКС. Терапия варфарином и клопидогрелем оказалась безопаснее тройной (варфарин + аспирин + клопидогрель) и сравнимой по частоте суррогатной конечной точки, включавшей сумму всех смертей, ИМ, инсультов, потребности в реваскуляризации на инфаркт-связанной артерии и тромбозов стента [11]. Мета-анализ исследований комбинированной терапии варфарином и ДАТ после коронарного стентирования, проведенный Gao F. с соавт. показал двукратное увеличение риска больших

кровотечений на тройной терапии [14].

Влияние НОАК на ишемические события у больных с ОКС и синусовым ритмом изучалось в нескольких исследованиях [1,2,15,27,31].

Дабигатран этексилат изучался в исследовании REDEEM [31]. Больные включались в исследование в течение 14 дней после острого события (60% больных с ОКС с подъемом сегмента ST, 40% – ОКС без подъема сегмента ST). Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Доза дабигатрана этексилата была 50, 75, 110, 150 мг 2 раза; 99% больных получали двойную антитромбоцитарную терапию. Не выявлено различий частоты сердечно-сосудистых смертей, нефатальных инфарктов, негеморрагических инсультов. Вместе с тем отмечалось дозозависимое увеличение частоты клинически значимых кровотечений с наибольшей частотой на дозах 110 мг 2 раза и 150 мг 2 раза. Наиболее часто наблюдались желудочно-кишечные кровотечения [31].

Аписабан изучался в исследовании APPRAISE, в которое были включены больные с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST. ДАТ получали 76% больных. Доза аписабана была 2,5-10 мг 2 раза в день и 10-20 мг 1 раз в день [1,2]. Исследование показало дозозависимое увеличение риска кровотечений. Наибольшая частота клинически значимых кровотечений наблюдалась на дозах 10 мг 2 раза и 20 мг 1 раз и исследование в этих группах досрочно остановлено. Частота сердечно-сосудистых смертей, инфаркта миокарда, рецидивирующей тяжелой ишемии, ишемических инсультов была незначительно ниже на дозе 2,5 мг 2 раза или 10 мг 1 раз в сравнении с плацебо с более значительным преимуществом аписабана у больных, получающих аспирин [2]. Исследование APPRAISE-2, в которое были включены 7392 больных, завершено досрочно в связи с увеличением кровотечений на аписабане и отсутствием эффекта [1]. Таким образом, комбинация дабигатрана с ДАТ (аспирин и клопидогрел) и аписабана с ДАТ увеличивает частоту кровотечений без влияния на ишемические события при остром коронарном синдроме.

Эффективность ривароксабана при ОКС оценивалась в исследовании ATLAS ACS-TIMI 46. Ривароксабан назначался в дозах 5, 10, 15, 20 мг в комбинации с аспирином или в комбинации с аспирином и тиапиридином. Было включено 3491 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (52%) и ОКС без подъема сегмента ST (48%) [27]. В сравнении с плацебо применение ривароксабана ассоциировалось со снижением риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта или необходимости реваскуляризации в подгруппе комбинации ривароксабана с двумя АТП и отсутствием снижения в подгруппе комбинации с аспирином. Ривароксабан показал дозозависимое увеличение риска клинически значимых кровотечений у больных, получавших аспирин, и еще чаще у больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию [27].

Снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта на дозах ривароксабана 5 мг 2 раза и 2,5 мг 2 раза в сравнении с плацебо выявлено в исследовании ATLAS-ACS 2 TIMI 51. Больные с желудочно-кишечными кровотечениями, предшествующими ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками и сниженной почечной функцией исключены. Средняя продолжительность составила 13,1 месяцев. Эффект наблюдался на обеих дозах: 2,5 мг 2 раза (9,1% против 10,7% в группе плацебо) и 5 мг 2 раза (8,8 % против 10,7%). Обе дозы увеличивают риск больших и внутричерепных кровотечений без значимого увеличения фатальных кровотечений. На дозе 2,5 мг 2 раза было меньше фатальных кровотечений, чем на дозе 5 мг 2 раза. Среди больных с имплантацией стента, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день ассоциировалось с меньшей частотой стент-тромбозов и снижением смертности [15]. Необходимо подчеркнуть, что доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза не является эффек-

тивной и рекомендованной для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

Большим с ФП и ОКС показана терапия ОАК в сочетании с АТП. При определении тактики ведения больного с ФП и ОКС необходимо учитывать как риск тромбозов (стент-тромбоза, реинфаркта, тромбоэмболических осложнений ФП), так и риск кровотечений.

Тройная терапия с НОАК при ФП изучена недостаточно. Нет исследований, сравнивающих НОАК и АВК у больных с ФП, подвергнутых ЧКВ. Неизвестно эффективна ли тройная терапия с НОАК у больных с ФП после ОКС.

Post-hoc анализ исследований RELY и ARISTOTLE продемонстрировал большую безопасность дозы дабигатрана 110 мг в сочетании с аспирином и в составе тройной терапии с аспирином и клопидогрелем и уменьшение риска инсульта и эмболий на апиксабана независимо от сопутствующего аспирина [3]. Тройная терапия увеличивает риск кровотечений [23,28,33,38,39]. Кровотечения увеличивают риск повторных инфарктов и смерти [12,18,24,30]. В связи с этим выбор наиболее безопасного режима терапии при сохранении эффективности является чрезвычайно важным.

В настоящее время имеется ряд Руководств и Согласительных документов по лечению больных с ФП, ОКС, реваскуляризации миокарда, применению НОАК, в которых рассматривается двойная и тройная антитромботическая терапия [10,13,19,20,22,25,26,42]. Рекомендации по применению НОАК в комбинации с АТП основаны на мнении экспертов и результатах небольших исследований, анализах подгрупп крупных исследований, мета-анализах [10,19,20,25,26].

Для больных с инвазивным лечением ОКС выбор доступа, типа стента, продолжительность тройной терапии зависят от риска кровотечения [13,25,26]. Для определения риска кровотечения при ФП применяется шкала HAS-BLED.

Было показано, что проведение ЧКВ безопасно на фоне антагонистов витамина К без дополнительного применения гепарина во время процедуры [22]. Согласительный документ ЕОК и Европейской Ассоциации чрескожных кардиоваскулярных вмешательств в 2010 году определил тактику ведения больных, получающих АВК. При ЧКВ рекомендовано не прерывать антагонисты витамина К [25]. Предпочтителен радиальный доступ и применение непокрытых стентов [25]. Имплантация стентов без лекарственного покрытия предпочтительнее в связи с возможностью сократить длительность двойной антитромбоцитарной терапии. В 2014 году опубликован обновленный Европейский Консенсус, в котором рекомендуется применение покрытых стентов нового поколения и указывается на их преимущество перед непокрытыми стентами, особенно у больных с низким риском кровотечения [26].

В случае, если больной получает НОАК, при ОКС с подъемом сегмента ST необходимы парентеральные антикоагулянты (НФГ, эноксапарин, бивалирудин) независимо от времени приема последней дозы НОАК. Не рекомендуется рутинное применение ингибиторов Пв/Ша рецепторов [20].

Если единственным доступным методом реперфузии является тромболитизис, он может применяться при лабораторных показателях (dTT, ECT, aPTT) для дабигатрана, PT для ингибиторов Ха фактора), не превышающих верхнюю границу нормы. Применение НФГ или эноксапарина возможно только после прекращения действия НОАК (12 часов после последней дозы) [20].

Все больные с ОКС должны получить двойную антитромбоцитарную терапию. С новыми антитромбоцитарными препаратами (тикагрелор, прасугрел) рекомендовано применение варфарина, но не НОАК [19].

Клопидогрел в качестве единственного АТП не рекомендован. У больных с высоким риском кровотечения, ожидающих ЧКВ, возможна монотерапия аспирином [20].

При ОКС без подъема сегмента ST после прерывания НОАК парентеральные антикоагулянты назначают через 12 часов или позже [20].

При возобновлении оральных антикоагулянтов нет оснований переводить больного на варфарин, если ранее принимался НОАК, однако необходимо снижение доз препаратов: дабигатран 110 мг 2 раза, апиксабан 2,5 мг 2 раза, ривароксабан 15 мг 1 раз [20]. Однако влияние рекомендованных сниженных доз НОАК у больных с нормальной почечной функцией на риск инсульта и тромбоэмболических осложнений не установлено [20]. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза, показавшая эффективность у больных с ОКС для снижения ишемических событий и стент-тромбозов, не может быть рекомендована для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП.

Для определения длительности тройной терапии при ФП и ОКС необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED и риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASC. При невысоком риске кровотечений (HAS-BLED 0-2) и умеренном (CHA2DS2-VASC = 1 у мужчин) или высоком (CHA2DS2-VASC ≥ 2) риске инсульта длительность тройной терапии составляет 6 месяцев, затем рекомендована двойная терапия ОАК и одним из антитромбоцитарных препаратов (клопидогрель или аспирин) до 12 месяцев, после 12 месяцев больные должны получать ОАК. При высоком риске кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) длительность тройной терапии рекомендовано сократить до 4 недель, после чего показана двойная терапия до 12 месяцев, затем монотерапия ОАК [13,26]. В некоторых случаях возможно увеличение длительности тройной терапии вплоть до 12 месяцев (у больных с покрытыми стентами 1 генерации или при очень высоком риске атеротромбоза (GRACE ≥ 118) и низком риске кровотечения (HAS-BLED < 3) [26].

Консенсус 2014 года по антитромботической терапии при ФП и ОКС определяет длительность тройной терапии у больных с высоким риском кровотечения 4 недели независимо от типа стента, что отличается от прежних рекомендаций [26]. Ранее было установлено, что преждевременное прекращение двойной терапии при имплантации стентов с лекарственным покрытием первой генерации увеличивает риск тромбоза стента [7]. Новые исследования показали, что нет отличий между непокрытыми стентами и стентами с покрытием нового поколения при раннем прекращении двойной антитромбоцитарной терапии.

Исследования комбинированной терапии НОАК с антитромбоцитарными препаратами (в том числе новыми – тикагрелор) у больных с ФП и ЧКВ (плановыми и экстренными) проводятся в настоящее время. Результаты этих исследований позволят определить эффективность и безопасность комбинации НОАК с новыми АТП у больных с ОКС и ФП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.03.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P.699-708.
2. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L., et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P.2877-2885.
3. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P.224-232.
4. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P.519-526.
5. Bellemain-Appaix A., Brieger D., Beygui F., et al. New P2Y12 inhibitors vs. clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P.542-551.
6. Camm A. John., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.2719-2747.
7. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.3078-3087.
- Chen Z. M., Jiang L. X., Chen Y.P., et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (COMMIT) // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P.1607-1621.
9. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P.634-640.
10. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes ESC Working group on thrombosis. Task Force on anticoagulants in heart disease position paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. – Vol. 59. – P.1413-1425.
11. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P.1107-1115.
12. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndrome // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P.774-782.
13. Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P., et al. Consensus document: antithrombotic therapy inpatients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106. – P.572-584.
14. Gao F., Zhou Y.J., Wang Z.J., et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 148. №1. – P.96-101.
15. Gibson C.M., Chakrabarti A.K., Mega J., et al. ATLAS-ACS 2 TIMI 51 Investigators. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P.286-290.
16. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P.981-992.
17. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.2999-3054.
18. Hamon M., Lemesle G., Tricot O., et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P.1430-1436.
19. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.* – 2013. – Vol. 15. – P.625-651.
20. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace* doi:10.1093/europace/euv309
21. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P.969-974.
22. Karjalainen P.P., Vikman S., Niemela M., et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P.1001-1010.
23. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study // *Circulation.* – 2012. – Vol.126. – P.1185-1193.
24. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B., et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P.981-989.
25. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F., et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P.1311-1318.
26. Lip G.Y., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P.3155-3179.
27. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P.29-38.
28. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P.9-19.
29. Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W., et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results the OASIS-5 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P.1742-1751.
30. Moscucci M., Fox K.A.A., Cannon C.P., et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes; the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P.1815-1823.
31. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.2781-2789.
32. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P.883-891.
33. Pipilis A., Lazaros G., Tsakonas G. Triple Antithrombotic Therapy with Aspirin, a Thienopyridine Derivative Plus Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting // *Hellenic J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 51. – P.330-337.
34. Roffi M., Patrono C., Collet J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients

Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehv320

35. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P.955-962.

36. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P.1179.

37. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P.1038-1045.

38. Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P.1967-1974.

39. Steg P.G., Huber K., Andreotti F., et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the

European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P.1854-1864.

40. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.2569-2619.

41. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P.1045-1057.

42. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. №37. – P.2541-2619.

43. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P.2001-2015.

44. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE) // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P.494-502.

Информация об авторе:

Енисеева Елена Сергеевна – доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел.(3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru.

Information About the Author:

Elena Eniseeva – assistant professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str.,1, Irkutsk State Medical University, tel. (3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru.

© СОРОКОВИКОВ В.А., КОШКАРЕВА З.В., СКЛЯРЕНКО О.В. – 2016
УДК 616.711.-018.3-002

ОСТЕОХОНДРОЗ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ВОПРОСА

Владимир Алексеевич Сороковиков^{1,2}, Зинаида Васильевна Кошкарева¹, Оксана Васильевна Скляренко¹
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Проведен литературный анализ по некоторым аспектам патогенеза остеохондроза позвоночника. В частности, рассмотрены особенности метаболизма соединительной ткани, сложности диагностики «скрытой» нестабильности позвоночно-двигательных сегментов.

Ключевые слова: позвоночник, остеохондроз, стенозирующий процесс, патогенез, диагностика, обзор литературы.

OSTEOCHONDROSIS: SOME ASPECTS OF THE PROBLEM

V.A. Sorokovikov^{1,2}, Z.V. Koshkareva¹, O.V. Sklyarenko¹
(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

Summary. We performed an analysis of literature on some aspects of the pathogenesis of vertebral osteochondrosis. We reviewed in particular the features of connective tissue metabolism and the complexity of diagnostics of occult instability of functional spinal units.

Key words: spine, osteochondrosis, stenosis, pathogenesis, diagnostics, review of literature.

В структуре дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП) ведущее значение принадлежит остеохондрозу [4,6]. Боль в позвоночнике является второй по частоте обращения к врачу. Демографические данные различных стран свидетельствуют о возрастающей относительной доли пожилого населения [54], а распространённость боли в позвоночнике по данным различных исследований варьирует от 6 до 51% [22,31,33,60].

Широкая распространённость дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника – до 70% от всех пациентов с патологией позвоночника, высокая первичная инвалидизация – до 41,1% обуславливают медико-социальную и экономическую значимость проблемы. Большое количество работ российских и зарубежных авторов подтверждают актуальность этой

проблемы [2,21,31,38]. Однако, несмотря на значительное количество публикаций и практических рекомендаций, многие вопросы по изучаемой проблеме остаются дискуссионными и требуют конкретного решения по вопросам классификаций, диагностики, лечения, профилактики, прогнозирования этой тяжёлой инвалидизирующей патологии [9,10,11,28,51].

Наиболее сложными в изучении этих обозначенных вопросов являются стенозирующие процессы позвоночного канала и дурального мешка, сочетающиеся с грыжами межпозвоночных дисков, послеоперационные рубцово-спаечные эпидуриты после удаления грыж дисков, а также выбор клиницистами этиопатогенетически обоснованного способа консервативного или хирургического методов лечения [7,9,11,20,34,43,50].

Дегенеративно-дистрофические заболевания позво-

ночника, в частности в шейном отделе, можно отнести к мультифакторным заболеваниям, развитие которых зависит как от наследственности, так и от воздействующих факторов внешней среды и образа жизни. Гены NAT1 и NAT2 относятся к семейству ферментов биотрансформации ксенобиотиков, схожи по структуре, поскольку имеют на 79-95% гомологичные аминокислотные последовательности, располагаются на одной хромосоме, но регулируются независимо друг от друга. Полиморфизм гена NAT2 фенотипически проявляется наличием в популяции «быстрых» и «медленных» ацетиляторов. Известно, что у представителей европеоидной расы частота «медленных» ацетиляторов составляет 40-60% [61]. Основной причиной изменения активности ацетилтрансферазы являются однонуклеотидные замены в структурной области гена NAT2. Самые распространённые мутации гена NAT2 – в 481 позиции цитозин заменяется тиминном (встречается в кластере аллелей NAT2*5 – NAT2*5A, NAT2*5B), в 590 позиции гуанин заменяется аденином (встречается в кластере аллелей NAT2*6 – NAT2*6A и NAT2*6B). Известно, что «быстрые» и «медленные» ацетиляторы имеют разную степень риска развития рака мочевого пузыря и молочной железы, диабета, системной красной волчанки и других заболеваний [58]. Однако, исследований при дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника в этом плане не проводилось, что, несомненно, представляет особый интерес и важность.

По нашему мнению, одной из немаловажных составляющих в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника является снижение или полное исчезновение в органах и тканях собственных автономных колебаний, которые названы «спонтанными ритмическими движениями» (СРД). О роли СРД в развитии дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника в отечественной и зарубежной литературе мы, к сожалению, сведений не нашли. Все органы и ткани совершают СРД, что является их внутренним свойством и сохраняются они могут при нарушении кровообращения, нарушении иннервации органа и некоторое время сохраняются в его изолированном состоянии [12,14,16]. В естественных условиях под влиянием внешних факторов амплитуда СРД может увеличиваться, уменьшаться или полностью блокироваться. В основе СРД органов и тканей лежит протоплазматическое движение и эти движения не связаны с мышечными сокращениями, поэтому они получили название «немышечные движения» [12,36]. В то же время, по мнению авторов, функция и значимость СРД велика, и заключается в: обеспечении прохождения крови через орган с меньшим сопротивлением и созданием градиента давления крови на входе и на выходе сосуда, способствуя активному перекачиванию крови через орган и ткань; обеспечению активного (в дополнение к диффузному) переноса газов и питательных веществ между кровью, клеткой и межклеточным пространством [2]. Д.С. Чернавский и Н.М. Чернавская [57] предложили модель активных пор и каналов. По их представлению, пульсирующий поток в капиллярах может явиться той физической причиной, которая может вызывать изменение межклеточных щелей, пор и каналов. Колебание кровяного давления приводит к изменениям интерстициального давления, что, в свою очередь, оказывает влияние на транспорт веществ кровеносными сосудами и интерстициальным пространством. В поддержании активного внутриклеточного обмена при биорезонансном взаимодействии с магнитными и электрическими полями в объеме биологической ткани возникают микровибрации и микроконвекции, обусловленные магнитогидродинамическими и электрогидродинамическими силами, что ведет к изменению скорости метаболических процессов, изменению проницаемости клеток, скорости доставки реагентов к функционирующим мембранным поверхностям и информационным макромолекулам в создании внутриклеточного давления [14,15]. Тотальное

выключение СРД в любом органе сопровождается потерей внутритканевого давления, которое визуально проявляется в уменьшении объема органа на 60-70%. Органы с хорошо выраженной капсулой: печень, почка и др. сморщиваются, становятся дряблыми. В связи с этим можно предположить, что ключевым звеном в старении любой ткани, а также в развитии дегенеративно-дистрофических процессов, является уменьшение внутритканевого давления за счёт снижения функции клеточных сократительных белков, обеспечивающих СРД органов и тканей. Аналогичные процессы проходят и в тканях позвоночного столба. В естественных условиях, под влиянием внешних факторов, например, при лечебном голодании, амплитуда СРД увеличивается [35] или, например, при действии таких ядов, как колхицин, этанол, она уменьшается или полностью блокируется [18]. Спонтанные ритмические движения (СРД) органов можно стимулировать не только голоданием, так, для стимуляции СРД было предложено воздействовать на ткани позвоночника электромагнитными полями с частотами, близкими к собственным частотам организма (биоритмам), которые, вступая в резонанс, усиливают их амплитуду колебаний. Этот метод лечения получил название биорезонансной терапии [13,15].

Дегенеративно-дистрофические процессы в позвоночнике нередко с течением времени приводят к стенозу позвоночного канала, foraminalных отверстий и, соответственно, к сдавлению дурального мешка, спинного мозга, корешков, сосудов и др., что послужило основанием для введения термина «стенозирующие процессы» [5,9,10,14,17,42].

Одной из характерных особенностей стенозирующего процесса позвоночного канала является разрушение эластичности и формирующийся фиброз внеклеточного матрикса жёлтой связки, а также её гипертрофия и осификация.

В патогенезе развития стенозирующего процесса позвоночного канала, по нашему мнению, недостаточно изучены процессы метаболизма соединительной ткани. По ряду причин инициированный асептический воспалительный ответ включает в себя большую совокупность определенных ферментативных реакций. Вследствие этого повышается проницаемость базальной мембраны стенки сосудов, что приводит к экссудации лимфы, выходу лейкоцитов, макрофагов и фибриногена [39]. Высвобождающиеся тромбoplastические вещества ускоряют превращение фибриногена в фибрин. Макрофаги в последующем дифференцируются в фибробласты. Фибринозные образования оседают на поврежденном участке и оказывают хемотаксическое действие на пролиферирующие клетки, направляя их рост по ходу волокон фибрина. В последующем фибробласты синтезируют и выделяют во внеклеточную среду коллаген, образуются коллагеновые волокна, которые формируют непрерывную соединительнотканную структуру. Стабилизация цепей коллагена осуществляется при участии фермента лизилоксидазы, активность которого прямо связана с активностью NAT-конституционного фермента, катализирующего процесс инактивации токсических продуктов обмена веществ. У «медленных» ацетиляторов скорость нормального катаболизма фибрина опережает интенсивность пролиферации фибробластов вдоль его нитей, в результате этого избытка рубцовой ткани не образуется. У «быстрых ацетиляторов» интенсивность пролиферации фибробластов опережает скорость нормального катаболизма фибрина, что приводит к организации сращений [37]. Интересно также отметить, что у лиц с быстрым типом ацетилирования чаще встречаются гепатотоксические реакции [37,39].

С целью предотвращения развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита, ведущего к развитию стенозирующего процесса в позвоночном канале, разработан целый ряд способов профилактики. Так, в Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии разработан способ предотвращения обра-

зования перидурального фиброза при операциях на позвоночнике путём отграничения твёрдой мозговой оболочки от рубцово-изменённой ткани пластиной пористого никелид-титана с последующим формированием костно-металлического блока [8]. Достаточно известен в литературе способ хирургической профилактики фиброза в эпидуральном пространстве [29,59]. К.Ц. Эрдынеев с соавт. [59] в эксперименте разработали способ моделирования послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита и способ его профилактики. Л.А. Дмитриева с соавт. [23], на основании полученных новых научных данных, разработали новую медицинскую технологию по прогнозированию развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита при хирургическом лечении грыж дисков пациентов при ДДЗП. В основу способа взято изучение в периферической крови ряда таких цитокинов, как ФНО- α , ТФР- β и ИФ- в дооперационном периоде с дифференциальной балльной оценкой. Этот способ позволяет определить тип реагирования организма больного и прогнозировать риск развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита. Авторами на основании полученного патента разработана новая медицинская технология по диагностике асептического воспалительного процесса в эпидуральном пространстве при стенозирующем процессе позвоночника дегенеративно-дистрофического генеза.

Дегенеративно-дистрофические процессы в самих межпозвоночных дисках являются следствием универсальных и глубоких структурно-метаболических изменений соединительной ткани с изменением метаболических процессов [3,24,40,53,54], нарушаются архитектура и биохимические свойства диска, присоединяется аутосенсбилизация к продуктам распада, что усугубляет процесс и придаёт ему циклический характер [26]. Развивающийся при этом болевой синдром, связанный с поражением корешков спинно-мозговых нервов, можно рассматривать как серьёзное стрессорное воздействие на организм [30,45].

Шейный отдел позвоночника имеет свои анатомические и функциональные особенности, влияющие на развитие и клинические проявления дегенеративно-дистрофических процессов. Формирование ДДЗП обусловлено слабым мышечным корсетом в области шейного отдела, небольшими размерами и низкой механической прочностью позвонков шейного отдела и его значительной подвижностью [6,7,17,19,24,27,32]. Выключение одного или нескольких поражённых позвоночных сегментов из общего объёма движений в шейном отделе позвоночника приводит к компенсаторной гипермобильности в соседних сегментах, что является адаптацией позвоночника к новым условиям статического и динамического положения [44,52,53,54,55]. Нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте – это смещение позвонков друг по отношению к другу как одна из форм дисфункции позвоночного сегмента. Нестабильность ПДС становится причиной развивающегося болевого синдрома, а, в последующем, и неврологических нарушений [6,19,24,27,30]. В настоящее время недостаточно изучены клиничко-рентгенологические проявления нестабильности шейного отдела позвоночника при дегенеративных изменениях в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС). Оценка и интерпретация полученных функциональных рентгенограмм представляет сложности и трудности из-за крайней вариабельности и индивидуальности амплитуды движений в шейном отделе позвоночника [4,32,40,42,44,46,49]. На сегодня нет чёткой градации подвижности шейных ПДС с целью оценки состояния стабильности его опор-

ной функции [52].

По мнению автора [48,52] синдром нестабильности шейного отдела позвоночника следует рассматривать как комплекс клиничко-рентгенологических симптомов, являющихся следствием несостоятельности диска, фасеток, суставов, связочно-мышечного аппарата, обусловленных дистрофическими процессами во всех тканях позвоночного столба. При обычном рентгенологическом исследовании остаётся скрытой функциональная возможность в ПДС и его важнейшего компонента – межпозвоночного диска в условиях функциональных нагрузок.

Полученные результаты при стандартной рентгенографии шейного отдела позвоночника не всегда согласуются и коррелируют с имеющейся клиничко-неврологической картиной. Очень часто клиническая картина в значительной мере опережает информативные возможности стандартного рентгенологического исследования [7, 20, 21,33,34,46,56].

Как считает ряд авторов [47,49] для развития нестабильности необходимо повреждение задней и средней опорных колонн. Нарушение опорной функции позвоночника при ДДЗП проявляются при воздействии на позвоночник нагрузок как физиологических, так и избыточных [48]. В таких случаях смещается центр тяжести в позвоночнике и позвонки теряют свою способность сохранять свои физиологические соотношения между собой, что проявляется рентгенологически в виде различных деформаций, патологическим перемещением позвонков или разрушением элементов опорных структур [32,34,41,42,52].

Развитие нестабильности позвоночника зависит от возраста пациента, стадии развития патологического процесса, от степени разрушения опорных комплексов, дегенерации диска, а также от проводимого лечения [1,6,7,17,19,22,27,34,47,55]. Остеохондроз позвоночника может иметь разносторонний и разноречивый характер клинических проявлений. Нередко затруднительно найти причину и истинное понимание того или иного неврологического синдрома при различных стадиях и степени поражения ПДС.

Таким образом, анализируя данные литературы, приходится констатировать существующие на сегодня многогранные и многозначные мнения и противоречия авторов как по вопросам патогенеза остеохондроза, так и диагностики осложнений, являющихся следствием течения этого заболевания и, в частности, стенозирующих процессов позвоночного канала и фораминальных отверстий, а также послеоперационных рубцово-спаечных эпидуритов и нестабильности позвоночно-двигательных сегментов.

Всё вышесказанное требует дальнейшего изучения этой социальной инвалидизирующей проблемы для получения ответов на поставленные вопросы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 20.03.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абельская И.С., Михайлов О.А., Смышек В.Б. Шейный остеохондроз: диагностика и медицинская реабилитация. – Минск, 2007. – 347 с.

2. Аринчин Н.И., Гирдюк Ю.И., Факета В.П. и др. Способ определения микронасосной функции скелетных мышц конечностей: А.С. 1598967. – Бюл. 1990. – №38.

3. Балаба Т.Я. Метаболические нарушения соединительной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата // Биохимическое исследование в травматологии и ортопедии: материалы методического совещания. – М.: Медицина, 1972. – С.5-11.
4. Берснев В.П., Давыдов Е.А., Кондаков Е.Н. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов. – СПб.: Специальная литература, 1998. – 368 с.
5. Богачёва Л.А., Снеткова Е.П., Бакалова Т.А. и др. Дорсалгии: этиология, патогенез, основные клинические проявления // Клинический вестник. – 1995. – №4. – С.29-31.
6. Богачёва Л.А., Снеткова Е.П. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли) // Неврологический журнал. – 1996. – №2. – С.4-8.
7. Боренштейн Д.Г., Визель С.В., Боден С.Д. Боли в шейном отделе позвоночника. Диагностика и комплексное лечение. – М.: Медицина, 2005. – 780 с.
8. Борода Ю.И., Заболоцкий Н.У., Абед А. Пути профилактики рецидивов болевого корешкового синдрома после удаления грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника и спинного мозга. – СПб, 2002. – С.235.
9. Брюханов В.Г., Кошкарёва З.В., Сороковиков В.А., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, №6. – С.55-58.
10. Брюханов В.Г., Кошкарёва З.В., Сороковиков В.А., Горбунов А.В. Диагностика стенозирующих процессов позвоночного канала на поясничном уровне (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №6. Ч. I. – С.215-219.
11. Брюханов В.Г., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В. и др. Способ диагностики стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. Патент РФ № 2483675 от 15.03.2011.
12. Бутуханов В.В. Немышечные движения – как основа жизнедеятельности органов и тканей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №5 (19). – С.189-195.
13. Бутуханов В.В., Бутуханова Е.В. Адаптивные и биорезонансные методы лечения сколиоза у детей: методические рекомендации. – Иркутск, 2003. – 19 с.
14. Бутуханов В.В., Бутуханова Е.В., Сороковиков В.А., Карацай В.А. Способ лечения остеохондроза: патент РФ 2232258 от 23.12.2002.
15. Бутуханов В.В., Кошкарёва З.В., Арсентьева Н.И., Сороковиков В.А. Консервативное лечение пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника в амбулаторных условиях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 125, №2. – С.38-42.
16. Бутуханов В.В., Неделко Н.Ф. Медленноволновые электрические процессы и спонтанные ритмические движения как основа жизнедеятельности органов и тканей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №3. – С.28-33.
17. Вознесенская Т.Г. Боли в спине: взгляд невролога // Concilium medicum. – 2006. – Т. 8, №2. – С.257-261.
18. Волков Е.М., Наследов Г.А., Полетаев Г.И. Влияние блокаторов белкового синтеза на развитие денервационноподобных изменений мембраны мышечного волокна лягушки после нарушения аксоплазматического транспорта колхицином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – №9. – С.24.
19. Голубев В.Л. Неврологические синдромы: руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева, А.М. Вейна. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 736 с.
20. Горбунов А.В., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Брюханов В.Г. Клинические синдромы при центральных стенозах позвоночно-двигательного сегмента поясничного отдела позвоночника // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2009. – Т. XXI, №2. – С.66-68.
21. Горячев А.Н., Попов Л.С., Тумарин С.Н. Поясничный остеохондроз – социальная, медицинская и ортопедическая проблема // Новые аспекты остеохондроза – СПб., 2001. – С.87-96.
22. Гуца А.О. Диагностика и хирургическое лечение дегенеративных компрессионных синдромов на уровне шейного отдела позвоночника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 48 с.
23. Дмитриева Л.А., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В. Прогнозирование развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: медицинская технология. – Иркутск, 2014. – 16 с.
24. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей. – М.: Видар. – М., 2009. – 375 с.
25. Ипполитова Е.Г., Верхозина Т.К., Кошкарёва З.В. и др. Особенности формирования вызванных потенциалов у пациентов со стенозом позвоночного канала на поясничном уровне // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – №3. – С.12-17.
26. Исаева Н.В., Дралюк М.Г. Современный взгляд на клиническое значение эпидурального фиброза после поясничных дискэктомий // Хирургия позвоночника. – 2010. – №1 – С.38-43.
27. Касаев А.А., Цветкова И.Г., Ялфимов А.Н. Лучевая диагностика нестабильности шейного отдела позвоночника у детей // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1996. – №4. – С.24.
28. Корнилов Н.В., Рачков Б.М., Макаров В.П. О новых данных в классификации остеохондроза // Проблемы хирургии позвоночника и спинного мозга: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции. – Новосибирск, 1996. – С.100-101.
29. Крутько А.В. Способ хирургической профилактики фиброза в эпидуральном пространстве: патент РФ № 2187974 от 27.08.2002.
30. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.
31. Луцки А.А., Шмидт И.Р., Пеганова М.А. Грудной остеохондроз. – Новосибирск, 1998. – 280 с.
32. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова В.В. Рентгеноспондилометрическая характеристика биомеханики в шейных позвоночно-двигательных сегментах при вертикальном положении пациента // Медицинская визуализация. – 2010. – №1. – С.98-103.
33. Мицкевич В.А. Патология шейного отдела позвоночника. Нестабильность шейного отдела позвоночника // Практикующему неврологу. – 2005. – №2. – С.72.
34. Орлова М.А. Диагностика и лечение нестабильности шейного отдела позвоночника у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 24 с.
35. Панов А.В., Вавилин В.А., Соловьёв В.Н. и др. Взаимоотношение между системой адениннуклеотидов и окислительным фосфорилированием в печени крыс в динамике голодания // Биохимия. – 1983. – Т. 48, Вып.2. – С.235-243.
36. Поглазов Б.Ф. Сократительные белки и немые мышечные формы подвижности // Биохимия и биофизика мышц. – М.: Наука, 1983. – С.26-38.
37. Погорельцев В.И., Зыкова И.Е., Гармонов С.Ю. и др. Метаболические процессы ацетилирования у больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – №4. – С.43-46.
38. Попелянский Я.Ю. Неврозы и остеохондрозы – самые распространенные мультифакторные болезни человека // Вертеброневрология. – 1992. – №2. – С.22-26.
39. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Глухов Е.Ю. Профилактика спаечной болезни в гинекологии // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 6. – С.36-41.
40. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.
41. Продан А.И., Хвисько Н.И., Маковоз Н.И., Лыгун Л.Н. Кинематические характеристики позвоночного сегмента при дегенеративной нестабильности // II Всесоюзная конференция по проблемам биомеханики. – М., 1979. – Т. 4. – С.107-111.
42. Продан А.И., Радченко В.А., Корж Н.А. Дегенеративные заболевания позвоночника. Том 1. Семиотика. Диагностика. – Харьков: Контраст, 2007. – 272 с.
43. Путилина М.В. особенности диагностики и лечения дорсопатий в неврологической практике // Concilium medicum. – 2006. – Т. 8, №8. – С.44-48.
44. Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е., Гайдар Б.В., Парфёнов В.Е. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника: руководство для врачей. – СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2011. – 218 с.
46. Родионова Л.В., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В. Активность ферментных систем и метаболизм соединительной ткани в патогенезе стенозирующего процесса позвоночного канала (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО

РАМН. – 2015. – №1. – С.77-83.

46. Рудковский А.И. Нарушения кровотока в позвоночных артериях при нестабильности в двигательных сегментах шейного отдела позвоночника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.

47. Сарычев С.Л., Акатов О.В., Древаль О.Н., Кузнецов А.В. Диагностика и хирургическое лечение болевых синдромов при спондилоартрозе шейного отдела позвоночника и синдроме верхней грудной апертуры // Нейрохирургия. – 2003. – №1. – С.23-28.

48. Славич В.П. Роль хронической перегрузки позвоночника, как ведущего фактора в возникновении дегенерации межпозвоночного диска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1990. – 16 с.

49. Сороковиков В.А. Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) и патогенетически обоснованные способы его коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2004. – 48 с.

50. Сороковиков В.А., Горбунов А.В., Кошкарёва З.В. и др. Классификации стенозов позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №2. – С.243-247.

51. Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Ларионов С.Н. и др. Опыт лечения больных с грыжами межпозвоночных дисков на поясничном уровне // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №5. – С.4-8.

52. Тагер И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1983. – 189 с.

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

54. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. – Казань, 2003. – 472 с.

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

56. Цысляк Е.С., Ипполитова Е.Г., Сороковиков В.А. и др. ЭМГ-критерии выраженности патологических изменений у больных со стенозами позвоночного канала // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №5. – С.143-145.

57. Чернавский Д.С., Чернавская Н.М. Физиология и патология гистогематических барьеров. – М.: Наука, 1988. – 160 с.

58. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Свистунов А.А. и др. Влияние полиморфизма гена NAT2 на метаболизм холестерина у больных артериальной гипертензией // Фундаментальные исследования. – 2012. – №7. – С.219-223.

59. Эрдынеев К.Ц., Ларионов С.Н., Сороковиков В.А. и др. Способ моделирования профилактики послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: патент РФ № 2541828 от 16.01.2015.

60. Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N., et al. The complex diagnosis of cervical spinal stenosis and secondary neurologic failures // Российский семейный врач. – 2013. – Т. 10. №3 – С.28-33.

61. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. Nomenclature for N-acetyltransferases // Pharmacogenetics. – 1995. – №5. – С.1-17.

REFERENCES

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

2. Arinchin N.I., Girdyuk Y.I., Faketa V.P., et al. Method of determination of micropump function of skeletal muscles of limbs: Inventor's Certificate 1598967. – Byul. 1990. – №38. (in Russian)

3. Balaba T.Y. Metabolic disorders of connective tissue at the locomotor system diseases // Biokhimicheskie issledovaniya v travmatologii i ortopedii: mat. metod. soveshch. – Moscow: Meditstina, 1972. – P.5-11. (in Russian)

4. Bersnev V.P., Davydov E.A., Kondakov E.N. Surgery of spine, spinal cord and peripheral nerves. – St. Petersburg: Spetsialnaya literatura, 1998. – 368 p. (in Russian)

5. Bogacheva L.A., Snetkova E.P., Bakalova T.A., et al. Dorsalgia: etiology, pathogenesis, main clinical manifestations // Klinicheskiy vestnik. – 1995. – №4. – P.29-31. (in Russian)

6. Bogacheva L.A., Snetkova E.P. Dorsalgia: classification, pathogenesis mechanisms, principles of disease management (experience of special pain unit) // Nevrologicheskiy zhurnal. – 1996. – №2. – P.4-8. (in Russian)

7. Borenshtein D.G., Vigel S.V., Boden S.D. Pains in cervical spine. Diagnostics and complex treatment. – Moscow: Meditsina, 2005. – 780 p. (in Russian)

8. Boroda Y.I., Zabolotskiy N.U., Abed A. Methods of secondary prophylaxis of nerve root pain syndrome after lumbar spine discal hernia excision // Khirurgiya pozvonochnika i spinnogo mozga. – Saint-Petersburg, 2002. – P.235. (in Russian)

9. Bryukhanov V.G., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Gorbunov A.V. Peculiarities of clinic and diagnostics in patients with postoperative cicatricial epiduritis and spinal stenosis // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 89. №6. – P.55-58. (in Russian)

10. Bryukhanov V.G., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Gorbunov A.V. Diagnostics of lumbar spinal stenosis (review of literature) // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2010. – №6. Pt. 1. – P.215-219. (in Russian)

11. Bryukhanov V.G., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., et al. Method of diagnostics of lumbar stenosis of spinal canal and dural sac. Patent of Russian Federation № 2483675 d.d. 15.03.2011. (in Russian)

12. Butukhanov V.V. Nonmuscular movements as a basis for organs and tissues vital activity // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2005. – №5 (19). – P.189-195. (in Russian)

13. Butukhanov V.V., Butukhanova E.V. Adaptive and bioresonance method of treatment of scoliosis in children: guideline. – Irkutsk, 2003. – 19 p. (in Russian)

14. Butukhanov V.V., Butukhanova E.V., Sorokovikov V.A.,

Karatsay V.A. Method of treatment of osteochondrosis: Patent of Russian Federation 2232258 d.d. 23.12.2002. (in Russian)

15. Butukhanov V.V., Koskharova Z.V., Arsentieva N.I., Sorokovikov V.A. Conservative treatment of the patients with cervical osteochondrosis in the outpatient setting // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2014. – Vol. 125. №2. – P.38-42. (in Russian)

16. Butukhanov V.V., Nedelko N.F. Slow-wave electrical processes and spontaneous rhythmical movements as a basis for organs and tissues vital activity // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2006. – №3. – P.28-33. (in Russian)

17. Voznesenskaya T.G. Back pains: neurologist's opinion // Concilium medicum. – 2006. – Vol. 8. №2. – P.257-261. (in Russian)

18. Volkov E.M., Nasledov G.A., Poletaev G.I. Influence of protein synthesis blocking agents on the development of deinnervation-like changes of myofiber membrane of the frog after abnormalities of axoplasmic transport by colchicine // Byull. eksper. biol. i med. – 1982. – №9. – P.24. (in Russian)

19. Golubev V.L. Neurologic syndrome: manual for physicians / Ed. by V.L. Golubev, A.M. Vein; 2nd ed., revised and corrected. – Moscow: MEDpressinform, 2007. – 736 p. (in Russian)

20. Gorbunov A.V., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Bryukhanov V.G. Clinical syndromes at central stenosis of functional spinal units of lumbar spine // Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. – 2009. – Vol. XXLI. №2. – P.66-68. (in Russian)

21. Goryachev A.N., Popov L.S., Tumarin S.N. Lumbar osteochondrosis – social, medical and orthopedic problem // Novye aspekty osteokhondroza. – St. Petersburg, 2001. – P.87-96. (in Russian)

22. Gushcha A.O. Diagnostics and surgical treatment of degenerative compression syndromes of cervical spine: Thesis DSc (Medicine). – Moscow, 2007. – 48 p. (in Russian)

23. Dmitrieva L.A., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V. Prediction of development of postoperative cicatricial epiduritis: medical technology. – Irkutsk, 2014. – 16 p. (in Russian)

24. Zharkov P.L. Osteochondrosis and other dystrophic changes of locomotor system in adults and children. – Moscow: Vidar, 2009. – 375 p. (in Russian)

25. Ippolitova E.G., Verkhovkina T.K., Koshkareva Z.V., et al. Peculiarities of formation of evoked potentials in patients with lumbar spinal stenosis // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2015. – №3. – P.12-17. (in Russian)

26. Isaeva N.V., Dralyuk M.G. Current opinion on clinical significance of epidural fibrosis after lumbar discectomy // Khirurgiya pozvonochnika. – 2010. – №1. – P.38-43. (in Russian)

27. Kasaev A.A., Tsvetkova I.G., Yalimov A.N. X-ray

diagnostics of cervical spinal instability in children // Vestnik rentgenologii i radiologii. – 1996. – №4. – P.24.

28. Kornilov N.V., Rachkov B.M., Makarov P.O. To the new data in the classification of osteochondrosis // Problemy khirurgii pozvonochnika i spinного mozga: tezisы dokladov Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferensii. – Novosibirsk, 1996. – P.100-101. (in Russian)

29. Krutko A.V. Method of surgical prevention of fibrosis in epidural cavity: patent of Russian Federation № 2187974 d.d. 27.08.2002. (in Russian)

30. Kukushkin M.L., Khitrov N.K. General pathology of pain. – Moscow: Meditsina, 2004. – 144 p. (in Russian)

31. Lutsik A.A., Schmidt I.R., Peganova M.A. Thoracic osteochondrosis. – Novosibirsk, 1998. – 280 p. (in Russian)

32. Mikhaylov A.N., Zharnov A.M., Zharnova V.V. Radiospondylometric characteristics of biomechanics in cervical functional spinal units in patient's plantigrade position // Meditsinskaya vizualizatsiya. – 2010. – №1. – P.98-103. (in Russian)

33. Mitskevich V.A. Pathology of cervical spine. Instability of cervical spine // Praktikuushchemu nevrologu. – 2005. – №2 (2). – P.72. (in Russian)

34. Orlova M.A. Diagnostics and treatment of instability of cervical spine in children: abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – St. Petersburg, 1996. – 24 p. (in Russian)

35. Panov A.V., Vavilin V.A., Solovyov V.N., et al. Interrelation between adenine nucleotide system and oxidative phosphorylation in rats' liver in the dynamics of abstinence from food // Biokhimiya. – 1983. – Vol. 48. №2. – P.235-243. (in Russian)

36. Poglazov B.F. Contractile proteins and nonmuscular forms of mobility // Biokhimiya i biofizika myshts. – Moscow: Nauka, 1983. – P.26-38. (in Russian)

37. Pogoreltsev V.I., Zykova I.E., Garmonov S.Y., et al. Metabolic processes of acetylation in patients with pyoinflammatory diseases of maxillofacial area // Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii. – 2008. – №4. – P.43-46. (in Russian)

38. Popelyanskiy Y.Y. Neuroses and osteochondroses – the most common multifactor diseases // Vertebro-nevrologiya. – 1992. – №2. – P.22-26. (in Russian)

39. Popov A.A., Manannikova T.N., Glukhov E.Y. Prevention of peritoneal commissures in gynecology // Endoskopicheskaya Khirurgiya. – 2006. – №6. – P.36-41. (in Russian)

40. Practical neurosurgery: manual for physicians / Ed. B.V. Gaidar. – St. Petersburg: Gippokrat, 2002. – 648 p. (in Russian)

41. Prodan A.I., Kvisnyuk N.I., Makovoz N.I., Lygun L.N. Kinematic characteristics of spinal unit at degenerative instability // II Vsesoyuznaya konferentsiya po problemam biomekhaniki. – Moscow, 1979. – Vol. 4. – P.107-111. (in Russian)

42. Prodan A.I., Radchenko V.A., Korzh N.A. Degenerative diseases of spine. Vol. 1. Semiotics. Diagnostics. – Kharkov: Kontrast, 2007. – 272 p. (in Russian)

43. Putilina M.V. Peculiarities of diagnostics and treatment of dorsopathy in neurological practice // Consilium medicum. – 2006. – Vol. 8. №8. – P.44-48. (in Russian)

44. Pameshvili T.E., Trufanov G.E., Gaidar B.V., Parfyonov V.E. Degenerative-dystrophic changes of spine: manual for physicians. – St. Petersburg: ELSBI-SPb, 2011. – 218 p. (in Russian)

45. Rodionova L.V., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V. Activity of enzyme systems and metabolism of connective tissue in the pathogenesis of spinal stenosis (review of literature) // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2015. – №1. – P.77-83. (in Russian)

46. Rudkovskiy A.I. Misperfusion in vertebral arteries at the instability in cervical functional spinal units: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2012. – 24 p. (in Russian)

47. Sarychev S.L., Akatov O.V., Dreval O.N., Kuznetsov A.V. Diagnostics and surgical treatment of pain syndromes at the spondylarthrosis of cervical spine and upper thoracic aperture syndrome // Neyrokhirurgiya. – 2003. – №1. – P.23-28. (in Russian)

48. Slavich V.P. Role of chronic spinal overload as a major factor in the development of intervertebral disc degeneration: Thesis PhD (Medicine). – Novosibirsk, 1990. – 16 p. (in Russian)

49. Sorokovikov V.A. Formation of syndrome of functional spinal unit instability and pathogenetically proved methods of its correction: Thesis DSc (Medicine). – Irkutsk, 2004. – 48 p. (in Russian)

50. Sorokovikov V.A., Gorbunov A.V., Koshkareva Z.V., Bryukhanov V.G., et al. Classifications of lumbar spinal stenosis (review of literature) // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2010. – №2. – P.243-247. (in Russian)

51. Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Larionov S.N., et al. Treatment of patients with lumbar intervertebral disk disease // Byulleten VSNTs SO RAMN. – 2013. – №5. – P.4-8. (in Russian)

52. Tager I.L. X-ray diagnostics of spinal diseases. – Moscow: Meditsina, 1983. – 189 p. (in Russian)

53. Ulrich E.V., Mushkin A.Y. Vertebrology in term, figures and pictures. – St. Petersburg: ELBI-SPb, 2002. – 187 p. (in Russian)

54. Khabirov F.A. Clinical neurology of spine. – Kazan, 2003. – 472 p. (in Russian)

55. Khelimskiy A.M. Chronic discogenic pain syndromes of cervical and lumbar osteochondrosis. – Khabarovsk: RIOTIP, 2000. – 256 p. (in Russian)

56. Tsyslyak E.S., Ippolitova E.G., Sorokovikov V.A., et al. EMG-criteria of intensity of pathological changes in patients with spinal stenosis // Byul. VSNTs SO RAMN. – 2010. – №5. – P.143-145. (in Russian)

57. Chernavskiy D.S., Chernavskaya N.M. Physiology and pathology of blood-tissue interfaces. – Moscow: Nauka, 1988. – 160 p. (in Russian)

58. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Svistunov A.A., et al. Influence of NAT 2 polymorphism on the metabolism of cholesterol in patients with arterial hypertension // Fundamental'nye issledovaniya. – 2012. – №7. – P.219-223. (in Russian)

59. Erdyneev K.T., Larionov S.N., Sorokovikov V.A., et al. Method of simulation of prophylaxis of postoperative cicatricial epiduritis: patent of Russian Federation № 2541828 d.d. 16.01.2015. (in Russian)

60. Pachuliya E.B., Zhulev N.M., Trofimova T.N., et al. The complex diagnosis of cervical spinal stenosis and secondary neurologic failures // Rossiyskiy semeynny vrach. – 2013. – Vol. 10. №3. – P.28-33. (in Russian)

61. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. Nomenclature for N-acetyltransferases // Pharmacogenetics. – 1995. – №5. – C.1-17.

Информация об авторах:

Сороковиков Владимир Алексеевич – директор ФГБНУ ИНЦХТ, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО, д.м.н., проф., 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИНЦХТ, тел. (3952) 29-03-50, e-mail: svladimir10@gmail.com; Кошкарева Зинаида Васильевна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии ИНЦХТ, к.м.н., с.н.с., 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИНЦХТ, тел. (3952) 290351; Склярченко Оксана Васильевна – старший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии ИНЦХТ, к.м.н.; 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИНЦХТ, тел. (3952) 29-03-46, e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru.

Information About the Authors:

Sorokovikov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Director of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Head of the Department of traumatology, orthopedy and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii st., 1, tel. (3952) 29-03-50, e-mail: svladimir10@gmail.com; Koshkareva Zinaida Vasilyevna – MD, PhD (Medicine), leading research officer of clinical research department of neurosurgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii st., 1, tel. (3952) 29-03-51; Sklyarenko Oksana V. – MD, PhD (Medicine), senior research officer of clinical research department of neurosurgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii st., 1, tel. (3952) 29-03-46, e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru.

КОНЦЕПЦИЯ МУЛЬТИПЛИКАТИВНОГО ЭФФЕКТА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ирина Александровна Золотовская, Игорь Леонидович Давыдкин
(Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. Г.П. Котельников)

Резюме. В статье представлена концепция развития мультипликативного эффекта риска развития первичных и повторных тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП). Одним из самых частых осложнений ФП является острое нарушение мозгового кровообращения. Обсуждение вопросов, касающихся изучения факторов риска развития тромбоэмболических событий, в том числе кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у больных с ФП имеет неоценимую практическую значимость. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ФП изолированно, и придерживаться только антитромботической профилактической стратегии с использованием антикоагулянтов для уменьшения частоты возникновения КЭИ. Этого недостаточно, особенно в рамках вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений. Необходимо мультипликативный подход с учетом совокупности всех множественных факторов риска развития инсульта как первичного, так и повторного у пациентов с ФП. В какой степени есть возможность предотвращения развития повторного тромбоэмболического события? Ответ на этот вопрос требует еще множества исследований и наблюдений за пациентами с ФП, перенесших инсульт. Так как тяжесть их состояния обусловлена не только неврологическим дефицитом, возникшим в результате перенесенного КЭИ, но обусловлена фактором возраста и высокой степенью коморбидности заболеваний.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, мультипликативные риски, инсульт, тромбоэмболические осложнения.

THE CONCEPT OF THE MULTIPLICATIVE EFFECT OF THE RISK OF RECURRENT THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

I.A. Zolotovskaia, I.L. Davydkin
(Samara State Medical University, Russia)

Summary. The paper introduces the concept of the multiplier effect of the risk of primary and recurrent thromboembolic events in atrial fibrillation (AF). One of the most frequent complications of AF is an acute ischemic stroke. Discussion of issues related to the study of risk factors for thromboembolic events, including cardioembolic stroke (CES) in patients with atrial fibrillation is of invaluable practical significance. Lessons learned indicate that today is not possible to consider the AF in isolation, and stick only antithrombotic prevention strategy using anticoagulants to reduce the incidence of CES. This is not enough, especially in the secondary prevention of thromboembolic complications. We need a multiplicative approach, taking into account the totality of the multiple risk factors for stroke, both primary and repeated in patients with AF. To what extent it is possible to prevent the re-development of thromboembolic events? The answer to this question still requires a lot of research and observation of patients with atrial fibrillation, stroke. Since the severity of their condition is due not only to neurological deficits that arose as a result of suffering a CES, but due to the age factor, and a high degree of comorbidity diseases.

Key words: atrial fibrillation, multiplicative risk, stroke, thromboembolic complications.

Фибрилляция предсердий (ФП) на протяжении последних лет находится в фокусе внимания исследователей, клиницистов, и интерес к этой, одной из ведущих проблем в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), продолжает привлекать интерес. ФП – это нарушение ритма сердца, при котором отсутствует электрическая и механическая систола предсердий, что сопровождается нерегулярными сокращениями желудочков сердца. Это наиболее часто встречающаяся аритмия среди лиц старших возрастных групп. В настоящее время во всем мире отмечается определенная «эпидемия» данного заболевания, связанная в первую очередь с постарением населения. Именно возраст является основным некорректируемым фактором риска повышения частоты распространённости ФП в популяции. Это обстоятельство создает серьезные проблемы для системы здравоохранения, так как наличие ФП – это всегда очень высокие риски возникновения инсульта кардиоэмболического типа. Уже более 30 лет, как получены результаты Фремингемского исследования, но их значение актуально и на сегодняшний момент, так как именно ФП, являясь наиболее распространенным видом аритмий в старших возрастных группах, приводит к риску развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и повышению показателей общей смертности в популяции [21]. Риск развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у пациентов с ФП неклапанного генеза в популяции лиц старше 70 лет составляет более 5% ежегодно [13]. На сегодняшний день данные, опубликован-

ные в отчете Американской ассоциации сердца за 2015 год, показывают, что уже для лиц в возрасте старше 65 лет, именно ФП вызывает серьезные популяционные риски, связанные с возникновением острых тромбоэмболических событий [2].

Цель данного обзора – обсуждение материалов исследований, касающихся изучения факторов риска у пациентов с ФП неклапанного генеза, а так же вопросов риска развития повторных тромбоэмболических событий у данной категории больных.

Обсуждение вопросов, касающихся изучения факторов риска развития тромбоэмболических событий у больных с ФП, имеет неоценимую практическую значимость. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ФП изолированно, и придерживаться только антитромботической профилактической стратегии с использованием антикоагулянтов для уменьшения частоты возникновения КЭИ. Этого недостаточно, особенно в рамках вторичной профилактики КЭИ. Считаем, что в популяции по мере увеличения средней продолжительности жизни и накопления сердечно-сосудистых и других заболеваний, развивается мультипликативный эффект риска развития тромбоэмболических осложнений при ФП.

Мультипликативный эффект риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП

Мультипликативный эффект риска развития тром-

боэмболических осложнений у пациентов с ФП – это накопление рисков, когда их совокупное влияние будет гораздо выше, чем каждого фактора по отдельности, что провоцирует риск развития множества событий первичного и последующего порядков. Следовательно, необходим мультипликативный подход с учетом совокупности всех множественных факторов риска развития инсульта как первичного, так и повторного у пациентов с ФП. Изменение стратегии оценки факторов риска развития инсульта в зависимости от изменения количества и характеристик факторов риска, так как они нарастают, накапливаются и видоизменяются во времени. Особенно сложны для курации в аспекте профилактики инсульта пациенты, уже имеющие в анамнезе ОНМК. В какой степени для них есть возможность предотвращения развития повторного тромбоэмболического события? Ответ на этот вопрос требует еще множества исследований и наблюдений за пациентами с ФП, а так же совместных усилий врачей различных специальностей.

В январе 2016 года на официальном сайте журнала «Heart» (<http://heart.bmj.com>) опубликован обзор Jawad-Ul-Qamar и соавт., посвященный анализу публикаций в данном издании по ФП за 2015 год. Авторы сообщают о том, что за указанный период ими было проанализировано 60 статей, содержащих данные оригинальных исследований. Результаты их работы крайне интересны, так как всесторонне проанализированы факторы риска развития ФП в популяции в целом и в отдельных возрастных группах, особенно среди лиц старшей возрастной группы. Несколько ранее, в 2015 году на Европейском конгрессе кардиологов были представлены интересные результаты исследования, проведенного пекинскими кардиологами под руководством Yutao Guo, которые позже были опубликованы и привлекли большое внимание специалистов. Работа в первую очередь характеризуется анализом большой выборки китайских пациентов по материалам, представленным страховыми медицинскими организациями. Это позволило авторам с высокой статистической значимостью рассчитать частоту развития инсульта в разных возрастных группах с выделением приоритетных факторов риска и/или их совокупности у больных с ФП [8]. Было показано, что при ФП риск ишемического инсульта (ИИ) у пациентов пожилого возраста ассоциирован со многими факторами. В том числе отмечены четкие корреляционные связи частоты развития инсульта с увеличением накопленных с возрастом сердечно-сосудистых событий (ССС): артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а так же сахарного диабета (СД) – что дополнительно усиливало риски тромбоэмболических событий при ФП. Проводился расчет риска развития ИИ у больных с наличием и без ФП по отношению к разным возрастным группам (<65, 65-74, ≥75 лет) и увеличение этих рисков, в том числе сопоставлялось с помощью шкалы CHA2DS2-VAS. Сделано заключение, что у пациентов старших возрастных групп без ФП или инсульта в анамнезе имеются аналогично высокие риски развития инсульта, так же как и у лиц с ФП. И необходимо проведение дополнительных исследований по изучению воздействия множественных факторов риска инсульта, а не только сосредоточение на одном факторе, как ФП. Это в полной степени корреспондируется на наш взгляд с оценкой риска возникновения повторных тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, ранее перенесших КЭИ. Лица, имеющие в анамнезе тромбоэмболические события – это особая категория больных. Тяжесть их состояния обусловлена не только неврологическим дефицитом, возникшим в результате перенесенного КЭИ, но так же фактором возраста и высокой степенью коморбидности заболеваний. Так же не совсем однозначным является вопрос проведения антикоагулянтной терапии, с учетом возможности развития серьезных геморрагических осложнений.

Концепция мультипликативного эффекта риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с

ФП предполагает, прежде всего, анализ значимых факторов риска и оценки их потенциального вклада в риск развития осложнений у данной категории больных. Рассматривать АГ, СД, ишемическую болезнь сердца (ИБС), гиперлипидемию, хроническую болезнь почек (ХБП) и другие заболевания у пациентов, имеющих в анамнезе тромбоэмболические события, следует с точки зрения их взаимного утяжеления и влияния на состояние больного с ФП. Такой подход требует понимания влияния каждой патологии в отдельности на тяжесть состояния при ФП, и возможность развития тромбоэмболических осложнений, в том числе с летальными исходами, а так же их коррекцию, особенно в условиях антикоагулянтной профилактической стратегии.

В исследовании, представленном М. Fisher и соавт. (2016), ретроспективно изучен анамнез 274 пациентов с диагнозом ИИ, имеющих в анамнезе гиперлипидемию, АГ, ФП, часть из которых принимали антитромботические препараты [6]. С учетом проведенного многофакторного анализа авторы показали, что у значительного числа больных была возможность предотвратить развитие ОНМК на фоне проведения своевременной коррекции основных факторов риска. Следует более активно сосредоточить усилия на индивидуальных профилактических стратегиях для пациентов с высокой степенью коморбидности. В 2015 году опубликована работа S.U. Pavlović и соавт., где представлены результаты оценки эффективности лечения пациентов (n=584) с ФП в 30 медицинских центрах Сербии и Словении [18]. Авторами отмечено, что в 60% случаев имело место сочетание ФП и АГ, у 30% – зафиксированы другие факторы риска развития ССС. Показано, что прием препаратов пропafenон, амиодарон, соталол статистически значимо ассоциировался с достаточным контролем синусового ритма в отличие от бета-блокаторов. И на этом фоне получены убедительные данные, что увеличение возраста и частоты эпизодов пароксизмов являются крайне неблагоприятными факторами сердечно-сосудистого профиля пациентов с ФП.

На сегодняшний день, к сожалению, представлено крайне мало работ и исследований по вторичной профилактике острых тромбоэмболических событий у пациентов с ФП, в том числе перенесших КЭИ. Данному вопросу в исследованиях уделено недостаточное внимание, что связано со сложностью наблюдения и включения таких больных. С этой точки зрения чрезвычайно интересным материал был получен по данным регистра J-RHYTHM, где по результатам анализа 7937 амбулаторных больных с ФП (70,8% мужчин, 69,8±10,0 лет) рассмотрены возможности вторичной профилактики у пациентов, принимающих варфарин [11]. Обсуждается вопрос, что наличие в анамнезе инсульта или ТИА, является крайне высоким риском для пациентов с ФП. Для уточнения риска развития геморрагических и тромбоэмболических событий и влияния варфарина для предотвращения повторного ИИ был проведен субанализ в рамках регистра J-RHYTHM. Оцененные уровни событий и эффект варфарина были сопоставлены между пациентами в первичной и повторной профилактике. Показано, что мужской пол, СД, возраст старше 75 лет и старше, являлись значимыми факторами развития ИИ, чем у лиц, не имевших в анамнезе инсульта (3,5±1,0 против 1,4±1,0, p<0,001). В группе вторичной профилактики тромбоэмболическое событие произошло более часто, чем в группе первичной профилактики (2,8% против 1,5%, p=0,004), особенно у больных без варфарина. Основные кровотечения чаще отмечены также в группе вторичной профилактики (3,0% по сравнению с 1,7%, p=0,006). Сделаны выводы о высоких рисках повторного ОНМК и крупных кровоизлияний у пациентов, ранее перенесших инсульт. Но, влияние каждого сопутствующего заболевания ФП очень разнообразно.

ФП и артериальная гипертензия

АГ является наиболее распространенным, независимым и потенциально изменяемым фактором риска

развития самой ФП и её осложнений [3]. Высокая популяционная распространенность ФП обуславливает, что среди лиц с АГ наибольшее число пациентов с ФП, что существенно больше, чем при ассоциации с другими факторами риска [15]. Существуют фундаментальные вопросы, касающиеся совместного вклада АД и ФП на частоту развития тромбоэмболических событий при наличии последней. Механизмы, лежащие в основе тромбообразования, – это не только изменение параметров гемостаза, повышенный риск тромбообразования в ушке левого предсердия, но и нестабильность АД с изменением суточного профиля АД, а так же повышение сосудистой жесткости. Решение этих вопросов в реальной клинической практике во многом будет способствовать снижению смертности при развитии острых тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

В настоящее время признается, что АГ, особенно в условиях недостаточного контроля уровня АД и формирования неблагоприятного суточного профиля АД, приводит к усугублению процессов ремоделирования миокарда: ускоренному развитию гипертрофии и увеличению размеров левого предсердия, – с последующим изменением механической и электрической активности [20]. В свою очередь гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с усиленной пролиферацией соединительной ткани, формированием систолической и/или диастолической дисфункции с уменьшением коронарного резерва и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), есть механизм поддержания ФП при АГ [4]. Структурному преобразованию миокардиоцитов левого предсердия способствуют изменения процессов поляризации на клеточном уровне, связанные с уменьшением поступления тока ионов Ca^{2+} , с последующим тотальным распространением нарушений в проводящей системе, уменьшением эффективного рефрактерного периода и поддержанием нарушения ритма по механизму *re-entry*. Следует иметь в виду, что процесс воспаления с высокими показателями С-реактивного белка отчасти являются маркерами активности процесса ремоделирования, самостоятельно стимулируют активность РААС с усиленной продукцией ангиотензина II. Тем самым ускоряются процессы дальнейшего ремоделирования: фиброз, с пролиферацией соединительной ткани, отложением коллагена и фибронектина, ухудшая сократительную способность предсердий, приводя к процессам дестабилизации проводящей системы сердца. Электрическая и структурная перестройка левого предсердия, повышенная активность РААС есть одни из ключевых моментов поддержания ФП при АГ. Следовательно, возможность влияния на РААС с достижением оптимального профиля суточного АД, это важная профилактическая стратегия профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП.

ФП и гипертрофия левого предсердия и/или левого желудочка

Более 15 лет назад исследование, проведенное S. Ciampi и соавт. (2000), подтвердило значение ГЛЖ и левого предсердия как самостоятельных предикторов развития ФП [5]. Известная работа S. Tiwari и соавт. (2015) продемонстрировала по данным исследования, проведенного в Норвегии на когорте больных (n=2406), что увеличение размера левого предсердия – это самостоятельный маркер развития диастолической дисфункции, ассоциированный с риском развития ФП [19]. По данным анализа динамики параметров ЭхоКГ было установлено, что долгосрочные изменения левого предсердия связаны с изменением тока крови – изменением гемодинамической конфигурации кровяного потока. Так же было продемонстрировано, что в многофакторном анализе регрессивной модели Кокса увеличение размера левого предсердия связано с повышенным риском развития ФП на 60% (95% ДИ от 1,2 до 2,0). Другими словами с одной стороны имеется ГЛЖ как фактор риска развития самой ФП, что и наблюдается в целом в популяции, с другой прогрессирующее ГЛЖ и/или

гипертрофия левого предсердия есть самостоятельные высоко значимые факторы поддержания ФП, с высоким уровнем рецидивированы, даже в условиях проведенной ранее абляции.

ФП и сердечная недостаточность

ФП и сердечная недостаточность (СН) часто представлены у одного больного и оказывают друг на друга негативное влияние. Полученные данные A. Makubi и соавт. (2014) в исследовании, проведенном в Танзании, показали, что не менее 16% случаев госпитализации с СН в стационары спровоцированы ФП [14]. По результатам своей работы авторы указывают на высокую прогностическую значимость ФП в развитии смертельных исходов у пациентов с ХСН [16]. В другом исследовании, проведенном D.D. McManus и соавт. (2013), так же показано, что среди всех пациентов (n=9748), госпитализированных с декомпенсацией ХСН, 39,7% в анамнезе имели ФП, а у 4,6% ФП впервые в период госпитализации диагностирована впервые в период госпитализации [17]. При ХСН новые эпизоды, а так же наличие ФП в анамнезе регистрировалось чаще у лиц более пожилого возраста. Было отмечено, что существуют значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями смертности в группе больных, имевших в анамнезе ФП и без нее, что существенным образом, в первом случае снижал показатели выживаемости в условиях госпитализации больных с декомпенсацией ХСН. Глобальное взаимодействие ФП и СН требует дальнейшего изучения, особенно в аспекте прогнозирования риска развития тромбоэмболических событий, а так же их тяжести.

ФП и функция почек

Оба заболевания и ФП и ХБП связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью [7,9]. Лица с ХБП, более склонны к развитию ФП и тромбоэмболии, а также кровотечениям [19]. Анализ представленных данных исследования, проведенного на когорте больных (n=1118) с АГ без наличия в анамнезе ФП, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда дает основания говорить, что ХБП является независимым фактором риска для новых эпизодов ФП у пациентов с АГ [10]. Период наблюдения составил 4,5 года, и результаты многомерного анализа были ожидаемы: прогрессирование ХБП инициирует новые случаи ФП. Но, одновременно было показано, что ХБП является прогностически более неблагоприятным фактором риска, чем ГЛЖ и дилатация левого предсердия. На наш взгляд имеется целый ряд вопросов по поводу не только влияния прогрессирования заболевания почек на риск развития ФП в популяции, но и на риск тромбообразования, с учетом патофизиологических сдвигов в системе гемостаза у пациентов с ХБП. Представлены отдельные исследования, в частности по наблюдению за пациентами (n=783), после проведенной абляции, где показано, что рецидивирование ФП связано с ухудшением функции почек [12]. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), высокие баллы по шкалам CHADS2 и CHA2DS2Vasc статистически значимо коррелировали с большей частотой рецидивов ФП. Рассмотрение проблемы функции почек, в том числе в свете возможностей безопасности антикоагулянтной терапии, чрезвычайно актуально для пациентов с ФП, имеющих в анамнезе КЭИ. Как правило, это лица старшей возрастной группы. При снижении СКФ, априорно высокие баллы по CHA2DS2Vasc и высоким баллам по шкале HASBLED, соотношение риска/пользы антикоагулянтной терапии должен быть очень взвешенным.

Таким образом, современная медицинская практика – это новые стратегии лечения и профилактики, основанные на результатах анализа целого ряда исследований и наблюдений. Пациенты с ФП, особенно перенесшие тромбоэмболическое событие, ввиду ряда возрастных особенностей, высокой степени коморбидности патологии – это особая популяция больных. Рассмотрение вопроса потенциальных возможностей снижения смертности у данной категории больных абсолютно логично укладывается в рамки концепции

мультипликативного эффекта риска развития тромбоэмболических осложнений. Дальнейшее накопление информации, в том числе полученной в ходе выполнения отдельных наблюдений и крупных рандомизированных исследований, позволит внедрить эффективные лечебно-диагностические технологии в реальную клиническую практику особенно в рамках профилактики повторных тромбоэмболий и в первую очередь КЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 18.06.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P.2946-2953.
2. American Heart Association, Inc. Circulation is available at 2015 // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132.
3. Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32 – P.480-483.
4. Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. Microcirculation and left-ventricular hypertrophy // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P.477-481.
5. Ciaroni S., Cuenoud L., Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension // *Am Heart J*. – 2000. – Vol. 139. – P.814-819.
6. Fisher M., Moores L., Alsharif M.N., Paganini-Hill A. Definition and Implications of the Preventable Stroke // *JAMA Neurol*. – 2015. – Vol. 73. – P.186-189.
7. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P.1363-1369.
8. Guo Y., Wang H., Tian Y., et al. Multiple risk factors and ischaemic stroke in the elderly Asian population with and without atrial fibrillation. An analysis of 425,600 Chinese individuals without prior stroke // *Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 22. – P.184-192.
9. Heeriga V., Conway D.S., van der Kuip D.A., et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990–1999 // *J Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 4. – P.1944-1949.
10. Horio T., Iwashima Y., Kamide K., et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 28. – P.1738-1744.
11. Kodani E., Atarashi H., Inoue H., et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Secondary Prevention of Stroke with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Subanalysis of the J-RHYTHM Registry // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2016. – Vol. 25. №3. – P.585-599.
12. Kornej J., Hindricks G., Banerjee A., et al. Changes in renal function after catheter ablation of atrial fibrillation are associated with CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores and arrhythmia recurrences // *Heart*. – 2015. – Vol. 101. – P.126-131.
13. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P.263-272.
14. Makubi A., Hage C., Lwakatere J., et al. Contemporary aetiology, clinical characteristics and prognosis of adults with heart failure observed in a tertiary hospital in Tanzania: the prospective Tanzania Heart Failure (TaHeF) study // *Heart*. – 2014. – Vol. 100. – P.1235-1241.
15. Mancina G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society Of Hypertension (ESH) and of the European Society Of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. – 2013. – Vol. 31. – P.1281-1357.
16. Marte T., Saely C.H., Schmid F., et al. Effectiveness of atrial fibrillation as an independent predictor of death and coronary events in patients having coronary angiography // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 103. – P.36-40.
17. McManus D.D., Saczynski J.S., Lessard D., et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study) // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 111. – P.1460-1465.
18. Pavlović S.U., Kirčanski B., Radovanović N., et al. Approach to the Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Cardiovascular Risk Profile: Multicentric International Study // *Srp Arh Celok Lek*. – 2015. – Vol. 143. №9. – P.551-558.
19. Tiwari S., Schirmer H., Jacobsen B.K., et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010 // *Heart*. – 2015. – Vol. 101. – P.1302-1308.
20. Verdecchia P., Angeli F., Achilli P., et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? // *Curr Opin Cardiol*. – 2007. – Vol. 22. – P.329-334.
21. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study // *Neurology*. – 1978. – Vol. 28. – P.973-977.

Информация об авторах:

Золотовская Ирина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, e-mail: zolotovskay@list.ru; Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии трансфузиологии.

Information About the Authors:

Zolotovskaya Irina – MD, PhD, assistant of the department of hospital therapy with courses of outpatient therapy and transfusion, e-mail: zolotovskay@list.ru; Davydkin Igor Leonidovich – MD, PhD, DSc (Medicine), chief hematologist freelance Samara Region Ministry of Health, Professor, Vice-Rector for Science and Innovation, Chair of hospital therapy with a course of outpatient therapy and transfusion, the director of the Institute of Hematology, Transfusion transfusion and intensive care.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ВЕРЕС И.А. – 2016
УДК 618.3-06

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Ирина Анатольевна Верес

(Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, ректор – д.м.н., проф. М.А. Герасименко, кафедры акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. С.Л. Воскресенский)

Резюме. Разработка метода электрофореза метронидазола включала: 1) определение возможности идентификации препарата с помощью записи спектров поглощения; 2) определение устойчивости метронидазола к электрическому току; 3) определение подвижности препарата в электрическом поле; 4) определение степени проницаемости метронидазола через кожу человека. В результате исследований показано, что метронидазол устойчив к электрическому току, в электрическом поле препарат передвигается от анода к катоду. При ионофорезометрии за один сеанс чрезкожного электрофореза в кожу человека проникает 8,8% препарата.

Ключевые слова: электрофорез, метронидазол, чрезкожный, гальванизация, ионофорезометрия.

OUTSTANDING ISSUES OF ELECTROPHORESIS

I.A. Veres

(Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus)

Summary. Development of a method of metronidazole electrophoresis included: 1) determination of possibility of identification of the formulation; 2) determination of the stability of metronidazole to electric current; 3) determining the mobility of the drug in the electric field; 4) determination of the degree of permeability of metronidazole into human skin under the influence of an electric field. As a result, the studies have shown that the physical and chemical properties of metronidazole is resistant to electrical current, metronidazole moves from the anode to the cathode. In ionoforezometria we proved that 8,8% of the preparation penetrate human skin during one session of percutaneous electrophoresis.

Key words: electrophoresis, metronidazole, transdermally, an electric current, ionoforezometria.

Использование в современных условиях для лечебных целей электрофореза лекарственных веществ является актуальной проблемой в задачах повышения эффективности терапии. Достоинствами метода является простота техники выполнения, широкий спектр показаний, доступность и высокая эффективность [1,2,3,4,5,6,7,8]. Выбранное нами лекарственное средство метронидазол широко используется в смежных специальностях при традиционных вариантах осуществления лечения различной патологии, в том числе и воспалительной [6,8,9]. Однако методика применения препарата для лечения в виде электрофореза не разработана. Это и послужило поводом к проведению экспериментальных исследований.

Цель исследования: разработка метода чрезкожного введения метронидазола в организм с помощью электрического тока.

Материалы и методы

Для определения идентификации препарата записывали спектры поглощения метронидазола в ультрафиолетовой области. Спектр поглощения регистрировали на спектрофотометре «Кэри-500» (Германия). В исследованиях использовали 0,5% аптечный раствор метронидазола во флаконах. Исходный раствор препарата разводили дистиллированной водой в 40 раз для получения оптимального рабочего диапазона.

При определении устойчивости метронидазола к электрическому току, рабочий раствор помещали во фторопластовую ячейку с платиновыми электродами и подвергали действию гальванического тока при условиях: время экспозиции 20 мин., величина тока 15 мА. Источником тока служил серийно выпускаемый отечественный аппарат «Поток».

Определение подвижности метронидазола в электрическом поле проводили двумя способами: с использованием в первой серии опытов хроматографической бумаги марки «Filtrak-4»; во второй серии – пищевой

целлофан марки 46-ГОСТ-7730-630. Дополнительно исследовали спонтанную диффузию метронидазола (без пропускания электрического тока).

Методом количественной ионофорезометрии определяли электрофоретическую проницаемость метронидазола через кожу человека на 11 добровольцах. Количество проникшего через кожу лекарственного вещества рассчитывали по разности концентраций рабочих растворов до электрофореза и после него. Содержание лекарства в растворах определяли спектрофотометрическим методом по экстинкции при длине волны 320 нм.

Результаты и обсуждение

Метод ультрафиолетовой спектрофотометрии базируется на зависимости между химическим строением, пространственной структурой вещества и его спектром поглощения. Ультрафиолетовая спектрофотометрия используется в качестве одного из основных методов качественного и количественного анализа лекарственных препаратов. Результаты спектрофотометрии показали, что метронидазол имеет хорошо воспроизводимый структурированный спектр в ультрафиолетовой области с максимумом поглощения при длине волны 320 нм.

После определения оптического спектра исследуемого вещества исследовали устойчивость метронидазола к гальванизации. Для этого раствор изучаемого нами вещества помещали во фторопластовую ячейку с платиновыми электродами, подвергали действию гальванического тока при параметрах, принятых в физиотерапевтической практике. По окончании гальванизации раствор извлекали из камеры и использовали для записи спектров поглощения в ультрафиолетовой области.

Параллельно при тех же условиях записывался спектр исходного лекарственного раствора. Сравнение спектров поглощения нативного раствора и раствора метронидазола, подвергнутого воздействию постоян-

ного тока, выявили их совпадение (по структуре спектров и максимуму поглощения).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием постоянного тока метронидазол не изменяет своих оптических свойств и, следовательно, пригоден для введения в организм методом электрофореза.

Определение полярности милдроната и электрофоретического переноса его через различные полупроницаемые мембраны проводилось согласно технологии, разработанной д.м.н., профессором В.С. Улащиком [6]. Использована разборная фторопластовая трехкамерная ячейка с платиновыми электродами. В качестве полупроницаемой мембраны первоначально использовали пищевую целлофан марки 46-ГОСТ-7730-630 и фильтровальную бумагу марки «Filtrak-4». В опытах величина тока 10-15 мА, продолжительность процедуры – 20 мин. После размещения разделительных мембран камеры плотно соединялись между собой с помощью винта и струбицы.

Дополнительно исследовали спонтанную диффузию метронидазола (без пропускания электрического тока). В результате, при исследовании спонтанной диффузии через фильтровальную бумагу спустя 30 мин. экспозиции спектрофотометрически в искомом растворе определялась незначительная концентрация метронидазола – от 0,001 до 0,004 мг/мл при семикратном повторении опыта. Средняя концентрация препарата составила $0,002 \pm 0,0004$ мг/мл. При исследовании с применением в качестве мембраны пищевого целлофана в искомом растворе при спонтанной диффузии определялись лишь следы лекарственного средства. Следовательно, в качестве полупроницаемых мембран для исследования электрофореза метронидазола может выступать хроматографическая бумага и пищевая целлофан.

При гальванизации через данные мембраны в сериях опытов исследовали оптическую плотность метронидазола в растворах, взятых из боковых камер, при длине волны 320 нм. Для объективизации концентрации лекарственного средства в искомых растворах построили калибровочную кривую при различных концентрациях раствора метронидазола от 0,001 до 0,12 мг/мл. В экспериментах с применением фильтровальной бумаги установлено, что после электрофореза в искомом растворе, взятом из анодной камеры, определялись следы препарата. Концентрация метронидазола в катодной камере представлена в таблице 1. Всего проведено 7 опытов. Во второй графе указана оптическая плотность раствора в условных единицах при длине волны 320 нм. В 3-й графе – концентрация препарата, выраженная в мг/мл согласно калибровочной кривой. Среднее содержание метронидазола в катодной камере после электрофореза составило $0,06 \pm 0,002$ мг/мл.

Таблица 1

Результаты исследования электрофореза метронидазола через хроматографическую бумагу

Номер опыта	Искомый раствор из катодной камеры	
	Д усл.ед.	К мг/мл
1	0,67	0,062
2	0,65	0,060
3	0,62	0,057
4	0,63	0,058
5	0,66	0,061
6	0,64	0,059
7	0,68	0,063
средняя концентрация	$0,65 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,002$

Примечания: Д – оптическая плотность, усл. ед.; К – концентрация метронидазола, мг/мл.

Результаты опытов с применением целлофановой пленки показали, что в электрическом поле метронидазол передвигался в катодную камеру (в анодной камере определялись следы препарата). Содержание метронидазола в катодной камере после электрофореза пред-

ставлено в таблице 2. Опыты повторяли 7 раз. Согласно калибровочной кривой средняя концентрация препарата в этих опытах составила $0,03 \pm 0,004$ мг/мл. Таким образом, под воздействием электрического тока метронидазол передвигается от анода к катоду и его следует вводить при лекарственном электрофорезе с положительного полюса.

Таблица 2

Результаты исследования электрофореза метронидазола через целлофановую пленку

Номер опыта	Искомый раствор из катодной камеры	
	Д, усл.ед.	К мг/мл
1	0,29	0,027
2	0,33	0,031
3	0,35	0,033
4	0,30	0,028
5	0,34	0,032
6	0,32	0,030
7	0,31	0,029
средняя концентрация (мг/мл)		$0,03 \pm 0,04$

Примечания: Д – оптическая плотность, усл. ед.; К – концентрация метронидазола, мг/мл.

Исследование электрофоретической проницаемости милдроната через кожу человека проведено методом количественной ионофорезометрии, предложенным В.С. Улащиком (1968) и Л.Н. Бойцовым (1980) [6]. Для этого специально изготовили в стеклодувной лаборатории стеклянный сосуд, представляющий собой цилиндр без дна, у основания которого имеется расширенное окаймление.

Сосуд фиксируется за окаймление к внутренней поверхности предплечья с помощью широкой резиновой ленты. Платиновый анод помещали в данный сосуд с метронидазолом. Катод фиксировали той же лентой к тыльной поверхности предплечья. В качестве источника электрического тока также использовали гальванический аппарат “Поток”. Время электрофореза 20 мин., величина тока 10-15 мА. Объем рабочего раствора 10 мл.

Количество проникшего через кожу лекарственного вещества рассчитывали по разности концентраций рабочих растворов до электрофореза и после него. Содержание лекарства в растворах определяли спектрофотометрическим методом по экстинкции при длине волны 320 нм. Среди 11 испытуемых средняя концентрация составила $4,56 \pm 0,05$ мг/мл. Это составляет 91,2% по отношению к исходной концентрации (5 мг/мл). После сеанса электрофореза концентрация препарата в растворе уменьшилась на 8,8% (100%-91,2%). Следовательно, за одну процедуру электрофореза в кожу пациента проникает 8,8% метронидазола, что соответствует рабочему диапазону общеизвестных стандартов ионофорезометрии (от 5 до 10%).

Таким образом, проведенные исследования по экспериментальному изучению возможности использования метронидазола для электрофореза позволяют сделать следующие выводы: 1) по своим физико-химическим свойствам метронидазол устойчив к электрическому току; 2) в электрическом поле метронидазол передвигается от анода к катоду; 3) за один сеанс чрезкожной ионофорезометрии в течение 20 мин. при силе тока 15 мА через кожу человека из раствора проникает 8,8% препарата. Экспериментальное изучение особенностей метронидазола во время лекарственного электрофореза дает основания рекомендовать применение данной методики в клинической практике для лечения целого ряда заболеваний различного генеза, включая воспалительные.

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 руко-

писи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.01.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г. Особенности физиотерапии в гинекологии. – Иркутск, 2010. – 28 с.
2. Вербицкая В.С., Никитин Д.А., Вербицкая М.С. Использование интраорганного электрофореза антибиотиков в лечении больных с аднекстуморами воспалительной этиологии // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сборник научных трудов. – Минск, 1998. – С.12-14.
3. Вербицкий В.С. Внутритканевый электрофорез доксициклина в лечении гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки // Новые технологии в современной медицине: сборник научных работ. – Минск, 1999. – С.354-358.
4. Галеев Р.Ф. Влияние интраназальных холиноблокаторов и сочетанных методов физиотерапии на динамику клинико-функциональных показателей у больных круглогодичным аллергическим ринитом: Дисс ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 26 с.
5. Пономаренко Г.Н., Семенов Б.Н., Балабан И.Э. и др.

- Физиотерапия: Национальное руководство / Под ред. Г.Н. Пономаренко. – М., 2009. – 864 с.
6. Сметник В.П., Марченко Л.А. Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Лечащий врач. – 2005. – №2. – С.76-78.
 7. Стругацкий В.М., Арсланян К.Н., Ткаченко Н.М. Хроническое воспаление придатков матки: новые возможности электротерапевтической коррекции гемодинамических расстройств // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1999. – №6. – С.24-26.
 8. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: руководство для специалистов / Национальная академия наук Беларуси, Институт физиологии. – Минск: Беларуская навука, 2010. – 403 с.
 9. Dayan L. Pelvic inflammatory disease // Aust. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 32. №5. – P.305-309.
 10. Ross J.D. Pelvic inflammatory disease // Clin Evid. – 2003. – Vol. 10. – P.1871-1877.

REFERENCES

1. Abramovich S.G. Features of physiotherapy in gynecology. – Irkutsk, 2010. – 28 p. (in Russian)
2. Verbitskaya V.S., Nikitin D.A., Verbitskaya M.S. Using intraorganic electrophoresis of antibiotics in the treatment of patients with inflammatory etiology adnextumors // Actual problems of obstetrics and gynecology: a collection of scientific works. – Minsk, 1998. – P.12-14. (in Russian)
3. Verbitsky V.S. Interstitial electrophoresis doxycycline in the treatment of inflammatory diseases of the uterus // New technologies in modern medicine: a collection of scientific works. – Minsk, 1999. – P.354-358. (in Russian)
4. Galeev R.F. Effect of intranasal anticholinergics, and a combination of physical therapy on the dynamics of clinical and functional parameters in patients with perennial allergic rhinitis: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 2009. – 26 p. (in Russian)
5. Ponomarenko G.N., Semenov B.N., Balaban I.E., et al.

- Physiotherapy: National leadership / Ed. G.N. Ponomarenko. – M., 2009. – 864 p. (in Russian)
6. Smetnik V.P., Marchenko L.A. Modern antibacterial therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs in women // Lechashhij vrach. – 2005. – №2. – P.76-78. (in Russian)
 7. Strugatsky V.M., Arslanian K.N., Tkachenko N.M. Chronic inflammation of the uterus, new opportunities electrotherapy correction of hemodynamic disorders // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. – 1999. – №6. – P.24-26. (in Russian)
 8. Ulashchik V.S. Electrophoresis of drugs: A Guide for Professionals / National Academy of Sciences, Institute of Physiology. – Minsk: Belarusian Navuka, 2010. – 403 p. (in Russian)
 9. Dayan L. Pelvic inflammatory disease // Aust. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 32. №5. – P.305-309.
 10. Ross J.D. Pelvic inflammatory disease // Clin Evid. – 2003. – Vol. 10. – P.1871-1877.

Информация об авторах:

Верес Ирина Анатольевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, к.м.н., e-mail: veres.irochka@mail.ru

Information About of Authors:

Veres Irina – MD, PhD, assistant of department of obstetrics and gynecology, e-mail: veres.irochka@mail.ru

© МАКСИКОВА Т.М., КАЛЯГИН А.Н., УСОЛЬЦЕВА О.Н., БАБАНСКАЯ Е.Б. – 2016
УДК: 615.322

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ЗАНИМАЮЩИХСЯ В ГРУППАХ ЗДОРОВЬЯ

Татьяна Михайловна Максикова¹, Алексей Николаевич Калягин¹,
Ольга Николаевна Усольцева¹, Евгения Борисовна Бабанская²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ²Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Участники открытого проспективного исследования – 19 человек: 16 (84,2%) женщин и 3 (15,8%) мужчины, медиана возраста которых составила 64 года (LQ=60; HQ=73), в течение 2-х месяцев получали Биодигидрокверцетин на фоне индивидуально подобранных физических нагрузок и коррекции факторов риска. По завершению второго этапа обследования была выявлена положительная динамика по субъективному состоянию обследуемых лиц: в 2 раза увеличился удельный вес лиц с удовлетворительным самочувствием, статистически значительно улучшились показатели работоспособности и качества сна. В среднем масса тела уменьшилась на 1 кг (p=0,0004); ИМТ – на 2,6 кг/м² (p=0,0005); САД – на 3 мм рт.ст. (p=0,0092); ДАД – на 10 мм рт.ст. (p=0,0262); жировая масса – на 1,1 % (p=0,0262). Наблюдался статистически значимый рост интегральных показателей здоровья: ИФИ – на 2% (p=0,0147); физических возможностей (p=0,0144); психических резервов – на 10% (p=0,0278) и общих

резервов – на 2,1% ($p=0,0279$). Не было зарегистрировано побочных эффектов от приема БиоДигидрохверцетина, и большинство пациентов указало на улучшение самочувствия и желание продолжить прием препарата.

Ключевые слова: биодигидрохверцетин, группы здоровья, пожилые люди, геронты, здоровый образ жизни.

THE POSSIBILITY OF USING BIODIGIDROKVERTSETIN FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN ELDERLY PERSONS ENGAGED IN THE HEALTH GROUPS

T.M. Maximova¹, A.N. Kalaygin¹, O.N. Usolceva¹, E.B. Babanskaya²

⁽¹⁾Irkutsk State Medical University, Russia; ⁽²⁾Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. 16 (84,2%) women and 3 (15,8%) men with median age of 64 years (LQ=60; HQ=73) received BioDihydroquercetin according to the scheme during 2 months. In addition, there was a medical control of their physical activity and correction of risk factors. At the end of the research, there was a positive dynamics in a subjective condition: feeling of improvement of health two times increased; indicators of working capacity and quality of sleep improved. The body weight decreased by 1 kg ($p=0,0004$); mass of a body (IMT) – by 2,6 kg/m² ($p=0,0005$); the systolic pressure – by 3 mm Hg ($p=0,0092$); the diastolic pressure – by 10 mm Hg ($p=0,0262$); fat-mass – by 1,1% ($p=0,0262$). Integral indexes grew: the index of functional changes (IFC) – by 2% ($p=0,0147$); the index of physical capacity ($p=0,0144$); the index of mental reserves – by 10% ($p=0,0278$) and the index of general reserves – by 2,1% ($p=0,0279$). There were no adverse reactions from BioDihydroquercetin and the most of patients wanted to continue to take the drug.

Key words: BioDihydroquercetin, health groups, the elderly, gerontius, healthy lifestyle.

Во всех живых организмах протекают реакции с образованием активированных кислородных метаболитов (свободных радикалов). Свободные радикалы – нестабильные атомы и соединения с одним или несколькими неспаренными электронами на внешней электронной оболочке, они химически высокоактивные. Свободные радикалы делятся на первичные и вторичные. Вторичные свободные радикалы – гидроокислы – способны разрушить практически любую молекулу человеческого организма, наносят вред и являясь причиной различных заболеваний. Здоровый организм практически не ощущает действия свободных радикалов, но под влиянием старения снижается антиоксидантная защита организма, что может вести к развитию заболеваний [5,8]. Роль активных форм кислорода в патогенезе большинства хронических заболеваний доказана, поэтому препараты антиоксидантного ряда все чаще используются в клинической практике в схемах лечения [4,10,11,12]. Интенсивная физическая нагрузка, сопровождаемая увеличением потребления кислорода и активацией процессов перекисного окисления, является стрессовым фактором [1,3]. Поэтому с целью профилактики «окислительного» стресса в клинической практике и спортивной медицине показаны антиоксиданты, одним из наиболее эффективных в данной группе препаратов является дигидрохверцетин [6,13]. Антиоксидантная активность дигидрохверцетина проявляется уже при его концентрациях 0,0001-0,00001% при полном отсутствии мутагенной активности для человека. Это минимальная концентрация вещества с антиоксидантной активностью по сравнению со всеми известными экзогенными антиоксидантами, в том числе витаминами Е, А, В, С, бета-каротином.

Цель исследования: оценить эффективность БиоДигидрохверцетина, производимого компанией ООО «СибПрибор», в процессе тренировочного процесса в группе здоровья для лиц пожилого возраста. «БиоДигидрохверцетин» производится под торговой маркой «Байкальская Легенда» и отличается от существующих на сегодня в России дигидрохверцетинов порошковой формой приема и повышенной антиоксидантной активностью.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование было включено 19 человек, которые обследовались с интервалом в 2 месяца (этап I и этап II).

Всего было обследовано 19 человек: 16 (84,2%) женщин и 3 (15,8%) мужчин. Медиана возраста обследуемых лиц составила 64 года (LQ=60; HQ=73), стаж занятий в группе здоровья – 3 года (LQ=2; HQ=4). 12 человек в выборке имели высшее образование (63,2%),

2 (10,5%) – среднее и 5 (26,3%) – среднеспециальное. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям была отягощена у 6 пациентов, по сахарному диабету – у одного. Из хронических сердечно-сосудистых заболеваний диагноз АГ был установлен у 11 (57,9%) человек, ИБС – у 4 (21,1%), у 3 (15,8%) человек была постоянная форма мерцательной аритмии, у одной пациентки в анамнезе выявлено ОНМК и еще у одной – ОНМК, инфаркт и СД. Никто из представителей выборки не курил и не злоупотреблял алкоголем. Нерациональное питание было отмечено у 12 (63,2%) пациентов, в том числе, нерегулярный прием пищи – у 1 обследуемого; высококалорийный рацион – у 7 (36,8%) человек; еще 10 (52,6%) человек получали недостаточно овощей и фруктов (менее 400-500 г/сутки, рекомендуемые ВОЗ). На недостаток сна и нарушение структуры сна были жалобы у 6 (31,6%) пациентов. Все 19 обследуемых лиц занимались физической культурой, из них систематически 14 человек.

Всем пациентам дважды проводилось стандартное обследование в рамках комплексной услуги на оборудовании центра здоровья (расспрос; тестирование на аппаратно-программном комплексе «Истоки здоровья» с определением физических, психических и адаптационных резервов организма; ангиологический скрининг; биомпедансометрия; дисперсионное картирование ЭКГ на аппарате «Кардиовизор»; определение холестерина и глюкозы крови; пульсоксиметрия; спирометрия) [7]. После первого тестирования всем лицам, включенным в исследование, были даны рекомендации по здоровому образу жизни и коррекции факторов риска, и назначен препарат биодигидрохверцетин, выпускаемый компанией «Байкальская легенда», в рекомендованной дозировке по 70 мг порошка (содержимое 1-й мерной ложки) 1 раз в день за полчаса до еды или через 1,5 часа – после.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.1 (StatSoft, USA, 1999). Данные представлялись в виде медианы (Me), нижней (LQ) и верхней (HQ) квартилей. Для оценки значимости различий в динамике использовались критерии Вилкоксона и Хи². За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные по субъективной оценке состояния здоровья самими пациентами представлены на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что при коррекции образа жизни и приеме БиоДигидрохверцетина на фоне продолжающихся умеренных физических нагрузок (3 раза в

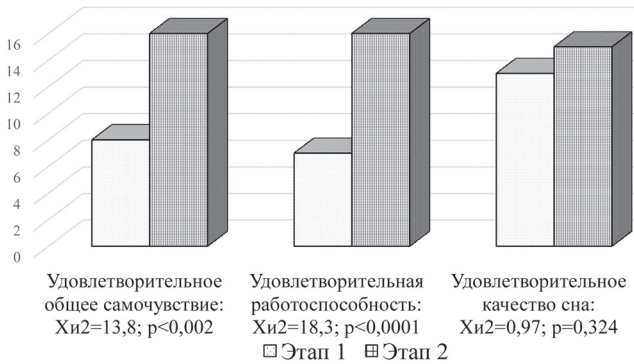


Рис. 1. Динамика субъективной оценки состояния здоровья.

неделю по 1 часу) у лиц пожилого возраста наблюдалась статистически значимая разница в субъективной оценке состояния здоровья. Существенные изменения, представленные в таблице 1, были определены и при анализе динамики объективных признаков.

Изменение количественных показателей со статистически значимой динамикой у обследуемых лиц

Показатели	Этапы обследования, Ме (LQ; HQ)		Критерий Вилкоксона (T; Z)	p
	I	II		
Масса тела, кг	75 (65,7; 81,1)	74 (63; 81)	4,5; 3,5	0,0004
ИМТ, кг/м ²	28,3 (24,8; 31,3)	25,7 (24,7; 31,2)	5; 3,5	0,0005
САД, мм рт.ст.	123 (120; 140)	120 (110; 130)	21,5; 2,6	0,0092
ДАД, мм рт.ст.	90 (80; 90)	80 (70; 80)	8; 2,22	0,0262
Жировая масса, %	35,5 (30,9; 42)	34,4 (30; 40,2)	33; 2,28	0,0222
Ожирение, %	22,4 (12,9; 42,3)	16,9 (12,2; 39,5)	5; 3,5	0,0005
ИФИ, % улучшения	49 (27; 61)	51 (39; 68)	29,5; 2,4	0,0147
Интегральный показатель физических возможностей, %	10 (9; 10)	10 (10; 22)	3,5; 2,45	0,0144
Интегральный показатель, общие резервы %	35,8 (27,7; 42)	37,9 (33,4; 42,5)	35; 2,2	0,0278
Интегральный показатель, психические резервы %	60,2 (55,5; 75,5)	70,2 (57,6; 78,1)	35; 2,2	0,0279

Из таблицы 1 видно, что за 2 месяца удалось положительно повлиять на два важнейших фактора риска кардиоваскулярных заболеваний: снизить уровень артериального давления (в среднем САД - на 3 мм рт.ст., а ДАД - на 10 мм рт.ст.) и массу тела (в среднем - на 1 кг, ИМТ - на 2,6 кг/м²). Также уменьшились показатели состава тела, характеризующие жировой обмен.

Индекс функциональных изменений (ИФИ) оценивает функциональное состояние системы кровообращения и рассчитывается по формуле: ИФИ = 0,011×частота пульса + 0,014×САД + 0,008×ДАД + 0,014×возраст + 0,009×масса тела - 0,009×рост - 0,27, оценивается в баллах (до 2,1 - функциональные возможности достаточные, адаптация удовлетворительная; от 2,11 до 3,2 баллов - состояние функционального напряжения; от 3,21 до 4,3 баллов - функциональные возможности снижены, адаптация неудовлетворительная; более 4,3 баллов - функциональные возможности резко снижены, срыв адаптации). После компьютерной обработки ИФИ пересчитывается в %, характеризуя адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы. В обследуемой выборке среднее значение адаптационного потенциала ССС увеличилось на 2%, оставаясь в коридоре средних значений от 40 до 59%.

Помимо перечисленных выше признаков был отмечен статистически значимый прирост интегральных показателей здоровья, таких как физические резервы, психические резервы и общие резервы. Интегральный показатель физических возможностей определялся по методике Г.П. Апанасенко с использованием следующих характеристик: индекса массы тела (ИМТ) = масса тела

(кг) / рост (м²); жизненного индекса = жизненная емкость легких (мл) / масса тела (кг); силового индекса = сила мышц сгибателей пальцев сильнейшей кисти (кг) / масса тела (кг); двойного произведения = ЧСС×САД×10⁻²; результатов проб с физической нагрузкой Мартине-Кушелевского. Балльная оценка каждого показателя зависит от его вклада в физическое здоровье, общая оценка уровня физического здоровья складывается из суммы баллов по каждому признаку: ≤4 балла (низкий); 5-9 баллов (ниже среднего); 10-13 баллов (средний); 14-16 баллов (выше среднего); 17-21 балл (высокий). Безопасный уровень здоровья ≥ 12 баллов. При оценке физических резервов интегральный показатель (уровень физического здоровья) переводится в 100 балльную систему, на основании которого физические резервы могут быть низкими (0-20%); ниже среднего (20-40%); средними (40-60%); выше средних (60-80%) и высокими (80-100%). Интегральный показатель психических резервов рассчитывался на основании теста цветочных выборов Люшера с учетом проявлений тревожности, эмоци-

Таблица 1

нальной стабильности, способности к преодолению стрессовых ситуаций, с последующим переводом в 100 балльную систему, в соответствии с которой психические резервы могут быть низкими (0-20%); ниже среднего (20-40%); средними (40-60%); выше средних (60-80%) и высокими (80-100%). Общие резервы - интегральный показатель, учитывающий сово-

купность всех основных резервов организма: психических, физических и адаптационных [7].

По результатам проведенного исследования были получены изменения и по другим характеристикам, приведенным в таблице 2, но разница не была статистически значимой.

Частота сердечных сокращений в покое является независимым фактором риска смертности населения от ССЗ. В представленном исследовании произошло снижение ЧСС в среднем на 7 уд. в мин., однако, из-за короткого периода наблюдения полученная разница не была статистически значимой [14].

Тест вариационной пульсометрии позволяет оценить общую активность регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы с помощью геометрической, статистической, спектральной обработки интервалов RR, а также автокорреляционного анализа и корреляционной ритмоскатерографии. По итогам данного метода обследования получают около 30 показателей, наиболее важными из которых являются индекс напряжения (ИН), уровень стресса (УС) и показатель активности регуляторных систем (ПАРС). $ИН = AMo/2 * Mo * MxDMn$, где AMo - амплитуда моды, число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в % к объему выборки; Mo - мода, наиболее часто встречающаяся в данном динамическом ряде значение кардиоинтервала; MxDMn (вариационный размах) - разность (D) максимального (Mx) и минимального (Mn) значений кардиоинтервалов. ИН регуляторных систем со значением

Таблица 2

Показатели	Этапы обследования, Ме (LQ; HQ)		Критерий Вилкоксона (T; Z)	p*
	I	II		
Средний пульс, уд, в мин.	78 (66; 92)	71 (63; 82)	58; 1,49	0,1365
Индекс напряжения	290,4 (100,4; 367)	226 (60,1; 394,6)	83; 0,11	0,9133
Уровень стресса	1,6 (1,4; 2,2)	1,7 (1,3; 2)	77,5; 0,35	0,7278
Показатель активности регуляторных систем	3 (1; 5)	2 (2; 4)	33,5; 1,19	0,2329
Показатель физических возможностей	6,5 (4,6; 8,2)	7,7 (5,1; 11,3)	46; 1,72	0,0854
Индекс миокарда	16 (14; 19)	15 (12; 20)	48; 1,03	0,3011
Объем жидкости, %	44,5 (41,2; 47,4)	45,1 (41,5; 47,9)	42; 1,89	0,0582
Мышечная масса, кг	43,5 (41,1; 48,3)	43,4 (40,2; 46,6)	64,5; 0,57	0,57
Висцеральный жир	11 (8; 12)	10 (8; 11)	4,5; 1,89	0,0587
Метаболический возраст, лет	60 (52; 73)	60 (50; 69)	9; 1,89	0,0593
Сатурация кислорода, %	97 (96; 98)	98 (96; 99)	38; 0,91	0,3627
Холестерин, ммоль/л	5,8 (5,2; 6,3)	5,5 (4; 6,3)	29; 1,76	0,0783
Глюкоза, ммоль/л	6 (5,4; 6,3)	5,7 (5,4; 6,4)	45; 0,85	0,3942
Интегральный показатель функционального состояния ЦНС, %	42 (18; 81)	51 (29; 70)	53; 0,78	0,438
Интегральный показатель, ситуативная тревожность, %	67 (55; 77)	80 (65; 89)	34; 1,76	0,0787
Интегральный показатель, эмоциональная стабильность, %	53 (47; 56)	61 (53; 72)	50; 1,25	0,2097
Интегральный показатель, стрессоустойчивость, %	71 (55; 86)	71 (61; 81)	66; 0,5	0,6192
Интегральный показатель активности регуляторных систем, %	71 (57; 90)	73,4 (58; 80)	57; 0,17	0,8647
Интегральный показатель, уровень резистентности, %	76 (41; 81)	81 (41; 91)	42,4; 0,63	0,5302
Интегральный показатель – физические резервы, %	20,8 (15,7; 23,3)	21,5 (18,6; 28,5)	42; 1,89	0,0582
Интегральный показатель, резервы, %	60,7 (49,5; 85,1)	67,3 (42,9; 85,1)	72; 0,21	0,8313

Примечание: *Пунктиром обведены величины p, близкие к критическому уровню значимости.

ниже 30 условных единиц соответствует состоянию ваготонии, т.е. преобладанию воздействия парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. ИН в 30-90 условных единиц соответствует состоянию нормотонии. Величина ИН от 90 до 160 условных единиц соответствует состоянию симпатикотонии, т.е. умеренному преобладанию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Значение указанного показателя более 160 условных единиц соответствует состоянию гиперсимпатикотонии. У больных с постоянным напряжением регуляторных систем (психический стресс, стенокардия, недостаточность кровообращения) ИН в покое равен 400-600 условных единиц. У больных острым инфарктом миокарда ИН в покое достигает 1000-1200 единиц [2]. Уровень стресса оценивается по соотношению LF/HF (низкочастотные волны / высокочастотные волны или дыхательные волны), в норме этот показатель находится в пределах от 1 до 2, увеличиваясь при стрессе на порядок и более. Показатель активности регуляторных систем (ПАРС) позволяет оценить изменения вегетативного баланса в условиях адаптации при различных стрессорных воздействиях. За норму принимается значение ПАРС от 0 до 2, значения ПАРС от 3 до 4, от 5 до 6, от 7 до 8 и от 9 до 10 расцениваются как умеренное, выраженное напряжение, перенапряжение и истощение регуляторных систем, соответственно. Состояние вегетативной нервной системы у участников исследования практически не изменилось: несмотря на некоторое снижение ПАРС, увеличился уровень стресса, но разница была статистически не значимой [9].

Индекс «Миокард», получаемый в результате дисперсионного картирования и анализа микроальтернатив, позволяет заподозрить гипоксию или ишемию миокарда на ранних стадиях, нормальные значения индекса «Миокард» составляют менее 15%. Чем больше

значение индекса – тем больше отклонение от нормы. В проведенном исследовании имело место снижение индекса «Миокард», но статистически полученную в динамике разницу подтвердить не удалось.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, проводилась биоимпедансометрия, в результате была выявлена положительная тенденция (значения $p > 0,05$; но очень близки к критическому уровню значимости) в изменении состава тела: в среднем объем жидкости увеличился на 0,6%; висцеральный жир уменьшился на 1 условную единицу, существенно снизился метаболический возраст.

Сатурация кислорода, определяемая методом пульсоксиметрии, возросла в среднем на 1%, но разница также не была статистически значимой.

В динамике была выявлена тенденция к снижению холестерина (в среднем на 0,3 ммоль/л), уровень глюкозы также незначительно уменьшился. Функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) оценивалось методом тестирования зрительно-моторной реакции с учетом скорости реакции, способности удерживать концентрацию внимания и переключаться. Несмотря на прирост функциональных резервов ЦНС на 9%, статистически подтвержденная значимость отсутствовала. Анализ психоэмоционального состояния существенных изменений этого компонента здоровья не выявил.

На основе теста вариабельности сердечного ритма и теста Гаркави (опросник, высоко коррелирующий с состоянием иммунной и гормональной систем) были рассчитаны интегральные показатели «уровень резистентности» и «адаптационные резервы». Несмотря на положительную динамику средних показателей: повышение на 5% и 6,6%, соответственно, выявленная разница не была статистически значимой.

По окончании исследования всем участникам был задан вопрос: «Хотели бы Вы продолжить прием биодегидрохверцетина в дальнейшем?» 17 (89,5%) респондентов ответили утвердительно, 2 оставшихся человека объяснили свой отказ – недостаточным семейным бюджетом.

Учитывая полученные результаты, можно сделать следующие выводы:

1. Коррекция образа жизни и прием БиоДегидрохверцетина позволяют в ограниченные сроки снизить влияние кардиоваскулярных факторов риска (артериальная гипертония и избыточная масса тела) и увеличить резервы здоровья у физических лиц пожилого возраста.

2. Положительную динамику по ряду показателей (прирост физических и психических резервов, положительные тенденции по составу тела) и по субъективным

ощущениям пациентов нельзя объяснить только эффектом от мероприятий по коррекции образа жизни. Но для уточнения вклада дегидрохверцетина в коррекцию определенных факторов риска и функциональных нарушений необходимо продолжить изучение данного препарата в рамках рандомизированного слепого двойного плацебо контролируемого исследования.

3. В ходе исследования не было отказа от приема БиоДегидрохверцетина из-за нежелательных побочных эффектов, объективно не было зарегистрировано отрицательной динамики ни по одному из исследуемых признаков, субъективно большинство пациентов указало на улучшение самочувствия и желание продолжить прием препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов Н.П., Золотухина В.С., Рудницкий А.П. Влияние антиоксидантов на изменение показателя перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при физической нагрузке // *Фундаментальная медицина*. – 2007. – Т. 68. №7. – С.44-46.
2. Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П., Яковлев В.Н., Япринцева О.А. Системный анализ вариабельности сердечного ритма у студентов в условиях информационного стресса и корригирующие возможности спелеоклиматотерапии // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – №2. – С.129-132.
3. Кулиненко О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат. – М.: Советский спорт, 2007. – 240 с.
4. Куцемелов И.Б., Кушнарёва В.В., Ефремов В.В., Ерофеева А.В. Применение современных антиоксидантов (Мексиприм) в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // *Русский медицинский журнал*. – 2012. – №10. – С.509-513.
5. Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Антиоксиданты: химия и применение // *Вестник Уральского отделения РАМН*. – 2011. – №3. – С.43-57.
6. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Пивень Д.В. Эффективность применения дигидрохверцетина у лиц, занимающихся в группах здоровья // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – №6. – С.127-130.
7. Максикова Т.М., Губин Д.Г. Организация и технология обследования населения в центрах здоровья: Методическое

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 22.01.2016 г.

REFERENCES

1. Baranov N.P., Zolotukhina V.S., Rudnicki A.P. Influence of antioxidants to change parameters of lipid peroxidation and antioxidant system during exercise // *Fundamental'naja medicina*. – 2007. – Vol. 68. №7. – P.44-46. (in Russian)
2. Dorochov E.V., Gorbatenko N.P., Yakovlev V.N., Yaprinceva O.A. System analysis of heart rate variability of students in the stress of information and opportunities saving climatic therapy // *Vestnik Novyh Medicinskih Tehnologij*. – 2012. – №2. – P.129-132. (in Russian)
3. Kulinenko O.S. Pharmacological help the athlete: the correction factors limiting athletic performance. – Moscow: Soviet Sport, 2007. – 240 p. (in Russian)
4. Kutsemelov I.B., Kushnarev V.V., Efremov V.V., Erofeev A.V. The use of modern anti-oxidants (Mexiprim) in treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency // *Russkij Medicinskij Zhurnal*. – 2012. – №10. – P.509-513. (in Russian)
5. Kuchin A.V., Chukicheva I.Y. Antioxidants: Chemistry and Application // *Vestnik Ural'skogo otdelenija RAMN*. – 2011. – №3. – P.43-57. (in Russian)
6. Maxikova T.M., Kalyagin A.N., Piven D.V. Efficiency of application of dihydroquercetin by persons engaged in the groups of health // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. – 2011. – №6. – P.127-130. (in Russian)
7. Maxikova T.M., Gubin D.G. Organization and technology of population surveys in the health centers: Toolkit. – Irkutsk, 2010. – 151 p. (in Russian)

- пособие. – Иркутск, 2010. – 151 с.
8. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 553 с.
9. Синютин С.А., Захаревич В.Г. Анализ стресса по данным вариационной пульсометрии с помощью WAVELET преобразования // *Известия ЮФУ. Технические науки*. – 2012. – №9. – С.61-67.
10. Трубников Г.А., Журавлев Ю.И. Антиоксиданты в комплексной терапии больных хроническим бронхитом // *Рос. медицинский журнал*. – 1998. – №2. – С.38-41.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В. Комплексные антиоксиданты в профилактике и лечении заболеваний сердечно сосудистой системы // *Российские медицинские вести*. – 2005. – №4. – С.45-49.
12. Шегольков А.М., Шакула А.В., Клишко В.В., Дергачева Л.И. Применение антиоксидантов в комплексной медицинской реабилитации больных инфарктом миокарда // *Лечащий врач*. – 2012. – №2. – С.108-111.
13. Шегольков А.М., Шакула А.В., Сычев В.В., Дергачева Л.И. Повышение эффективности медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца при применении дигидрохверцетина // *Вестник восстановительной медицины*. – 2009. – №6. – С.71-74.
14. Li Y. Association between resting heart rate and cardiovascular mortality: evidence from a meta-analysis of prospective studies // *Int. J Clin. Exp. Med*. – 2015. – Vol. 8. №9. – P.15329-15339.

Информация об авторах:

Максикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней,

д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 626 e-mail: akalagin@mail.ru; Усольцева Ольга Николаевна – к.м.н.;
Бабанская Евгения Борисовна – ассистент кафедры семейной медицины, к.м.н.

Information About the Authors:

Maxikova Tatyana M. – Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1; Kalyagin Alexey N. – Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics, MD, PhD, DSc (Medicine), 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@mail.ru; Usoltseva Olga N. – MD, PhD; Babanskaya Evgenia – Assistant of the Department of Family Medicine, MD, PhD.

© СКАЛЬСКИЙ С.В., СОКОЛОВА Т.Ф. – 2016
УДК: 616-003.923-091.811-085.22

**ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ И ЭКСПРЕССИИ
НУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА NF-KB ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ
БЛОКАТОРА МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ВЕРАПАМИЛА**

Сергей Викторович Скальский, Татьяна Федоровна Соколова

(Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, зав. – к.м.н., доц. С.В. Скальский)

Резюме. Целью исследования явилась оценка эффективности блокатора медленных кальциевых каналов верапамила для лечения келоидных рубцов с изучением его влияния на экспрессию транскрипционного фактора NF-kB фибробластов. Обследовано 134 больных, перенесших ожоговую травму: 53 пациента, в лечении которых местно применялся верапамил в составе оригинального крема и 81 пострадавший со стандартной терапией. Экспрессию ядерного фактора транскрипции NF-kB исследовали в перевиваемой культуре дермальных фибробластов человека. Местное использование верапамила позволило получить стойкий клинический результат с улучшением характера формируемых рубцов, их консистенции и цвета, уменьшением числа случаев развития контрактур. Выявлен выраженный дозозависимый фармакологический эффект БМКК верапамила по ингибированию чрезмерной активности NF-kB, объясняющий механизм плеiotропного эффекта верапамила, направленного на подавление избыточного образования соединительной ткани при формировании патологических рубцов.

Ключевые слова: келоидные рубцы, верапамил, ядерный фактор транскрипции NF-kB.

**INTENSITY VARIATION OF KELOIDS DEVELOPMENT AND NUCLEAR FACTOR NF-KB EXPRESSION FOR
DERMAL FIBROBLASTS AFTER USING VERAPAMIL CALCIUM CHANNEL BLOCKING AGENT**

S.V. Skalsky, T.F. Sokolova

(Omsk State Medical University, Russia)

Summary. The objective of the study was to assess the efficacy of verapamil calcium channel blocker for treatment of keloid scars and to study its effect on the transcription factor NF-kB expression. 134 patients with a burn injury were included into the study. 53 patients were treated by the cream with verapamil topically, and 81 patients were applied the conventional therapy. Expression of nuclear transcription factor NF-kB was investigated in a continuous culture of human dermal fibroblasts. Topical application of verapamil demonstrated the stable clinical outcomes with improved nature of scars, their consistency and color, and reduction the number of contractures. There has been established the evident dose-dependent pharmacological effect of verapamil CCBA in inhibition of NF-kB excessive activity, explaining the mechanism of verapamil pleiotropic effect, targeted on suppressing of connective tissues excessive development in keloid scars formation.

Key words: keloid scars, verapamil, a nuclear transcription factor NF-kB.

Развитие, прогноз, способы лечения и профилактики келоидных рубцов продолжают оставаться одной из сложнейших и нерешенных медико-социальных проблем [1,4,5,8]. Патогенез келоидных рубцов не установлен [7]. Известно, что репарация поврежденных тканей является универсальным ответом на воспаление вследствие травмы. Она состоит из серии последовательных событий, известных под общим названием фиброгенез [9]. Основной фиброгенеза являются фибробласты [16]. Важно отметить, что фиброгенез продолжается до тех пор, пока эти клетки сохраняются в ране; их удаление путем апоптоза является частью перехода между грануляционной тканью и заживлением или образованием рубцов [6]. Одним из главных факторов, регулирующих процессы апоптоза, является ядерный транскрипционный фактор NF-kB. Он присутствует во всех клетках взрослого организма, занимая центральные позиции в регуляции огромного количества генов [11].

NF-kB представляет собой комплекс белков семейства Rel, которые в большинстве покоящихся клеток неактивны и находятся в цитоплазме в комплексе со специфическими ингибирующими белками IκB. При стимуляции NF-kB переходит в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляет активность, связываясь с промоторными участками генов, ответственных за ин-

дуктивный гомеостаз [3]. Активация NF-kB приводит к блокированию процессов апоптоза, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления. Конечным результатом этого является нарушение заживления ран и формирование в коже гипертрофических и келоидных рубцов [12].

Стоит отметить, что традиционно используемые методы профилактики и лечения патологических рубцов (хирургическое иссечение, гормонотерапия, рентгенотерапия, ферментотерапия, криодеструкции, СВЧ-криодеструкции) недостаточно эффективны, а поиски новых методов, особенно фармакологической коррекции, которые приостановили бы прогрессирование келоида и его рецидива, не прекращаются [2,4,5,8]. Одним из перспективных направлений решения этой проблемы является использование фармакологических средств, обладающих воздействием на ключевые патогенетические звенья спаечного процесса на молекулярном уровне. Возможным инструментом воздействия на функцию фибробластов для предупреждения появления патологических рубцов могут быть антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов – БМКК), влияние которых на активность ядерного фактора транскрипции NF-kB показано в ряде работ [13,14,15]. На наш взгляд, представляет интерес оценить

возможность использования БМКК для фармакотерапии келоидных рубцов.

Цель исследования. Клинико-экспериментальная оценка эффективности БМКК верапамила для лечения келоидных рубцов с изучением его влияния на экспрессию транскрипционного фактора NF- κ B в культуре активированных фибробластов.

Материалы и методы

В исследование вошли 134 больных, перенесших ожоговую травму преимущественно лица, шеи, передней части туловища и верхних конечностей 3-й степени с полной эпителизацией ожоговых ран к окончанию наблюдения, проходивших лечение в Омском ожоговом центре ГКБСМП №1 (средний возраст – 37,6±2,2 года). Средние сроки развития рубцовой ткани, на момент начала лечения, составляли от 2 до 4 недель после эпителизации ожоговых ран. Основную группу составили 53 больных, в лечении которых, использовано местное применение верапамила в составе оригинального крема (патент 2290919 РФ) аптечного изготовления в качестве модельной лекарственной формы при следующем соотношении компонентов (массовая доля, %): раствора верапамила гидрохлорида 0,25% - 25-35, димексид – 4-6, вазелина – 11-19, ланолина – 40-60.

В группу сравнения вошли 81 пострадавших, получавших стандартную терапию по поводу послеожоговых рубцов с использованием мази гидрокортизоновой 1% и/или крема Контрактубекс. В качестве физиотерапевтического метода потенцирования эффекта лекарств, при их накожном применении был избран УЗ-фонофорез улучшающий проницаемость кожи для лекарственных веществ. Для лечения использовался отечественный аппарат УЗТ-1.ОЗУ, частота волны 880 кГц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см², направлена непосредственно на очаг поражения по лабильной методике. Время воздействия на 1 зону составляло 5-7 мин., при воздействии на несколько зон общее время не превышало 15 мин. Количества используемых на поверхности формирующегося рубца местных лекарственных форм составляли около 1 г/см²×сут. для каждой. Курс лечения включал 15-20 процедур. Дополнительно проводилось ежедневное 1-2-кратное втирание используемых мазей и кремов в зону формирующегося рубца в течение всего периода пребывания больного в стационаре (18-21 сутки) с продолжением лечения амбулаторно длительно.

Контроль эффективности лечения проводили через 2 недели от начала процедур, через 1 и 4-6 месяцев, через 1 год и более по динамике регистрируемых показателей. Анализировали: размеры, тип, цвет, чувствительность рубца, объем движений в суставах. Хорошим результат лечения признавался при сумме баллов от 0 до 1, удовлетворительным – от 2 до 4, неудовлетворительным выше 5 баллов.

На каждого больного велась фотодокументация до лечения и в контрольные сроки обследования. Снимки выполнялись в автоматическом режиме, с расстояния до объекта 30-70 см.

Экспрессию ядерного фактора транскрипции NF- κ B исследовали в перевиваемой культуре дермальных фибробластов человека (Human Dermal Fibroblasts (Adult) производства Axol Bioscience. Для проведения экспериментальных исследований несколько пулов клеточных культур высевали в чашки Петри. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 («Sigma») с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2% глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 ЕД/мл стрептомицина. Концентрация клеток составляла 2x10⁶/мл. Для стимуляции активности NF- κ B культуру подвергали действию TNF- α (30 нг/мл, производства «Sigma», Великобритания). 1-й пул клеток культивировали без добавления лекарственных средств (группа 1), во 2-й добавляли раствор верапамила (2-я группа). Использовали раствор верапамила 0,25% производства

ОАО «Биосинтез», г. Пенза, Россия. Контролем служили клеточные культуры неактивированных дермальных фибробластов. Верапамил использовали в дозах 0,00005 мл⁻¹ и 0,0001 мл⁻¹. Культивирование проходило в течение 24 часов по стандартной технологии при 37°C, 5% CO₂. Приготовление ядерных экстрактов для определения содержания NF- κ B проводилось в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя BCM Diagnostics (США). Определение содержания NF κ B выполнялось методом иммуноферментного анализа с помощью фотометра «Multiscan» (Финляндия), наборы реагентов BCM Diagnostics (США).

Ход исследования одобрен Локальным этическим комитетом ОГМУ, исследование выполнялось с соблюдением российских и международных этических норм.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов «Statistica 6,0 for Windows», Анализ характера распределения данных осуществляли по критерию Шапиро-Уилка. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M±m, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. Для сравнения двух групп данных использовался t-тест (Стьюдента). Статистическая значимость методов устанавливалась при уровне p<0,05.

Результаты и обсуждение

Все больные, включенные в исследование, демонстрировали признаки формирования гипертрофических и/или келоидных рубцов. Площадь рубцовой ткани варьировала от 10 до 2000 см². У 84-88% пролеченных имелись рубцы гипертрофического характера яркочерной окраски. Толщина складки кожи в зоне поражения превышала 3 см, выступание над уровнем здоровой кожи составляло до 5 мм. При локализации рубцов в области суставов отмечалось ограничение подвижности. Поражение кожи лица, шеи, груди приводило к грубым косметическим и функциональным дефектам. В группе больных, получавших комплексное лечение с использованием фонофореза верапамила, контрактуры и деформации имелись у 28 (52,8%) больных. Всего было зарегистрировано 33 контрактуры и 12 деформаций. В группе сравнения контрактуры и деформации имели место у 43 (53,1%) больных. Всего контрактур было 56, деформаций – 18.

Лечение больных в обеих группах не сопровождалось уменьшением площади патологических рубцов. Однако характерными оказались изменения цвета, консистенции рубцов, субъективных ощущений. В основной группе больных эти изменения были более заметны. Так у 85% больных изменилась окраска рубцов, их консистенция, исчезла болезненность при пальпации. Рубцы больных группы сравнения стали светлее лишь у 40% больных. Их консистенция, возвышение над здоровой кожей, болезненность при пальпации имели тенденцию к нормализации не более чем у 10-15% больных. Динамика кожных контрактур и деформаций могла быть объективным критерием эффективности проводимого лечения. В основной группе пострадавших угол разгибания и отведения увеличивался в среднем на 25°, у 4 больных отмечено полное смыкание век и увеличение размеров ротовой щели. Во второй группе (группе сравнения) подвижность в суставах увеличилась на 5-10°, исправления деформаций не отмечено.

Через 1 месяц после окончания лечения в основной группе отмечено уменьшение площади гипертрофических и келоидных рубцов в среднем на 10%. В группе сравнения этот показатель остался неизменным. У 90% больных первой группы цвет рубцов стал светлорозовым. В группе сравнения такое изменение отмечено в 60-65% случаев. Полная подвижность суставов к этому сроку восстановлена у 14 больных основной группы, имевших на момент начала лечения контрактуры 1-2 степени. У остальных больных этой группы степень контрактур уменьшилась с 3-4 до второй. Деформации

век устранены у всех больных, но сохранялись деформации средней тяжести на шее и груди в виде рубцовых тяжей. В группе сравнения контрактуры сохранялись у всех больных, удалось лишь уменьшить их степень у 22 больных на один порядок.

Пример: Больной Ч-н, 35 лет пострадал при взрыве газгольдера, получил ожоги пламенем 60% поверхности тела. Около 2 месяцев находился на лечении в ожоговом центре. Выполнено две трансплантации аутокожи, раны полностью эпителизовались, выписан на амбулаторное лечение. Через 4 недели после эпителизации ран взят на месячный курс реабилитации, состоявший из 15 процедур ультрафонофореза с верапамиловой мазью (рис. 1). На момент начала лечения уже сформирова-



Рис. 1. Вид больного до лечения.

ровалась приводящая контрактура правого плечевого сустава 2 степени (угол отведения составлял 90°) и сгибательная контрактура правого локтевого сустава 3 степени (угол разгибания составлял 100°). Уже после 5 процедур отмечает значительное улучшение: исчезли зуд и боль в рубцах, увеличился объем движений в пораженных суставах. По окончании полного курса лечения угол отведения в плечевом суставе составил 110° , а разгибания в локтевом – 160° (рис. 2). Еще через 2 месяца объем движений восстановился полностью. Через 6 месяцев после реабилитации рубцовая поверхность гладкая, подвижная, близка по цвету к здоровой коже.



Рис. 2. Вид больного через две недели после лечения.

Через 4-6 месяцев у больных, получавших лечение верапамилом, площадь гипертрофических и келоидных рубцов уменьшилась на 85-90%, патологические рубцы сохранились лишь в областях, анатомически склонных к рубцеванию (наружная поверхность плеча, тыльная поверхность кисти, подколенная ямка, тыльная поверхность стоп). Во второй группе площадь гипертрофических и келоидных рубцов уменьшилась лишь на 50-55%

от исходной. В первой группе более чем у 90% больных рубцы стали тонкими, светлыми, не возвышались над уровнем кожи, толщина складки не превышала 0,5 см, рубцы были безболезненными, у 10-15% больных сохранялось ощущение зуда в зоне поражения. У больных группы сравнения в 60% случаев сохранялись признаки гипертрофических и келоидных рубцов (цвет рубцов розовый, местами красный, толщина складки 1 см и более, рубцы плохо смещались относительно подлежащих тканей), сохранялась их болезненность. Контрактуры суставов в первой группе устранены в 28 наблюдениях из 33. Во второй группе больных консервативно удалось устранить 37 контрактур, остальные же устранены оперативно.

При обследовании пациентов через 1 год и более наличие признаков гипертрофических и келоидных рубцов выявлено лишь у 6 (6,5%) больных в первой группе, и у 48 (31,4%) – во второй. Следует отметить, что эти признаки сохранялись в областях, наиболее подверженных рубцеванию. Данные рубцы оставались в виде небольших тяжей и полей, не вызывавших болезненных ощущений, ограничения движений в суставах и беспокоили больных лишь как незначительные косметические дефекты.

Для раскрытия механизмов действия верапамила на процессы избыточного рубцеобразования была проведена оценка транскрипции ядерного фактора NF- κ B (p50/p65) фибробластов. Стимуляция активности NF- κ B путем введения TNF- α в культуру дермальных фибробластов человека (1-я группа) показала, что его уровень ($721,3 \pm 22,6$ пг/мл) повышался в 4,8 раза по сравнению с контрольными культурами дермальных фибробластов, в образцах лизата клеток которых содержание NF- κ B не превышало минимальной определяемой концентрации (150 пг/мл). Введение верапамила в культуральную среду одновременно с TNF- α (2-я группа), предотвращало активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B останавливая его наработку в течение 24 ч инкубации с $0,00005$ мл⁻¹ препарата на уровне $87,5\%$ ($631,7 \pm 16,5$ пг/мл, $p < 0,05$), с $0,0001$ мл⁻¹ на уровне $57,0\%$ ($411,4 \pm 19,7$ пг/мл, $p < 0,001$) от показателей в культуре активированных фибробластов без добавления лекарственных средств. Наличие у верапамила ингибирующего влияния на NF- κ B дермальных фибробластов объясняет его антипролиферативное действие в отношении фибробластов в составе соединительнотканых образований различной локализации [14,15].

Таким образом, местное использование верапамила в составе оригинального крема в лечении гипертрофических и келоидных рубцов позволяет получить стойкий клинический результат. Накожное применение верапамила улучшает характер формируемых рубцов и препятствует дальнейшему разрастанию рубцовой ткани, приводит к улучшению консистенции и изменению цвета рубца, его значительному лизису, размягчению и уплощению, а также уменьшает числа случаев развития контрактур. За счет накожного нанесения способ является безболезненным и безопасным и не оказывает влияния на окружающие ткани, что подтверждается устойчивым клиническим результатом, наблюдаемым у больных через 1 год после лечения.

Изучение экспрессии транскрипционного фактора NF- κ B в культуре дермальных фибробластов человека свидетельствует об его значимости в патогенез воспалительного процесса, приводящего к избыточному росту соединительной ткани. Результаты действия БМКК верапамила на ядерный фактор транскрипции NF- κ B (p50/p65) позволили выявить, что данное лекарственное средство в дозах $0,00005$ мл⁻¹ и $0,0001$ мл⁻¹ обладает выраженным фармакологическим эффектом ингибирования активности транскрипционного ядерного NF- κ B и этот эффект дозозависим. Выявленные закономерности служат одним из фармакодинамических объяснений механизма плейотропного эффекта верапамила, направленного на подавление избыточного образова-

ния соединительной ткани при формировании патологических рубцов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную от-

ветственность за предоставление 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 проверена руководителем. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.05.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланкина И.А. Оптимизация процесса заживления ран кожи в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 73. №6. – С.45-48.
2. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №3-2. – С.301-308.
3. Головач И.Ю. Ядерный фактор κB (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – №3. – С.46-51.
4. Карапетыан Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В. и др. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – С.70-73.
5. Коррекция рубцов / Под ред. К.А. Арндта. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 116 с.
6. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics in chest medicine. – 2014. – Vol. 35. №1. – P.71-86.
7. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. Current Progress in Keloid Research and Treatment // J Am Coll Surg. – 2008. – Vol. 206. – P.731-741.
8. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management // Semin Plast Surg. – 2009. – Vol. 23. – P.178-184.
9. Duffield J.S., et al. Host responses in tissue repair and fibrosis

// Annual review of pathology. – 2013. – Vol. 8. – P.241.

10. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // World J Diabetes. – 2014. – Vol. 5. №3. – P.393-398.

11. Karin M., Lin A. NF-κB at the cross roads of life and death // Nat. Immunol. – 2002. – №3. – P.221-227.

12. Lee Y.S., Hsu T., Chiu W.C., et al. Keloid-derived, plasma/fibrin-based skin equivalents generate de novo dermal and epidermal pathology of keloid fibrosis in a mouse model // Wound Repair and Regeneration. – 2016. – Vol. 24. №2. – P.302-316. – doi: 10.1111/wrr.12397.

13. Liang S.J., et al. Inhibition of Orai1 Store-Operated Calcium Channel Prevents Foam Cell Formation and Atherosclerosis // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2016. – Vol. 36. №4. – P.618-628.

14. Schisandrin A. Enhances the cytotoxicity of doxorubicin by the inhibition of nuclear factor-κB signaling in a doxorubicin-resistant human osteosarcoma cell line // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. №18. – P.13972-13984.

15. Suzuki Y., Inoue T., Ra C. Calcium signaling in mast cells: Focusing on L-type calcium channels // Calcium Signaling. – Springer Netherlands, 2012. – P.955-977.

16. Weber K.T. Sun Y., Bhattacharya S.K., et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart // Nature Reviews Cardiology. – 2013. – Vol. 10. №1. – P.15-26. – doi: 10.1038/nrcardio.2012.158

REFERENCES

1. Bulankina I.A. Optimization of process of healing wounds of skin in experiment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2007. – Vol. 73. №6. – P.45-48. (in Russian)
2. Voronkov A.V., Stepanova E.F., Zhidkova Y.Y., Gamzeleva O.Y. Modern approaches of pharmacological correction of pathological scars // Fundamental'nye issledovaniya. – 2014. – №3-2. – P.301-308. (in Russian)
3. Golovach I.Y. The nuclear factor κB (NF-κB) as an important pathogenetic factor and a new target in the treatment of rheumatic diseases // Racional'naja farmakoterapija. – 2012. – №3. – P.46-51. (in Russian)
4. Karapetyan G.E., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., et al. Treatment hypertrophic and keloidnykh of hems // Fundamental'nye issledovaniya. – 2013. – №3. – P.70-73. (in Russian)
5. Correction of scars / Ed. K.A. Arndt. – Moscow: Rid Jelsiver, 2009. – 116 p. (in Russian)
6. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics in chest medicine. – 2014. – Vol. 35. №1. – P.71-86.
7. Butler P.D., Longaker M.T., Yang G.P. Current Progress in Keloid Research and Treatment // J Am Coll Surg. – 2008. – Vol. 206. – P.731-741.
8. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management // Semin Plast Surg. – 2009. – Vol. 23. – P.178-184.

9. Duffield J.S., et al. Host responses in tissue repair and fibrosis // Annual review of pathology. – 2013. – Vol. 8. – P.241.

10. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // World J Diabetes. – 2014. – Vol. 5. №3. – P.393-398.

11. Karin M., Lin A. NF-κB at the cross roads of life and death // Nat. Immunol. – 2002. – №3. – P.221-227.

12. Lee Y.S., Hsu T., Chiu W.C., et al. Keloid-derived, plasma/fibrin-based skin equivalents generate de novo dermal and epidermal pathology of keloid fibrosis in a mouse model // Wound Repair and Regeneration. – 2016. – Vol. 24. №2. – P.302-316. – doi: 10.1111/wrr.12397.

13. Liang S.J., et al. Inhibition of Orai1 Store-Operated Calcium Channel Prevents Foam Cell Formation and Atherosclerosis // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2016. – Vol. 36. №4. – P.618-628.

14. Schisandrin A. Enhances the cytotoxicity of doxorubicin by the inhibition of nuclear factor-κB signaling in a doxorubicin-resistant human osteosarcoma cell line // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. №18. – P.13972-13984.

15. Suzuki Y., Inoue T., Ra C. Calcium signaling in mast cells: Focusing on L-type calcium channels // Calcium Signaling. – Springer Netherlands, 2012. – P.955-977.

16. Weber K.T. Sun Y., Bhattacharya S.K., et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart // Nature Reviews Cardiology. – 2013. – Vol. 10. №1. – P.15-26. – doi: 10.1038/nrcardio.2012.158

Информация об авторах:

Скальский Сергей Викторович – заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, к.м.н., 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: sergscalskiy@mail.ru; Соколова Татьяна Федоровна – ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, д.м.н., 644099 г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: pharm@omsk-osma.ru, тел. (3812) 247927.

Information About the Authors:

Skalsky S. V. – MD, PhD (Medicine), head of the Department of pharmacology, e-mail: sergscalskiy@mail.ru; Sokolova T.F. – MD, PhD, DSc (Medicine), assistant of the Department of pharmacology, e-mail: pharm@omsk-osma.ru.

ЭНДОГЕНОМОРФНАЯ ДЕПРЕССИЯ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ТЕЛЕСНЫМИ СЕНСАЦИЯМИ*Людмила Александровна Иванова, Анна Викторовна Ковалева*(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра психиатрии и наркологии, зав. – д.м.н., проф. А.С. Бобров)

Резюме. Изучена группа больных (n=65) с эндогенной депрессией (депрессия, спровоцированная личностно значимым психотравмирующим фактором). Патологические телесные ощущения (ПТС) выявлены у 55 (84,6%) из них. В наследственной отягощенности существенно больше представлена алкоголизация, зависимость от иных психоактивных веществ, а также патохарактерологические расстройства и суицидальное поведение. В группе больных с наличием ПТС значимо чаще диагностирован тяжелый депрессивный эпизод, как правило, тревожный и тосливо-тревожный тип депрессии. Патологические телесные ощущения преимущественно имели церебральную и торакальную локализацию, были представлены сенестоалгиями, намного реже сенестопатиями (термическим вариантом). У больных с наличием сенестоалгий статистически значимо чаще диагностирован тревожный и тосливо-тревожный тип депрессии. При этом монолокальные ПТС были характерны для тревожной депрессии, полилокальные ПТС – для тосливо-тревожной депрессии.

Ключевые слова: эндогенная депрессия, патологические телесные ощущения

ENDOGENEITY DEPRESSION WITH PATHOLOGICAL BODILY SENSATIONS*L.A. Ivanova, A.V. Kovaleva*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Studied a group of patients with endogeneity depression (depression caused by traumatic factor) (n=65). Pathological bodily sensations (PBS) were diagnosed in 55 (84,6%). Analysis of heritable predisposition revealed significantly greater representation of alcohol abuse, dependence on other psychoactive substances, as well as personality disorders and suicidal behavior. In the group of patients with PBS severe depressive episodes, as a rule, anxious and depressed-anxious type of depression were diagnosed significantly more often. Pathological bodily sensations mostly had a cerebral and thoracic localization, were represented by senestalgias, much less senestopathy (thermal variant). In patients with the presence of senestalgias anxious and depressed-anxious type of depression was diagnosed statistically more often. The monolocal PTS were typical for anxious depression, polylocal PBS – for depressed-anxious type of depression.

Key words: endogeneity depression, pathological bodily sensations

При эндогенных депрессиях [8] роль преципирующих факторов принадлежит стрессогенным воздействиям (психическая травма, нозо-, соматогении, патология внутренних органов), клинические проявления совпадают с картиной циркулярной меланхолии. Однако при эндогенной депрессии в отличие от циркулярной (меланхолической) депрессии набор витальных признаков ограничивается лишь одним или двумя из них (чаще тоской). Эндогенная депрессия – это чаще всего тоскливая депрессия с передачей эмоционально-вегетативно-сенсорного компонента в виде метафор и аналогий [4].

В зарубежной психиатрии термин нарушения телесной чувствительности описывается как патология телесного восприятия (body image). Наиболее часто идиопатические соматические симптомы наблюдаются при скрытой (циклотимической) депрессии [12]. По данным отечественных исследований патологические телесные ощущения (ПТС) на начальных этапах характеризуются диффузностью, выступают в неразделимом соотношении с аффективной патологией. В дальнейшем происходит их дифференциация в отдельные образы (движение, форма и т.д.), которые получают речевое выражение [6].

Функциональные соматические расстройства в общесоматической практике наблюдаются от 20 до 84% [5,11,12]. В МКБ-10 указание на наличие необычных феноменов телесного восприятия встречается в диагностических рубриках «Соматоформная вегетативная дисфункция» (F45.3), «Шизотипическое расстройство» (F21).

Выделены варианты депрессии с наличием ПТС: депрессия с генерализованным алгическим синдромом, депрессия с монолокальными сенестоалгиями, сенестопатиями либо сенестоалгически-сенестопатическим синдромом, депрессия с би- и полилокальными сенестоалгиями и сенестоалгически-сенестопатическим синдромом [1].

В одном из современных направлений в исследовании психических расстройств, реализующихся в соматической сфере, делается акцент на соматоперцептивной конституции в виде соматосенсорной фиксации на ощущениях телесной сферы, именуемых невропатией, соматотонией, акцентуацией с явлениями проприоцептивного диатеза, сегментарной деперсонализации [5,7,9]. Соматоперцептивная конституция является составляющей различных типов расстройств личности типа аффективного, шизоидного, ананкастного, истерического [10]. Сочетанные психопатологически-соматические расстройства реализуются в континууме тревожно-фобических расстройств с вегетативными симптомами при наличии минимальной (субклинической) морфологической патологии («органный невроз»).

Цель работы: изучение типологии, локализации, степени генерализации патологических телесных ощущений в зависимости от типа, тяжести депрессивного расстройства (депрессивного эпизода, ДЭ, по МКБ-10), спровоцированного стрессовым фактором.

Материалы и методы

Изучена группа больных (n=55) с непсихотической депрессией, началу которой предшествовал личностно значимый стрессовый фактор (эндогенная депрессия). Критериями включения в исследование явилось наличие патологических телесных ощущений (ПТС). Больные находились на стационарном или амбулаторном лечении в отделениях пограничных состояний, дневном стационаре Иркутской областной клинической психиатрической больницы №1, Областном психоневрологическом диспансере. Средний возраст больных на момент обследования составил 48,6±10,6 лет, из них женщин – 49 (89,1%), мужчин – 6 (10,9%). Из исследования исключались больные, подпадающие под рубрику F20.8 (Тезаурус, 2003) с ипохондрической шизофренией (навязчивый или невротический, сверх-

ценный варианты), сенестопатической шизофренией, а также шизотипическим расстройством (F21 по МКБ-10) с необычными феноменами восприятия, включая соматосенсорные (телесные) сенсорации.

Исследование выполнено с соблюдением всех стандартных предписаний в отношении информированности пациента, согласованной с Комиссией по этике (протокол №6 от 24.11.2011 г.). Все больные выражали добровольное информированное согласие на представление своих данных для научного исследования.

Методы исследования – клинико-анамнестический, клинико-психопатологический. Для выявления статистически значимых различий между исследуемыми группами использовались: критерий Стьюдента (количественные, бинарные нормально распределенные данные); критерий Манна-Уитни (количественные ненормально распределенные и порядковые данные); критерий Х² (бинарные ненормально распределенные, порядковые и номинальные данные); критерий Фишера (в случае, если $n < 4$).

Результаты и обсуждение

Тип депрессии определялся с учетом наличия / отсутствия тоскливого оттенка гипотимии и ассоциированного с депрессией генерализованного тревожного расстройства (ГТР) по DSM-IV [1]. Выделены следующие варианты депрессии: тревожный тип депрессии ($n=26$; 47,3%/55) – сниженное настроение без тоскливого оттенка и наличие перманентной тревоги в виде ГТР либо наличие ГТР при отсутствии жалоб на сниженное настроение; тосливо-тревожный тип депрессии ($n=21$; 38,2%/55) – сниженное настроение с тоскливым оттенком и наличие ГТР; тоскливый ($n=5$; 9,1%/55) – сниженное настроение с тоскливым оттенком при отсутствии ГТР или наличием субдиагностических его проявлений; «обезглавленный» ($n=3$; 5,5%/55) диагностирован при отсутствии жалоб на сниженное настроение, наличии двух остальных типичных симптомов депрессии, дополнительных симптомов депрессии из перечня «а-ж» (F32 МКБ-10), ассоциированных с субдиагностическими проявлениями ГТР. В группе больных с эндогенной депрессией и наличием ПТС выявлена статистически значимо большая частота тревожной депрессии по сравнению с тоскливой ($p=0,01$) и «обезглавленной» ($p=0,005$), тосливо-тревожной в сравнении с тоскливой ($p=0,0004$) и «обезглавленной» ($p=0,005$) и тоскливой в сравнении с «обезглавленной депрессией» ($p=0,0001$).

В соответствии с МКБ-10 по степени тяжести актуальной депрессии диагностированы: ДЭ умеренной степени тяжести ($n=15$; 27,3%/55), тяжелый ($n=26$; 47,3%/55), промежуточный между тяжелым и умеренным ($n=13$; 23,6%/55), легкий ($n=1$; 1,8%/55). Выявлена статически значимо большая частота тяжелого ДЭ по сравнению с умеренным ($p=0,005$), легким ($p=0,0001$) и промежуточным между тяжелым и умеренным ДЭ ($p=0,001$); статически значимо большая частота умеренного ДЭ по сравнению с легким ДЭ ($p=0,0000$).

Наследственная отягощенность психическими расстройствами и расстройствами поведения среди всей группы больных отмечена у 56,4% ($n=31$) больных. Среди больных с эндогенной депрессией и ПТС среди наследственной отягощенности значимо чаще отмечена алкоголизация и зависимость от иных психоактивных веществ (ПАВ) ($n=31$; 100%/31) по сравнению с патохарактерологическими нарушениями ($n=17$; 54,8%/31; $p=0,002$), аффективными расстройствами ($n=7$; 22,3%/31; $p=0,02$), шизофренией ($n=2$; 6,5%/31; $p=0,0001$); патохарактерологических расстройств ($n=17$; 54,8%/31) по сравнению с аффективными нарушениями ($n=7$; 22,3%/31; $p=0,02$); суицидального поведения ($n=14$; 45,2%/31) по сравнению с шизофренией ($n=2$; 6,5%/31; $p=0,001$).

В соответствии со степенью генерализации [3] больные разделены на группы с монолокальными патологи-

ческими телесными сенсорациями ($n=21$; 38,1%/55), биллокальными ($n=15$; 27,2%/55) и полилокальными ПТС ($n=19$; 34,5%/55). Отмечена значимо большая частота монолокальных ПТС по сравнению с биллокальными ($p=0,01$) и полилокальными ПТС ($p=0,05$); статически значимо большая частота полилокальных ПТС в сравнении с биллокальными ПТС ($p=0,002$).

Наиболее часто патологические ощущения вне зависимости от степени их генерализации имели церебральную – 94,5% ($n=52$), торакальную (в том числе в область сердца) локализацию – 89,1% ($n=49$), область верхних и нижних конечностей – 54,5% ($n=30$), спины, шеи – 45,5% ($n=25$), брюшной полости – 25,5% ($n=14$), лицевого скелета – 10,9% ($n=6$), кожи – 7,3% ($n=4$), ротоносоглотки и суставов – соответственно по 3,6% ($n=2$). Выявлена значимо большая частота церебральной локализации ПТС по сравнению с торакальной ($p=0,0001$), области ротоносоглотки ($p=0,0001$), суставов ($p=0,0001$) и кожи ($p=0,0001$).

Наиболее часто патологические телесные сенсорации были представлены сенестопатиями (92,7%, $n=51$) и сенестопатиями (45,5%, $n=25$), в единственных случаях – алгиями и парестезиями (соответственно по 5,5%, $n=3$). На материале настоящих наблюдений к алгиям отнесены ощущения, как правило, с локализацией в области головы либо брюшной полости. Сенестопатии были представлены патологическими сенсорациями, имеющими сходство с болевыми ощущениями соматической и неврологической природы, но при наличии особенно тягостного, физически непереносимого их оттенка. Сенестопатии церебральной локализации (височная, теменная области) имели постоянный или приступообразный характер; отличались давящими, ноющим, стягивающим оттенком болевых ощущений; усиливались в ответ на психоэмоциональную нагрузку или при смене метеоусловий. В части наблюдений больные были склонны к их образной характеристике («как будто каска надета»; «как будто спицами колет» или «как будто голова свинцом налита»). Сенестопатии в области лопаток, поясничного отдела позвоночника носили ноющий, тянущий оттенок, усиливались после длительной ходьбы. В грудном и шейном отделе позвоночника были ноющими, давящими, могли иррадиировать в область головы. В мышцах шеи, верхних и нижних конечностей отличались тянущими, стягивающими, ноющими ощущениями. В ряде случаев боль в спине воспринималась «как каменная плита на пояснице». Сенестопатии в брюшной полости были ноющими или схваткообразными, в ряде случаев достигали степени физического непереносимого оттенка (со слов одной из больных готова была «кричать от боли»), могли сопровождаться ощущением озноба.

Сенестопатии в клинике эндогенной депрессии у большей половины больных (56%, $n=14$) были представлены термическим их вариантом [13]. Это были ощущения «жжения», «горения» в голове; «как огнем горит» – в спине, шее, в коже рук, ног. К редким сенестопатиям движения отнесены ощущения «как что-то в голове сверлит», «спазмы в голове», «вытягивания, подергивания ног и рук». Психосенсорные сенестопатии [2] характеризовались ощущением «как будто голова пустая – нет в ней наполненности». В единичном наблюдении отмечен фантастический вариант сенестопатий – «шевеление в мозгах как кисель» или «как будто кости на лице расплываются».

Выявлена статически значимо большая представленность сенестопатий ($n=51$; 92,7%/55) по сравнению с сенестопатиями ($n=25$; 45,5%/55; $p=0,0001$), алгиями ($n=3$; 5,5%/55; $p=0,0001$), парестезиями ($n=3$; 5,5%/55; $p=0,0001$); статически значимо большая представленность сенестопатий ($n=25$; 45,5%/55) по сравнению с алгиями ($n=3$; 5,5%/55; $p=0,0001$) и парестезиями ($n=3$; 5,5%; $p=0,0001$). Наличие сенестопатий значимо чаще выявлялось у больных с тревожной ($n=26$; 66,7%/39) и тосливо-тревожной ($n=19$; 55,9%/34) депрессией в сравнении с тоскливым ($n=2$; 28,5%/7; соответствен-

но $p=0,0001$ и $p=0,0001$) и «обезглавленным» ($n=1$; 25%/4; соответственно $p=0,0001$ и $p=0,0001$) ее вариантами. Напротив, у больных с сенестопатиями статистически значимо чаще выявлялась тревожная депрессия ($n=12$; 35,3%/34) в сравнении с «обезглавленной» ($n=1$; 25%/4; $p=0,004$), в случае представленности парестезий – тревожная депрессия ($n=2$; 5,2%/39) в сравнении с тосливо-тревожной ($n=1$; 2,8%/34; $p=0,0001$).

Церебральная локализация ПТС значимо чаще выявлялась в клинике тревожной депрессии ($n=19$; 37,3%/51) в сравнении с тревожно-тоскливой ($n=19$; 32,2%/59; $p=0,01$), тоскливой ($n=1$; 12,5%/8; $p=0,01$) и «обезглавленной» ($n=1$; 16,7%/6; $p=0,003$) депрессией, а также тревожно-тоскливой ($n=19$; 32,2%/59) в сравнении с тоскливой ($n=1$; 12,5%/8; $p=0,01$) и «обезглавленной» депрессией ($n=1$; 16,7%/6; $p=0,003$). ПТС в торакальной области статистически чаще выявлялись в клинике тоскливой депрессии ($n=4$; 50,0%/8) в сравнении с тревожной ($n=17$; 33,3%/51; $p=0,01$) и тосливо-тревожной депрессией ($n=20$; 33,9%/59; $p=0,01$). ПТС в области брюшной полости и мышцах встречались статистически чаще в клинике тревожной депрессии ($n=5$; 9,8%/51) в сравнении с тосливо-тревожной ($n=1$; 1,6%/59; $p=0,0000$). Монолокальные ПТС значимо чаще выявлялись в случае тревожной депрессии ($n=11$; 42,3%/26) по сравнению с тоскливой ($n=1$; 20,0%/5; $p<0,01$) и «обезглавленной» ($n=1$; 33,3%/3; $p=0,0009$) депрессией, полилокальные ПТС – при тосливо-тревожной депрессии ($n=12$; 57,1%/21) в сравнении с «обезглавленной» ($n=1$; 33,3%/3; $p=0,03$).

При наличии сенестопатий значимо чаще диагностирован тяжелый ДЭ ($n=27$; 58,7%/46) в сравнении с умеренным ($n=10$; 45,5%/22; $p=0,001$) и промежуточным ($n=6$; 42,8%/14; $p=0,001$), у больных с сенестопатиями – чаще выявлялся тяжелый ДЭ ($n=16$; 34,8%/46) в сравнении с умеренным ($n=6$; 27,3%/22; $p=0,001$). Церебральная локализация ПТС значимо чаще встречалась при промежуточном ДЭ ($n=12$; 50,0%/24) в сравнении с умеренным ($n=11$; 30,6%/36; $p=0,001$), тяжелым ДЭ ($n=19$; 30,6%; $p=0,001$). ПТС в области мышц статистически значимо чаще выявлялись в клинике тяжелого ($n=8$; 12,9%/62) и умеренного ДЭ ($n=7$; 19,4%/36) по сравнению с промежуточным ДЭ ($n=2$; 8,3%/24) (соответственно $p=0,02$, $p=0,01$). Монолокальные ПТС статистически значимо чаще выявлялись при тяжелом ДЭ ($n=10$; 38,5%/26) по сравнению с умеренным ДЭ ($n=4$; 26,7%/15; $p=0,01$), билокальные – при легком ДЭ ($n=1$; 100,0%/1) по сравнению с умеренным ($n=3$; 20,0%/15; $p=0,01$), тяжелым ($n=7$; 26,9%/26; $p=0,01$), промежуточным ДЭ ($n=3$; 23,1%/13; $p=0,01$); тяжелом ДЭ ($n=7$; 26,9%/26) по сравнению с умеренным ДЭ ($n=3$; 20,0%/15; $p=0,003$).

Статистически значимо большая частота наследственной отягощенности отмечена у больных с сенестопатиями ($n=31$; 100%/31) и сенестопатиями ($n=15$; 48,4%/31) по сравнению с алгиями ($n=2$; 6,5%/31) (соответственно

$p=0,0001$, $p=0,002$) и парестезиями ($n=2$; 6,5%/31) (соответственно $p=0,0001$, $p=0,002$). Статистически значимо большая частота наследственной отягощенности оказалась у больных с эндогенной депрессией и полилокальными ПТС ($n=12$; 38,7%/31) по сравнению с больными с билокальными ($n=9$; 29,0%/31; $p=0,0001$) и монолокальными ПТС ($n=10$; 32,3%/31; $p=0,0001$); монолокальных ($n=10$; 32,3%/31) по сравнению с билокальными ПТС ($n=9$; 29,0%/31; $p=0,0001$). У больных с сенестопатиями наследственная отягощенность по алкоголизму и употреблению иных ПАВ ($n=20$; 64,5%/31) встречалась значимо чаще по сравнению с аффективными расстройствами ($n=4$; 12,9%/31; $p=0,05$); наследственная отягощенность патохарактерологическими расстройствами ($n=12$; 38,7%/31) статистически значимо чаще аффективных расстройств ($n=4$; 12,9%/31; $p=0,003$). Среди больных с сенестопатиями наследственная отягощенность по алкоголизму и употреблению ПАВ ($n=9$; 60,0%/15) была статистически значимо чаще аффективных расстройств ($n=2$; 13,3%/15; $p=0,009$), шизофрении ($n=1$; 6,7%/15; $p=0,001$). Больных с термическими сенестопатиями статистически значимо чаще отличала наследственная отягощенность по алкоголизму и употреблению ПАВ ($n=6$; 66,7%/9), чем по аффективным расстройствам ($n=1$; 50,0%/2; $p=0,04$).

Таким образом, у пациентов с эндогенной депрессией и наличием ПТС значимо чаще диагностирован тяжелый ДЭ, как правило, тревожный и тосливо-тревожный тип депрессии. Патологические телесные сенсации наиболее часто имели церебральную и торакальную локализацию, были представлены сенестопатиями, намного реже сенестопатиями (термическим вариантом). При наличии в клинической картине сенестопатий статистически значимо чаще выявлен тревожный и тосливо-тревожный депрессии. Монолокальные ПТС были характерны для тревожной депрессии, полилокальные ПТС – тосливо-тревожной депрессии. Анализ наследственной отягощенности у больных эндогенной депрессией с ПТС выявил значимо большую представленность алкоголизации и зависимости от иных ПАВ, патохарактерологических расстройств, суицидального поведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 16.06.2015г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров А.С. Эндогенная депрессия. 2-е изд., доп. и перераб. – Иркутск: Папирус, 2010. – 370 с.
2. Жмуров В.А. Психопатология. – М.: Медицинская книга, Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2002. – 668 с.
3. Иванова Л.А. Депрессивное расстройство с патологическими телесными сенсациями (типология, течение, коморбидность, факторы риска): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 21 с.
4. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
5. Лекции по психосоматике / Под ред. А.Б. Смулевича. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 352 с.
6. Микиртумов Б.Е. Лексика психопатологии. – СПб.: Речь, 2004. – 200 с.
7. Психические расстройства в клинической практике / Под ред. А.Б. Смулевича. М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.
8. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. К построению димен-

сиональной ритмологической модели депрессий // Общие вопросы неврологии и психиатрии. – 2010. – С.4-10.

9. Abramovitz J.S., Braddock A.E. Psychological treatment of health anxiety and hypochondriasis. A biopsychosocial approach. – Hogrefe & Huber Publisher, 2008. – P.14-65.

10. Aronson K., Barret L.F., Quigley K. Feeling your body or feeling your badly: Evidence for the limited validity of the somatosensory amplification scale as an index of somatic sensitivity // J. Psychosom. Res. – 2001. – Vol. 51. – P.387-394.

11. Barsky J. Patients who amplify bodily sensations // Annals of internal medicine. – 1979. – Vol. 91 – P.63-70.

12. Escobar J.I., Gureje O. Influence of cultural and social factors on the epidemiology of idiopathic somatic complaints and syndromes // Somatic presentations of mental disorders / Eds. Y.E. Dimsdale et al. – Arlington: American Psychiatric Association, 2009. – P.41-52.

13. Jahrreiss W. Das hypochondrische denken // Arch. Psychiat. Nerv. – 1930. – V. 92. – №45. – P.823.

REFERENCES

1. Bobrov A.S. Endogenous depression. 2nd edition, added and revised. – Irkutsk: Papirus, 2010. – 370 p. (in Russian)
2. Zhmurov V.A. Psychopathology. – Moscow: Medicinskaya kniga, N. Novgorod: Izdatelstvo NGMA, 2002. – 668 p. (in Russian)
3. Ivanova L.A. Depressive disorder with body sensations (typology, current, comorbidity, risk factors): Thesis PhD in Medicine. – Tomsk, 2006. – 21 p. (in Russian)
4. Krasnov V.N. Affective spectrum disorders. – Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. – 432 p. (in Russian)
5. Lectures on psychosomatics / Ed. A.B. Smulevich. – Moscow: Izdatelstvo Medicinskoe Informacionnoe Aгенstvo, 2014. – 352 p. (in Russian)
6. Michirtumov B.E. Vocabulary of psychopathology. – St. Petersburg: Rech, 2004. – 200 p. (in Russian)
7. Mental disorders in clinical practice / Ed. A.B. Smulevich. – Moscow: Medpress-inform, 2011. – 720 p. (in Russian)
8. Smulevich A.B., Dubnickaya E.B. Building dimensional rivosecchi models of depression // Obshie voprosi nevrologii i psikiatrii. – 2010. – P.4-10. (in Russian)
9. Abramovitz J.S., Braddock A.E. Psychological treatment of health anxiety and hypochondriasis. A biopsychosocial approach. – Hogrefe & Huber Publisher, 2008. – P.14-65.
10. Aronson K., Barret L.F., Quigley K. Feeling your body or feeling your badly: Evidence for the limited validity of the somatosensory amplification scale as an index of somatic sensitivity // J. Psychosom. Res. – 2001. – Vol. 51. – P.387-394.
11. Barsky J. Patients who amplify bodily sensations // Annals of internal medicine. – 1979. – Vol. 91 – P.63-70.
12. Escobar J.I., Gureje O. Influence of cultural and social factors on the epidemiology of idiopathic somatic complaints and syndromes // Somatic presentations of mental disorders / Eds. Y.E. Dimsdale et al. – Arlington: American Psychiatric Association, 2009. – P.41-52.
13. Jahrreiss W. Das hypochondrische denken // Arch. Psychiat. Nerv. – 1930. – V. 92. – №45. – P.823.

Информация об авторах:

Иванова Людмила Александровна – ассистент, к.м.н., 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru; Ковалева Анна Викторовна – ассистент кафедры.

Informations About the Authors:

Ivanova Lyudmila – assistant, MD, PhD, 664079, Russia, Irkutsk, Jubileiny, 100, e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru; Kovaleva Anna – assistant.

© МОРОВА Н.А., ПЕРЕКОПСКАЯ В.С., ЦЕХАНОВИЧ В.Н. – 2016

УДК: 616.61-002.2; 616.633.96

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Наталья Александровна Морова¹, Вероника Сергеевна Перекопская¹, Валерий Николаевич Цеханович²
(¹Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков;
²Областная клиническая больница, Омск, гл. врач – к.м.н. К.Л. Полежаев)

Резюме. Целью данного исследования было изучение факторов кардиоваскулярного риска (КВР) у лиц молодого возраста. Среди больных с инфарктом миокарда (ИМ), госпитализированных в Омский региональный сосудистый центр в период с 2012 по 2015 год, лица моложе 45 лет составили 5,4% (87 больных). Установлено, что молодые больные имеют те же факторы КВР, что и больные старшего возраста: артериальную гипертензию имели 18 (20,7%) больных, ожирение – 16 (18,4%), дислипидемию – 58 (66,7%), сахарный диабет – 7 (8,0%), курили – 55 (63,2%). Значимых различий факторов риска ИМ внутри группы: у больных младше 35 лет и старше 35 лет – выявлено не было.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, молодой возраст, факторы кардиоваскулярного риска.

THE FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN THE PATIENTS OF YOUNG AGE WITH MYOCARDIAL INFARCTION

N.A. Morova¹, V.S. Perekopskaya¹, V.N. Tsekhanovich²
(¹The Omsk State Medical University; ²Omsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. The aim of this investigation was the learning of the factors of cardiovascular risk in the young people. Among the patients with myocardial infarction, admitted to the Omsk Regional Vascular Center in the period from 2012 to 2015, patients 45 years amounted to 5,4% (87 patients). It has been established, that patients have the same factors of cardiovascular risk as the older patients: arterial hypertension had 18 (20,7%) patients, obesity had 16 (18,4%), dyslipidemia – 58 (66,7%), diabetes mellitus – 7 (8,0%), smoked – 55 (63,2%). The reliable differences of risk factors of myocardial infarction in groups: patients younger than 35 years and older than 35 years haven't been found out.

Key words: myocardial infarction, the young age, the factors of cardiovascular risk.

В последнее десятилетие наблюдается тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По результатам 10-летнего наблюдения, проведенного в Москве, частота впервые выявленных случаев ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых мужчин выросла в 2,5 раза [3]. В структуре общей смертности населения ССЗ составляют 50%, а в структуре общей заболеваемости – 14,5% [6]. Кроме того, они являются ведущей причиной утраты трудоспособности [4].

В России в структуре смертности от ССЗ первое место занимает инфаркт миокарда (ИМ) [7]. Настораживает

высокая летальность от ИМ среди лиц молодого возраста. Так, по данным ВОЗ, за последние 20 лет смертность от ССЗ среди молодого населения планеты возросла на 15% [7]. Анализ заболеваемости и смертности от ИБС свидетельствует о её преимущественном росте за счет пациентов молодого возраста [3].

Потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие смерти от ИМ в трудоспособном возрасте преобладают в структуре экономического ущерба России и составляют более 49 миллиардов рублей в год [4].

Изучение факторов кардиоваскулярного риска (КВР)

у лиц молодого возраста актуально для каждого региона и необходимо для разработки мер профилактики.

Цель исследования: изучение распространённости факторов риска острого ИМ у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

Дизайн исследования имел ретроспективный характер. Проведена сплошная выборка историй болезни больных с ИМ, госпитализированных в региональный сосудистый центр на базе областной клинической больницы города Омска в период с 2012 по 2015 год. Всего было госпитализировано 1620 больных. Больные в момент госпитализации подписывали добровольное информированное согласие на использование неперсонифицированных данных медицинской документации для научного анализа.

Критерии включения: 1) диагноз ИМ, 2) возраст больных до 45 лет. В соответствии с ВОЗ молодыми считаются лица младше 45 лет [1]. Диагноз у всех больных был верифицирован на основании клинических, анамнестических и эхокардиографических данных, закономерных изменений электрокардиограммы, лабораторных показателей. На основании критериев включения составили группу в 87 больных.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни с оценкой факторов КВР: возраст, пол, курение, артериальная гипертензия (АГ), наличие ожирения, дислипидемии и сахарного диабета (СД). При анализе факторов КВР мы использовали национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике [5]. Кроме того, учитывались сведения о наличии предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и лекарственной терапии.

Для статистической обработки полученной информации использовалась программа BioStat v5. Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены как среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Значимость различий определена по критерию Манна-Уитни. Для анализа различия частот в двух независимых группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для исследования зависимостей между переменными был применён коэффициент ранговой корреляции Пирсона. Статистическая значимость признавалась при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Доля больных молодого возраста с ИМ составила 5,4% от всех госпитализированных, что соответствует общероссийским данным (2-7,0%) [2]. Средний возраст больных был $37,8 \pm 5,3$ лет.

Выявлена корреляция между частотой Q-ИМ и возрастом ($r=0,475$, $p<0,05$).

Гендерный анализ показал превалирование среди больных лиц мужского пола – 88,5%, женщины составили 11,5%. Таким образом, мужской пол является фактором КВР уже в молодом возрасте.

В 52,8% случаев (46 больных) госпитализированных по поводу ИМ ранее диагностирована сердечно-сосудистая патология (табл. 1). Анализ проводимой терапии показал, что 40 больных из них (87,4%) не по-

Клинико-анамнестическая характеристика больных с ИМ в возрасте до 45 лет

Признак	n=87	%
Стенокардия	15	17,2
АГ и стенокардия	13	14,9
Постинфарктный кардиосклероз	5	5,7
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	3	3,4
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	1	1,1
Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей	21	24,1

лучали адекватной терапии или не лечились совсем. Возможно, своевременная терапия смогла бы предотвратить сосудистую катастрофу.

Анализ распространённости факторов КВР показал, что у молодых лиц имеются те же факторы риска развития ИМ, что и в общей популяции больных с ИМ: мужской пол, АГ, ожирение, дислипидемия, СД, курение (табл. 2). Следует отметить, что длительность воздействия некоторых факторов (АГ, курение) у большинства больных составила более пяти лет.

Однако АГ среди лиц молодого возраста в нашей группе встречалась реже (20,7%), чем в популяции Российской Федерации (РФ) (50%) [6]. В то же время такой фактор, как ожирение – встретился чаще (18,4%) в отличие от популяции РФ (15%) [6]. Значительную роль в развитии ИМ у лиц до 45 лет играет курение – в выборке было 63,2% курящих.

Таблица 3
Распространённость факторов КВР у больных с ИМ, абс. (%)

Фактор	Возраст больных, лет		p
	22-35 (n=22)	36-44 (n=65)	
АГ, абс. (%)	3 (13,6)	15 (23,1)	0,54332
Ожирение, абс. (%)	3 (13,6)	13 (20,0)	0,75126
Дислипидемия абс. (%)	12 (54,5)	41 (63,1)	0,82035
СД абс. (%)	1 (4,5)	6 (9,2)	0,48835
Курение, абс. (%)	11 (50,0)	44 (67,7)	0,20036
Пол мужской, абс. (%)	18 (81,8)	59 (90,8)	0,26480

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами.

Для выяснения различий распространённости факторов КВР внутри исследуемой группы мы разделили всех больных на две подгруппы: младше 35 лет и старше 35 лет (табл. 3). Численность подгрупп составила 22 и 65 человек соответственно. Не выявлено различий в распространённости факторов КВР у больных младше 35 лет по сравнению со старшими.

При изучении липидного спектра было обнаружено повышение среднего уровня ЛПНП у первой подгруп-

Таблица 4
Показатели липидного спектра у больных с ОИМ, M±σ

Показатель	Возраст больных, лет		p
	22-35 (n=22)	36-44 (n=65)	
Холестерин, ммоль/л	$4,6 \pm 1,0$	$5,0 \pm 1,2$	0,543
ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,2$	0,738
ЛПНП, ммоль/л	$3,0 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,9$	0,914
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,8$	$2,3 \pm 1,8$	0,343

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами.

пы, и триглицеридов – у второй (табл. 4). Остальные показатели были в пределах нормы и значимых различий не имели. Зависимости уровня общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов от возраста не выявлено. Была обнаружена прямая связь между курением и уровнем общего ХС ($r=0,216$, $p<0,05$), что подчеркивает значимость курения как фактора КВР.

Таким образом, результаты данного исследования указывают на значимость проблемы «молодых» ИМ.

Установлено, что у молодых лиц имеются те же факторы КВР, что и у лиц старшего возраста: мужской пол, АГ, ожирение, дислипидемия, СД, курение.

Тот факт, что у молодых лиц широко распространены модифицируемые факторы КВР, подчеркивает значимость борьбы с ними для предотвращения сосудистой катастрофы в молодом возрасте.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была проверена руководителем. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 08.04.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения, 2009. – URL: <http://www.who.int/ru/>
2. Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Бетелева Ю.Е. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №4. – С.111-117.
3. Борисов И.А. Особенности клинического течения и хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца молодого возраста // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 3. №11. – С.74.
4. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е.

Социально-экономический ущерб острого коронарного синдрома в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. №2. – С.158-166.

5. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. – М., 2011. – 96 с.

6. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год: Отчет о деятельности. – М., 2014. – С.10-12.

7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. №6. – С.5-10.

REFERENCES

1. The World Health Organization, 2009. – URL: <http://www.who.int/ru/>
2. Druzhilov M.A., Druzhilova O.J., Beteleva J.E. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. – 2015. – №4. – P.111-117. (in Russian)
3. Borisov I.A. The clinical features and the surgical treatment of patients with the ischemic heart young // Bjulleten' Nauchnogo centra serdečno-sosudistoj hirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN. – 2002. – Vol. 3. №11. – P.74. (in Russian)
4. Koncevaia A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E. Socio-

economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2011. – Vol. 7. №2. – P.158-166. (in Russian)

5. The national recommendations for the cardiovascular prevention. – Moscow, 2011. – 96 p. (in Russian)

6. About the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2014 and tasks for 2015: The report of the activity. – Moscow, 2014. – P.10-12. (in Russian)

7. Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. – 2011. – Vol. 10. №6. – P.5-10. (in Russian)

Информация об авторах:

Морова Наталия Александровна – профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, д.м.н., доцент, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru; Цеханович Валерий Николаевич – заведующий отделением кардиохирургии, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, д.м.н., доцент, 644111, ул. Березовая, 3, ОКБ, e-mail: cvn-omsk@rambler.ru; Перекопская Вероника Сергеевна – студентка Омского государственного медицинского университета, e-mail: perekopskaya.vs@yandex.ru.

Information About the Authors:

Natalia A. Morova – professor of the department of the hospital therapy with the course of the endocrinology, MD, PhD, DSc (Medicine), 644043, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru; Valeriy N. Tsekhanovic – head of the department of cardiac surgery, professor of the department of surgery with the course of urology, MD, PhD, DSc (Medicine), 644111, Omsk, str. Berezovaia, 3, e-mail: cvn-omsk@rambler.ru; Veronika S. Perekopskaya – the student of the Omsk State Medical University, e-mail: perekopskaya.vs@yandex.ru.

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО У ПОДРОСТКОВ

Василий Васильевич Колягин¹, Елена Петровна Чернигова²

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра психиатрии и наркологии, зав. – д.м.н., проф. А.С. Бобров; ²Иркутская областная клиническая психиатрическая больница №1, гл. врач – А.Н. Савиченко)

Резюме. В работе представлены результаты изучения особенностей эмоциональных нарушений и суицидального поведения у 38 подростков в возрасте 11-17 лет с впервые диагностированным биполярным аффективным расстройством (БАР). При направлении на лечение в детский психиатрический стационар диагностировалось в 89,5%: «Расстройство личности», «Расстройство адаптации» (F 60.22, F 43.2) и «Несоциализированное расстройство поведения» (F 91.1). Диагноза БАР в направлениях не было. Среди причин госпитализации у мальчиков преобладали расстройства поведения (n=10, 83,3%), а у девочек чаще были суициды (n=9, 34,6%) и парасуициды (n=6, 23,1%), которые составили 57,7%. Суициды как причины госпитализации мальчиков оказались в 5 раз меньше (n=2 против n=10), а у девочек была меньшая частота госпитализаций в связи с расстройством поведения (n=11, 42,3%). Среди родителей и ближайших родственников подростков имели место психические расстройства (n=15, 39,5%), алкоголизм (n=17, 44,7%), употребление психоактивных веществ (n=5, 13,5%), асоциальный образ жизни (n=5, 13,5%),

суицидальные попытки (n=6, 15,8%). Сочетание данных расстройств у родственников подростков были в 60,5% случаев (n=23). Только 18,4% подростков (n=7) имели полную семью, но их воспитание проходило без надлежащего надзора родителями, злоупотребляющими алкоголем и/или страдающими психическими расстройствами. Получены положительные результаты лечения у всех пациентов депактином хроносфера.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, БАР, маниакально-депрессивный психоз, МДП, вальпроат натрия, депактин хроносфера.

BIPOLAR DISORDER IN ADOLESCENTS

V.V. Kolyagin¹, H.P. Chernigova²

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Irkutsk Regional Clinical Psychiatric Hospital №1, Russia)

Summary. The results of studying the characteristics of emotional disturbances and suicidal behavior in 38 adolescents aged 11-17 years with newly diagnosed bipolar disorder were presented in the work. In the referral for the treatment to the children's psychiatric hospital "Personality disorder", "Adjustment disorder" (F 60.22, F 43.2) and "Unsocialized conduct disorder" (F 91.1) were diagnosed in 89,5%. Diagnosis BAD was not in referrals. Conduct disorders predominated (n = 10, 83,3%) among the reasons for hospitalization in boys and in girls suicides (n=9, 34,6%), and parasuicides (n=6, 23,1%) were diagnosed more often, which amounted to 57,7%. Suicide as a cause of hospitalization of boys was 5 times less (n=2 vs. n=10), and the girls had a lower incidence of hospitalizations due to conduct disorder (n=11, 42,3%). Mental disorders (n=15, 39,5%), alcoholism (n = 17, 44,7%), substance use (n=5, 13,5%), antisocial lifestyle (n=5, 13,5%), suicide attempts (n = 6, 15,8%) occurred among the parents and close relatives of teenagers. The combination of these disorders in adolescents' relatives were 60,5% of cases (n=23). Only 18,4% of adolescents (n=7) had a full family, but their training was held without proper supervision of parents who abused alcohol and / or mental disorders. All patients received positive results after Depakine chronosphere treatment.

Key words: bipolar affective disorder, BAD, manic-depressive psychosis, MDP, valproic acid, Depakine chronosphere.

Эмиль Крепелин описал маниакально-депрессивный психоз (МДП) в 1896 г. – психическое расстройство, проявляющееся маниакальными (гипоманиакальными), депрессивными, а также смешанными аффективными состояниями, при которых у больного наблюдаются симптомы депрессии и мании одновременно (в том числе тоска с взвинченностью, беспокойством, или эйфория с заторможенностью – непродуктивная мания), либо быстрой сменой симптомов гипомании/мании и субдепрессии/депрессии. Автор концепции предполагал благоприятность и редкость МДП по сравнению с шизофренией.

Позже было определено, что данное психическое расстройство не всегда сопровождается психозом; при нем не всегда наблюдаются оба типа фаз и поэтому принято научное и политически более корректное наименование – «биполярное аффективное расстройство». В 1980 г. в американской классификации DSM-III «маниакально-депрессивный психоз» был заменен на «биполярное расстройство». В МКБ-10, утвержденной ВОЗ в 1994 г., вместо МДП появился термин «биполярное аффективное расстройство». Однако правомерно также использование терминов «биполярное расстройство» и «маниакально-депрессивное заболевание» [13]. Пересмотрены взгляды последователей Э. Крепелина на редкость встречаемости и благоприятности течения заболевания. С конца XX века биполярное аффективное расстройство (БАР) входит в список десяти самых значимых заболеваний населения по всему миру [17]. При этом до настоящего времени выявление и диагностика биполярного расстройства проблематичны для многих врачей и даже психиатров.

В современном понимании «Биполярное расстройство представляет собой широко распространенное инвалидизирующее хроническое заболевание, возникающее в молодом возрасте и имеющее серьезные последствия, такие как длительная нетрудоспособность и суицидальный риск. Оно оказывает значительный урон как для социальной адаптации пациентов, так и их семьям и обществу в целом, хотя зачастую остается невыявленным, диагностически недооцененным и без соответствующего лечения...» [16].

В 60% случаев значительные проблемы вследствие биполярного расстройства возникают в детском и подростковом возрасте (до 15 лет – в 33%; в 15-19 лет – в 27%). Распространенность БАР в этой популяции составляет от 0,5 до 1%. Заболев в юности, пациенты большую часть своей жизни живут с этим хроническим

рецидивирующим расстройством [19,20].

При диагностике как состояние, потенциально близкое к биполярному, должно оцениваться:

- начало депрессии в раннем возрасте, особенно в подростковый период, так как униполярная большая депрессия, как правило, начинается в более позднем возрасте;

- депрессия, сохраняющаяся большую часть времени в течение года, свидетельствует скорее о биполярном, нежели униполярном депрессивном расстройстве;
- лабильность настроения и сезонность аффективных эпизодов. За БАР свидетельствуют:

- данные о биполярных чертах у членов семьи;
- указания на манию или гипоманию в семейном анамнезе;

- отягощенность семейного анамнеза тревожными расстройствами и патологическими формами зависимости [12,18].

Пациенты с БАР длительное время не обращаются к врачу, а повышение настроения или раздражительность могут восприниматься ими и их родными как реакция на обстоятельства, «стресс» или как «плохой характер». Раннее начало и несвоевременная диагностика БАР увеличивают риск формирования коморбидных психических и соматических расстройств, утяжеляют течение заболевания. Тревожные, поведенческие, соматические расстройства и злоупотребление психоактивными веществами являются наиболее частыми коморбидными заболеваниями. Коморбидные расстройства сочетаются с ранним возрастом начала БАР и дальнейшим увеличением злоупотребления психоактивными веществами, а усугубление биполярного расстройства злоупотреблением психоактивными веществами сопровождается:

- ухудшением течения заболевания и исходов лечения;

- возрастанием суицидальности и насильственных действий.

Любые формы зависимости встречаются в 71% случаев БАР, зависимость от алкоголя – в 61%, зависимость от наркотических веществ – в 41%, а любые тревожные расстройства, поведенческие расстройства и асоциальное поведение у взрослых – в 93, 59 и 29% соответственно [14]. Особенно внимательно следует относиться к невыявленной биполярности в случаях коморбидности депрессии с паническими расстройствами, обсессивно-компульсивными расстройствами, злоупотреблением алкоголем и/или ПАВ [4,6,8].

По результатам исследования шведских и амери-

канских ученых учащиеся, получавшие только отличные оценки, имели биполярное расстройство в четыре раза чаще, чем ученики со средней успеваемостью. Школьники с худшей успеваемостью обращались за медицинской помощью по поводу БАР почти в два раза чаще «обычных» учеников. Это подтверждают результаты предыдущих исследований, в ходе которых была обнаружена связь между лингвистическими и музыкальными творческими способностями и БАР.

Пациенты, страдающие БАР, прежде всего из-за суицидов и сопутствующих психических и соматических заболеваний теряют за время болезни в среднем 9 лет продолжительности жизни, 14 лет трудоспособности, 12 лет нормального здоровья [15]. Чаще всего такие последствия обусловлены тем, что в течение 10 лет от момента появления первых симптомов БАР не диагностировалось или оценивалось как другое расстройство.

Цель исследования: изучение особенностей суицидального поведения и эмоциональных нарушений у подростков с впервые выявленным биполярным аффективным расстройством. Исследование проводилось на базе кафедры психиатрии и наркологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – Иркутская областная клиническая психиатрическая больница №1.

Материалы и методы

За 2010–2014 гг. было обследовано и пролечено 38 пациентов с впервые установленным диагнозом «Биполярное аффективное расстройство» (1,35% от 2 815 пациентов, курированных в детском психиатрическом отделении №10 Иркутской ОКПБ №1 за данный период времени). Возрастной диапазон пациентов ограничивался 11–17 годами, в 81,6% случаев (n=31) пациенты были 13–16-летнего возраста. Городских жителей было 36 (94,7%) человек, два подростка – из сельской местности; девочек – 26 (68,4%) человек, мальчиков – 12 человек. Пациентов с повторной госпитализацией было 10 (26,3%) человек. Подавляющее большинство направительных диагнозов для госпитализации (89,5%) квалифицировалось как «Расстройство личности», «Расстройство адаптации» (F 60.22, F 43.2) и «Несоциализированное расстройство поведения» (F 91.1). Исследование выполнено с соблюдением всех стандартных предписаний в отношении информированности пациента, согласованной с Комиссией по этике (протокол №6 от 24.11.2011 г.). Методы исследования – клинико-психопатологический, клинико-анамнестический, клинико-психологический, инструментальные методы исследования (ЭЭГ, Эхо-ЭГ), данные неврологического осмотра.

Все пациенты (родители или законные представители больных до 15 лет) выражали добровольное информированное согласие на представление своих данных для научного исследования.

Использовалась описательная статистика – абсолютные и относительные величины, расчёт средних и стандартных их ошибок.

Результаты и обсуждение

Пациенты подросткового возраста госпитализировались с проблемами поведения и/или суицидальными попытками. То, что основной причиной этих проявлений являлось биполярное аффективное расстройство, выявлено впервые, в период данной госпитализации пациентов.

Во всех семьях обследованных подростков среди родителей и ближайших родственников имели место суицидальные попытки, отмечались алкоголизм, употребление психоактивных веществ, асоциальный образ жизни, наличие психических расстройств.

Пока не возникали выраженные проблемы поведения или пока не совершалась суицидальная попытка,

родственники, как правило, не замечали происходящих изменений у их ребенка.

Основной причиной госпитализации в 17 (44,7%) случаях являлись суицидальные попытки либо парасуицидальное поведение. У 21 (55,3%) подростка основной причиной обращения за помощью было расстройство поведения, чаще в виде нарушений контактов со сверстниками и родными. Отличительными особенностями симптоматики у пациентов были повышенная возбудимость, раздражительность, конфликтность, агрессия с характерным резким снижением успеваемости в школе, прогулами и проблемами на экзаменах. В некоторых случаях отмечались уходы из дома, бродяжничество, демонстративное поведение. У двух (5,3%) пациентов имело место расстройство пищевого поведения (анорексия).

При консультациях пациентов определено наличие перепадов настроения, которые они отмечали в течение от полугода до двух лет. В 89,5% (n=34) случаев возникновение расстройств настроения совпадало с началом пубертатного периода – 13–14 лет. Значительно реже, в 10,5% (n=4) случаев расстройства настроения начинались в препубертатном периоде (10–12 лет).

У 12 пациентов из 17 (70,6%) с суицидальными попытками или суицидальным поведением попытки суицида были расценены как приводящие к реальной угрозе жизни. В 9 случаях из 12 (75%) пациенты предпринимали попытки самоубийства посредством отравления таблетками (6 подростков после попытки суицида находились в реанимации). Другие три варианта суицидальных попыток (прием уксусной эссенции; прыжок с высоты; вскрытие вен на руках) совершили по одной пациентке. У 41,7%/12 (n=5) данная госпитализация была второй, после очередной суицидальной попытки, через 3–12 мес. после предыдущей выписки из психиатрического стационара.

В 29,4%/17 (n=5) суицидальное поведение проявлялось мыслями о смысле жизни, демонстративными угрозами покончить жизнь, нанесением поверхностных порезов на теле и конечностях.

Средний возраст мальчиков, совершивших суицид, составил 15,5±1,5 года и был больше, чем у девочек (13,2±2,8 года) возраста мальчиков, госпитализированных с поведенческими расстройствами.

Госпитализированные девочки были старше мальчиков (средний возраст 14,2±2,8 года и 13,6±3,4 года соответственно). При этом значимой разницы по возрасту госпитализированных девочек с суицидами либо парасуицидами (n=15, 57,7%) и расстройствами поведения (n=11, 42,3%) не было (14,1±2,0 года и 14,5±2,5 года соответственно).

Причиной суицидов у мальчиков был импульс на фоне депрессивного настроения при БАР, а у девочек имели место так называемые «суициды исполнения» (по Карен Хорни), когда возникает непереносимое чувство несоответствия себя «идеализированному Я», отвечающему стандартам, предъявляемым обществом.

Наличие в клинической картине у мальчиков с БАР преимущественно поведенческих расстройств (n=10, 83,3%) и единичных суицидов (n=2, 16,7%), причиной которых был импульс на фоне биполярной депрессии, можно объяснить преобладающим на данном этапе развития личности «Аффективным уровнем» нервно-психического реагирования (по В.В. Ковалеву, 1969; 1973) [2] с характерной ему аффективной возбудимостью и присущими страхами, тревогами, сомнениями, уходами и бродяжничеством. Более быстрое формирование психики девочек подтверждается симптоматикой следующего «Эмоционально-идеаторного этапа» развития личности с гомономным ему формированием сверхценных образований, на основе которых проявляются реакции протеста, эмансипации, нервная анорексия, дисморфофобия, сверхценные интересы и увлечения и т.д., на фоне которых и, особенно при биполярной депрессии, могут возникнуть суицидальные и парасуицидальные попытки.

цидальные действия.

При анализе особенностей и условий воспитания 38 изученных пациентов в подавляющем большинстве (81,6%) выявлено, что не имеют обоих родителей 18,4% детей (n=7); в 39,5% случаев дети (n=15) воспитываются в семье с одной матерью; в семье с отчимом и матерью проживали 23,6% (n=9). В семьях с отчимом отношения были очень напряженные, отмечались постоянные конфликты и претензии друг к другу.

Полная семья была только у 7 (18,4%) подростков, при этом родители злоупотребляли алкоголем и/или были психически больными, а дети – предоставлены себе (гипоопека и даже безнадзорность).

При клинико-психопатологическом исследовании выявлены: эмоциональные нарушения – в 100%, снижение психических процессов в 81,6%, без снижения психических процессов – в 18,4% случаев.

На фоне проводимого лечения депакином хроносфера в дозе 250-500 мг вечером после еды на 5-7 день приема препарата отмечалась положительная динамика: выравнилось настроение, эмоциональный фон значительно улучшался, исчезали мысли о нежелании жить, редуцировалась агрессия, появлялись адекватные планы на будущее.

Все пациенты выписаны из отделения с рекомендацией дальнейшего длительного приема депакина хроносферы в подобранной дозе.

Проблема биполярного аффективного расстройства требует пересмотра [1,5,7,8,9,11]. Ранняя диагностика биполярного расстройства, особенно у подростков, возможно, предотвратит развитие вторичных коморбидных заболеваний, в том числе злоупотребление алкоголем и/или другими психоактивными веществами [3,4,10,11].

Возникновение у подростков психопатоподобной или усиление психопатической симптоматики, в том числе с парасуицидальными либо суицидальными действиями, позволяющей предварительную диагностику «Расстройства личности» (F 60.22), «Расстройства адаптации» (F 43.2) или «Несоциализированного расстройства поведения» (F 91.1), требует акцентированного внимания для выявления депрессивного расстройства и предшествующих гипоманий, являющихся основным критерием диагностики «Биполярного аффективного расстройства» [7,8,10].

О предшествующей гипомании/мании следует систематически спрашивать у всех пациентов с депрессией или тревогой, особенно в случае начала заболевания

в препубертатном и пубертатном возрасте [5,7,8,10].

О биполярном расстройстве могут свидетельствовать следующие два и более гипоманиакальных/маниакальных симптома во время депрессии: повышенная говорливость/напористость речи; реактивность настроения; «скачка» идей; повышенная отвлекаемость; импульсивность; высокие достижения. Следует выяснять данные симптомы, особенно у пациентов с состояниями, которые могут быть связаны с биполярным расстройством. Например, поведенческие расстройства, личностные расстройства, суицидальное поведение, злоупотребление психоактивными веществами [3,4,8,10].

Своевременная диагностика «скрытого БАР», с последующим продолженным применением нормотимика антиэпилептика депакина хроносферы, психообразование подростка и его близких для соответствующей комплаентности позволит стабилизировать состояние, редуцировать дисфункциональное расстройство головного мозга, предотвратить суицид и возможное развитие коморбидной патологии, в том числе зависимость от психоактивных веществ (алкоголь, никотин, наркотики) и психосоматические заболевания [3-7,8,10].

Клиническое ведение пациентов с биполярным расстройством является процессом с индивидуальной направленностью, происходит пожизненно и наряду с обеспечением достаточного уровня качества жизни важна общая эффективность лечения в отношении редуциции симптоматики [1,16].

Недавно ученые из США выяснили, что примерно в половине случаев биполярное расстройство проходит с возрастом. Обнаруженную закономерность исследователи связали с тем, что в возрасте около 25 лет происходит созревание префронтальной коры головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 18.04.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и лечение // Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
2. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. – М.: Медицина, 1995. – 560 с.
3. Колягин В.В., Колягина В.В. Биполярное аффективное расстройство с коморбидными психическими расстройствами и зависимостью от психоактивных веществ // Коморбидность аффективных и аддиктивных расстройств: Материалы региональной Байкальской конференции. – Иркутск, 2014. – С.7-8.
4. Колягин В.В., Колягина В.В., Белоусова Л.П. и др. Алкоголизм и зависимость от ПАВ с коморбидным биполярным аффективным расстройством // Актуальные проблемы возрастной наркологии: Материалы региональной научно-практической конференции. – Челябинск, 2011. – С.27-30.
5. Колягин В.В., Чернигова Е.П., Антонова Т.Ф. Биполярное аффективное расстройство в детском и подростковом возрасте у пациентов психиатрического стационара с диагнозом «несоциализированное расстройство поведения» // Актуальные вопросы психиатрии: Тезисы докладов Российской научно-практической конференции. – Чита, 2011. – С.96-100.
6. Колягин В.В., Колягина В.В., Белоусова Л.П. и др. Коморбидные расстройства, клинические особенности де-

прессии и терапия при биполярном аффективном расстройстве // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – №3. – С.10-11.

7. Колягин В.В. Биполярное аффективное расстройство, проблемы диагностики и классификации // Психиатрия: быть или не быть!: Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2011. – С.136-140.

8. Колягин В.В., Колягина В.В., Белоусова Л.П., Антонова Т.Ф. Современное состояние проблемы биполярного аффективного расстройства, критерии диагностики, клинические проявления, коморбидные психические и соматические заболевания, терапевтические подходы // Актуальные проблемы психосоматики в общемедицинской практике / Под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Альта Астра, 2011. – Вып. XI. – С.65-71.

9. Колягин В.В. Диагностика биполярного аффективного расстройства психиатрами практического здравоохранения // Материалы 15 съезда психиатров России. – М., 2010. – С.105.

10. Колягин В.В. Биполярное аффективное расстройство: Пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. – 64 с.

11. Angst J., Gamma A. Новая концепция биполярных расстройств: результаты международного исследования BRIDGE. Специфичность критериев Биполярного Спектра

при коморбидности расстройств настроения и зависимости // Традиции и инновации в психиатрии: региональный конгресс Всемирной психиатрической ассоциации. Биполярные расстройства: диагностика, коморбидность, лечение: сателлитный симпозиум компании Санофи-Авентис. – СПб., 2010. – С.4-25.

12. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // Psychiatr. Serv. – 2001. – Vol. 52. – P.51-55.

13. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. – 2 nd ed. – NY.: Oxford University Press, 2007. – P.1262.

14. Kessler R.C., Frank R.G. The impact of psychiatric disorders on work loss days // Psychol. Med. – 1997. – Vol. 27. – P.1079-1089.

15. Kilbourne A.M., Cornelius J., Han X., et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2004. – Vol. 6. – P.368-373.

16. Malhi G.S., Adams D., Cahill C.M., et al. Ведение паци-

ентов с биполярным расстройством // Обзор данных их интеграция в клиническую практику. – Drugs. – 2009. – Vol. 59. №15. – P.2063-2101.

17. Murray C.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study // Science. – 1996. – Vol. 1. 274 (5288). – P.740-743.

18. Sato T., Bottlender R., Schröter A., et al. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar depressive mixed state as bipolar spectrum // Acta Psychiatr. Scand. – 2003. – Vol. 107. – P.268-274.

19. Hirschferld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M., et al. Sreening for bipolar disorder in the community // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P.53-59.

20. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P.161-174.

21. Hirschfeld R.M. Primary Care Companion // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 4. – P.9-11.

REFERENCES

1. Bipolar affective disorder. Diagnosis and treatment / Ed. S.N. Mosolov. – Moscow: MEDpress-inform, 2008. – 384 p. (in Russian)

2. Kovalev V.V. Psychiatry children. – M.: Medicina, 1995. – 560 p. (in Russian)

3. Kolyagin V.V., Kolyagina V.V. Bipolar affective disorder with comorbid mental disorders and substance dependencies // Comorbidity of affective and addictive disorders: Materials Baikal regional conference. – Irkutsk, 2014. – P.7-8. (in Russian)

4. Kolyagin V.V., Kolyagina V.V., Belousova L.P., et al. Alcoholism and dependence on surfactant with comorbid bipolar affective disorder // Actual problems of age-related addiction: Materials of the regional scientific-practical conference. – Cheljabinsk, 2011. – P.27-30. (in Russian)

5. Kolyagin V.V., Chernigova E.P., Antonova T.F. Bipolar affective disorder in childhood and adolescence in patients of the psychiatric hospital with the diagnosis «resocialization conduct disorder» // Actual problems of psychiatry: Abstracts of the Russian scientific-practical conference. – Chita, 2011. – P.96-100. (in Russian)

6. Kolyagin V.V., Kolyagina V.V., Belousova L.P., et al. Comorbid disorders, the clinical features of depression and therapy of bipolar affective disorder // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. – 2011. – №3. – P.10-11. (In Russian)

7. Kolyagin V.V. Bipolar affective disorder, problems of diagnosis and classification // Materials of scientific-practical conference with international participation: «Psychiatry: to be or not to be!». – Rostov-on-Don, 2011. – P.136-140. (in Russian)

8. Kolyagin V.V., Kolyagina V.V., Belousova L.P., Antonova T.F. The state of the art bipolar affective disorder, diagnostic criteria, symptoms, comorbid mental and somatic diseases, therapeutic approaches // Actual problems of psychosomatic medicine in General practice / Ed. V.I. Mazurov– St. Petersburg: Al'ta Astra, 2011. – Vol. XI. – P.65-71. (in Russian)

9. Kolyagin V.V. Diagnosis of bipolar affective disorder by psychiatrists practical health care // Materials 15 Congress of Russian psychiatrists. – Moscow, 2010. – P.105. (in Russian)

10. Kolyagin V.V. Bipolar affective disorder. Manual for doctors. – Irkutsk: RIO IGIUVa, 2010. – 64 p. (in Russian)

11. Angst J., Gamma A. Новая концепция биполярных расстройств: результаты международного исследования BRIDGE. Специфичность критериев Биполярного Спектра при коморбидности расстройств настроения и зависимости // Традиции и инновации в психиатрии: региональный конгресс Всемирной психиатрической ассоциации. Биполярные расстройства: диагностика, коморбидность, лечение: сателлитный симпозиум компании Санофи-Авентис. – СПб., 2010. – С.4-25.

12. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // Psychiatr. Serv. – 2001. – Vol. 52. – P.51-55.

13. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. – 2 nd ed. – NY.: Oxford University Press, 2007. – P.1262.

14. Kessler R.C., Frank R.G. The impact of psychiatric disorders on work loss days // Psychol. Med. – 1997. – Vol. 27. – P.1079-1089.

15. Kilbourne A.M., Cornelius J., Han X., et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2004. – Vol. 6. – P.368-373.

16. Malhi G.S., Adams D., Cahill C.M., et al. Ведение пациентов с биполярным расстройством // Обзор данных их интеграция в клиническую практику. – Drugs. – 2009. – Vol. 59. №15. – P.2063-2101.

17. Murray C.J., Lopez A.D. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study // Science. – 1996. – Vol. 1. 274 (5288). – P.740-743.

18. Sato T., Bottlender R., Schröter A., et al. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar depressive mixed state as bipolar spectrum // Acta Psychiatr. Scand. – 2003. – Vol. 107. – P.268-274.

19. Hirschferld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M., et al. Sreening for bipolar disorder in the community // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P.53-59.

20. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P.161-174.

21. Hirschfeld R.M. Primary Care Companion // J. Clin. Psychiatry. – 2002. – Vol. 4. – P.9-11.

Информация об авторах:

Колягин Василий Васильевич – доцент, к.м.н., 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru; Чернигова Елена Петровна – врач-психиатр, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 11а, тел. (3952) 763847, e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru.

Information About the Authors:

Kolyagin Vasily, Associate professor, PhD, 664079, Irkutsk, Jubileiny, 100, e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru; Chernigova Helena – psychiatrist, 664079, Irkutsk, Jubileiny 11a, tel. (3952) 763-847, e-mail: bobrov_irkutsk@rambler.ru.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АБРАМЕНКО Л.В., КАРТАШЕВ В.Н., КОЛЯДО В.Б., КОЛЯДО Е.В., НАСОНОВ С.В., ТРИБУНСКИЙ С.И. – 2016
УДК: 614.2(470)

РАЗВИТИЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Лариса Владимировна Абраменко¹, Валерий Николаевич Карташев^{3,4}, Владимир Борисович Колядо^{2,3},
Елена Владимировна Колядо^{2,3}, Сергей Викторович Насонов¹, Сергей Иванович Трибунский²
(¹Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, Барнаул,
начальник – И.В. Долгова; ²Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н.,
проф. И.П. Салдан; ³НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Новокузнецк,
директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков; ⁴Тальменская центральная районная больница, Алтайский край,
гл. врач – В.Н. Карташев)

Резюме. Проведенный анализ развития высокотехнологичной медицинской помощи (далее – ВМП) в Алтайском крае показал статистически значимый прирост ее объемов. Факторами развития ВМП на уровне субъекта РФ могут выступать: программно-целевое планирование в рамках реализации национальных проектов, создание и ведение регистра пациентов, нуждающихся в ВМП, и более рациональное размещение государственного заказа на ВМП в медицинских организациях регионального уровня.

Ключевые слова: высокотехнологичная медицинская помощь, медицинская организация, Алтайский край.

DEVELOPMENT OF HIGH-TECH MEDICAL CARE IN THE REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

L.V. Abramenko¹, V.N. Kartashev^{3,4}, V.B. Kolyado^{2,3}, E.V. Kolyado^{2,3}, S.V. Nasonov¹, S.I. Tribunskiy²
(¹Altai Territory Central Department of Public Health Care and Pharmaceuticals, Barnaul; ²Altai State Medical
University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Hygiene Problems and Professional Diseases, Novokuznetsk;
⁴Talmenka Central District Hospital, Altai Territory, Russia)

Summary. The performed analysis of the development of high-tech medical care (hereinafter referred to as “HTMC”) in Altai Territory revealed a significant statistical growth of its volume. The factors of the HTMC development at the state level in the Russian Federation may be a program of target planning within the scope of implementing national projects, establishing and maintaining a register of patients who need HTMC, and a more rational placing of government orders for HTMC in health care institutions at the regional level.

Key words: high-tech medical care, health care institution, Altai Territory.

В 1993 году в здравоохранении РФ определено приоритетное направление по развитию новых эффективных и ресурсоемких технологий в лечении сердечно-сосудистых, онкологических, нейрохирургических и некоторые других заболеваний с установленными ежегодными объемами финансирования. В последующем, с 2006 года, данное направление стало мероприятием национального приоритетного проекта «Здоровье», в рамках которого предусматривается ежегодное увеличение финансирования и повышение доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи (далее – ВМП) гражданам РФ [1,2,3].

Приоритетный национальный проект «Здоровье» (далее – ПНП «Здоровье») – программа по повышению качества медицинской помощи, объявленная президентом Российской Федерации В.В. Путиным, стартовала 1 января 2006 года в рамках реализации четырех национальных проектов. С целью обеспечения населения РФ высокотехнологичной медицинской помощью запланировано: а) повышение качества и объема оказания высокотехнологичной медицинской помощи; б) оптимизирование в использовании ресурсов здравоохранения; в) строительство новых медицинских центров и подготовка для них кадров. Как показали исследования, результативное использование ресурсов здравоохранения позволяет обеспечить высокий уровень доступности и качества медицинской помощи у жителей в значительной части территорий СФО [4,5].

Во исполнение проекта «Здоровье» в 2006 году 713 пациентов, проживающих в АК, получили ВМП. В 2007 году, во исполнение ПНП «Здоровье», в системе здравоохранения Алтайского края продолжилось развитие ВМП, в том числе в ЛПУ, расположенных на территории субъекта РФ. Учитывая высокую степень влияния на продолжительность и качество

жизни населения, приоритетными направлениями в развитии высокотехнологичной медицинской помощи выбраны нейрохирургия, сосудистая хирургия, кардиохирургия, а также медицинская помощь пациентам по травматологии, ортопедии и эндопротезированию. С 2007 года оказание высокотехнологичной медицинской помощи населению Алтайского края осуществляется: а) в федеральных медицинских организациях, за счет ассигнований федерального бюджета; б) в медицинских организациях, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации, как за счет краевого бюджета, так и на условиях софинансирования из средств федерального бюджета. Первая лицензия на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» получена МУЗ «Городская больница №1» г. Барнаула в 2007 году, на базе которой функционировал филиал ФГУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии» г. Новосибирска. Объем ВМП, оказанной за счет средств федерального бюджета данным учреждением, составил 230 квот. Всего получили ВМП 1377 пациентов.

В 2008 году получены лицензии на оказание высокотехнологичной медицинской помощи ГУЗ «Краевая клиническая больница» по профилям: травматология и ортопедия, нейрохирургия, сердечно-сосудистая хирургия и КГУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». В законе о бюджете Алтайского края с 2008 года финансирование ВМП выделено отдельной строкой.

Всестороннее изучение масштабов и причин возникновения проблем в здравоохранении АК, в том числе финансовых, подтвердило потребность по их программному решению, что позволило более точно сформулировать цели, определить задачи [5]. Постановлением Администрации Алтайского края

от 28.01.2008 года №38 определены: правила формирования государственного задания, включающие перечень и объёмы для отдельно взятой медицинской организации и порядок финансовых расчетов с медицинскими организациями. Бюджетным кодексом РФ предусмотрена разработка госзаданий на срок до одного года или до трех лет в соответствии с тем сроком, на который утвержден бюджет субъекта РФ (муниципального образования). Задание формируется учредителем для каждого подведомственного бюджетного и автономного медицинского учреждения. Финансирование государственного задания на оказание ВМП прямо определяет плановые объемы высокотехнологичной медицинской помощи в государственных и региональных (муниципальных) медицинских организациях. В 2008 году ВМП получили 3604 пациента, из них в федеральных медицинских организациях – 1105, в краевых медицинских организациях – 1669, из них на условиях софинансирования – 830. На финансирование объемов ВМП выделено 156197,0 тыс. рублей, из которых средства краевого бюджета составили 144647,0 тыс. рублей, средства федерального бюджета – 11550,0 тыс. рублей.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 29.12.2008 года № 786-н «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет ассигнований федерального бюджета» Алтайскому краю на 2009 год выделено 2223 квоты в клиники за счет ассигнований федерального бюджета, из них 590 квот на лечение пациентов в клиниках, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований (225 квот в ГУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», и 345 квот в МУЗ «Городская больница №1» г. Барнаула). Всего в 2009 году ВМП получили 4696 пациентов, в том числе в федеральных медицинских организациях – 2021 пациент, в краевых – 2675, из них на условиях софинансирования – 570 пациентов. Финансовые расходы составили всего 284 019,0 тыс. рублей, в том числе из средств краевого бюджета 228 856,5 тыс. руб. и 61 200,0 тыс. руб. из федерального бюджета. В 2009 году количество медицинских организаций на территории АК, имеющих лицензию на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, увеличилось до 8.

Оказание ВМП в 2010 году регламентировалось приказом Минздравсоцразвития России от 30.12.2009 года №1047н «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2010 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет ассигнований федерального бюджета» и приказами Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности: от 05.11.2009 года №405 «О порядке направления жителей Алтайского края на оказание высокотехнологичной медицинской помощи за счет ассигнований федерального бюджета» и от 03.03.2010 года №91 «Об утверждении государственного задания на оказание в 2010 году в государственных учреждениях здравоохранения высокотехнологичной медицинской помощи населению Алтайского края».

На начало 2010 года в оказании ВМП нуждались 8880 пациентов, по факту ВМП оказана 6234 пациентам (70,2% от нуждающихся), в том числе 3000 пациентам в федеральных медицинских организациях и 3234 пациентам в медицинских организациях АК (2244 пациента пролечено за счет средств краевого бюджета, 990 – на условиях софинансирования). При этом федеральные квоты в 2010 году исполнены на 101,5%, краевые – на 100%. Финансовые расходы на оказание ВМП составили 312 692,7 тыс. рублей, в том числе расходы из краевого бюджета – 197 380,0 тыс. руб. (49 448 тыс. руб. на софинансирование государственного задания) и 115 440,0 тыс. руб. из федерального бюджета.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России №1248н от 31.12.2010 года «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет ассигнований федерального бюджета» АК на 2011 год выделено 3876 квот: из них 725 квот на лечение пациентов в медицинских организациях, находящихся в ведении субъекта РФ. ВМП оказана 6280 пациентам, в том числе 3176 пациентам – в федеральных центрах,

в медицинских организациях АК – 2379 пациентам за счет средств краевого бюджета и 725 пациентам – на условиях софинансирования. В 2011 году на оказание ВМП направлено 349 500,2 тыс. рублей, в том числе 110 301,0 тыс. руб. из краевого бюджета (33 095,0 тыс. руб. на софинансирование государственного задания) и 77 206,0 тыс. руб. из средств федерального бюджета.

С 2012 года государственное задание для оказания высокотехнологичной медицинской помощи доводится только до федеральных медицинских организаций, без разбивки по субъектам. С 2012 по 2014 годы направление пациентов для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных средств осуществляется в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 28.12.2011 года №1689н «Об утверждении порядка направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, с применением специализированной информационной системы» и приказом Главного управления от 19.01.2012 года №26 «О порядке направления жителей Алтайского края для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет ассигнований федерального и краевого бюджетов».

В 2012 году пролечено 6600 пациентов, в том числе в федеральных медицинских организациях – 2705 пациентов, в краевых медицинских организациях – 3895 пациентов. На оказание ВМП направлено 354 844,7 тыс. руб., в том числе 241 154,0 тыс. рублей из краевого бюджета (на софинансирование государственного задания направлено 197 464,0 тыс. руб.) и 113 690,7 тыс. руб. из федерального бюджета.

В 2013 году ВМП оказана 10360 пациентам, в том числе в федеральных медицинских организациях 5469 пациентам, в краевых медицинских организациях – 4865 пациентам (4365 на условиях софинансирования). Всего на оказание ВМП направлено 422 575,7 тыс. руб., в том числе 285 375,0 тыс. руб. из краевого бюджета и 137 200,7 тыс. руб. из федерального бюджета.

С 2014 года финансирование ВМП осуществляется за счет 3 источников: федеральный бюджет, краевой бюджет и средства обязательного медицинского страхования. За счет федерального бюджета оказываются только наиболее сложные и ресурсоемкие виды высокотехнологичной помощи.

Финансирование высокотехнологичной медицинской помощи составило 341 978,1 тыс. руб., в том числе 283 527,0 тыс. руб. из краевого бюджета, 65 874,1 тыс. руб. из федерального бюджета и 350 678,3 тыс. рублей – из ОМС. В 2014 году ВМП оказана 13173 пациентам, в том числе в федеральных медицинских организациях 5564 пациентам, в краевых медицинских организациях – 3383 пациентам.

Обеспеченность населения АК ВМП в 2014 году составила 413,4 на 100 тыс. человек, что превысило запланированный программой модернизации здравоохранения на 2014 год показатель на 26,8%. Количество пациентов, получивших ВМП, увеличилось с 713 в 2006 году до 13173 в 2014 году, при среднегодовом темпе прироста 44,0% ($R^2 > 0,5$) (рис. 1).

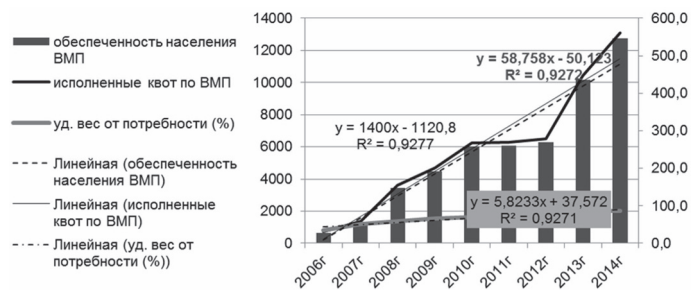


Рис. 1. Динамика обеспечения населения АК высокотехнологичной медицинской помощью за период с 2006 года по 2014 год.

При этом обеспеченность населения высокотехнологичной медицинской помощью на 100 тыс. населения в 2014 году увеличилась более чем в 19 раз по сравнению с 2006 годом, с 28,5 до 546,9 соответственно, при среднегодовом темпе прироста 44,7% ($R^2 > 0,5$). Удельный вес пациентов, получивших

ВМП, в общем количестве пациентов, которым была оказана ВМП, увеличился с 32,0% в 2006 году до 87,2% в 2014 году, при среднегодовом темпе прироста 12,1% ($R^2 > 0,5$).

За период с 2006 по 2014 годы среднегодовой темп прироста расходов федерального и краевого бюджетов на обеспечение граждан АК высокотехнологичной медицинской помощью составил 14% (рис. 2).

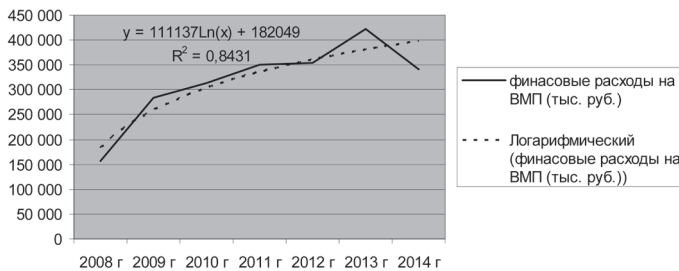


Рис. 2. Динамика финансовых расходов на оказание ВМП в АК за период с 2008 года по 2014 год.

В декабре 2012 года в АК открыт Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (далее – Центр), на базе которого за счет средств федерального бюджета в 2013 году ВМП оказана 3250 пациентам, большинство из которых (2624 пациента или 80,7%) составили жители края. В 2014 году в Центре получили ВМП 4754 пациента, в том числе 3164 (66,6%) пациента из Алтайского края. Кроме того, в 2014 году за счет средств обязательного медицинского страхования в Центре оказана высокотехнологичная медицинская помощь 590 пациентам Алтайского края. Всего

в 2014 году ВМП оказывало 11 медицинских организаций, расположенных на территории Алтайского края, из которых 9 краевых государственных бюджетных медицинских организаций, 1 – федеральное, 1 – негосударственное.

Таким образом, проведенный нами анализ динамики развития ВМП в субъекте РФ – Алтайском крае, показал, что объемы оказанной ВМП за исследуемый период (2006–2014 гг.) увеличились в 19 раз (с 713 пациентов в 2006 году до 13 173 пациентов в 2014 году). Повышение уровня доступности для населения Алтайского края осуществлялось через увеличение объемов ВМП, оказываемой за счет средств федерального и краевого бюджетов, числа медицинских учреждений, являющихся исполнителями государственного задания на оказание ВМП, а также строительства федерального центра высоких медицинских технологий. Полученные результаты подтвердили гипотезу: финансирование государственного задания на оказание ВМП в государственных и региональных (муниципальных) медицинских организациях выступает фактором развития ВМП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.04.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карташев В.Н., Колядо В.Б., Трибунский С.И., Колядо Е.В. К оценке эффективности реализации государственных программ развития сельского здравоохранения // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25. №3. Вып. 1. – С.69-71.
2. Рыбальченко И.Е. Государственные задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, ведомственные и региональные аспекты // Менеджер здравоохранения. – 2013. – №2. – С.36-42.
3. Стародубов В.И. Национальный проект «Здоровье» дает нам шанс вывести уровень оказания медицинской помощи населению на новые параметры // Менеджер здравоохранения. – 2006. – №10. – С.3-6.

– 2006. – №10. – С.3-6.

4. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Карташев В.Н., Колядо Е.В. Ресурсное обеспечение и результативность работы учреждений здравоохранения Сибирского федерального округа // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2011. – Т. 26. №1-2. – С.159-162.

5. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Лещенко И.Ж. Методическое единство территориально-отраслевого и программно-целевого планирования здравоохранения в организации оказания специализированной медицинской помощи населению Алтайского края // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 78. №6. – С.84-88.

REFERENCES

1. Kartashev V.N., Kolyado V.B., Tribunskiy S.I., Kolyado E.V. On estimation of efficient implementation of the state programs of development of rural healthcare // Siberskiy Medicinskiy Zhurnal (Tomsk). – 2010. – Vol. 25. №3. Is. 1. – P.69-71. (in Russian)
2. Rybalchenko I.E. State tasks of rendering high-tech medical care: departmental and regional aspects. // Manager Zdravookhranenia. – 2013. – №2. – P.36-42. (in Russian)
3. Starodubov V.I. "Healthcare" national project gives a chance to bring the medical care rendered to the population to a new level // Manager Zdravookhranenia. – 2006. – №10. – P.3-6. (in

Russian)

4. Tribunskiy S.I., Kolyado V.B., Kartashov V.N., Kolyado E.V. Resources provision and performance of health care institutions of the Siberian Federal District // Siberskiy Medicinskiy Zhurnal (Tomsk). – 2011. – Vol. 26. №1-2. – P.159-162. (in Russian)

5. Tribunskiy S.I., Kolyado V.B., Kolyado E.V., Leshchenko V.A. Oriented healthcare planning within the context of rendering specialized medical care to the population of the Altai Territory // Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie. – 2012. – Vol. 78. №6. – P.84-88. (in Russian)

Информация об авторах:

Абраменко Лариса Владимировна – начальник сектора специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи отдела организации медицинской помощи взрослому и детскому населению Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности. Рабочий адрес: 656031, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Красноармейский, 95а, тел. (3852) 627766, факс (3852) 628098, e-mail: krayzdrav@zdravalt.ru; Карташев Валерий Николаевич – главный врач Тальменской центральной районной больницы, м.н.с. Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 658030, Алтайский край, Тальменский район, п.г.т. Тальменка, ул. Кирова, 68, тел. 8(38591) 27179, e-mail: crb6501@mail.ru; Колядо Елена Владимировна – к.м.н., доцент, заведующая лабораторией проблем охраны здоровья сельского населения, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО АГМУ, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, 106, тел. (3852) 24-64-82, e-mail: centricmed@inbox.ru; Колядо Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, научный сотрудник лаборатории проблем охраны здоровья сельского населения, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Комсомольский 106, тел. (3852) 246482, e-mail: ozizagmu@agmu.ru; Насонов Сергей Викторович – к.м.н., заместитель начальника Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности; Трибунский Сергей Иванович – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: tribunskiy@mail.ru

Information About The Authors:

Abramenko Larisa V. – Head of the Specialized and High-Tech Medical Care Sector of the Department of Medical Care Organizing for Children and Adults, Altai Krai Central Department of Public Health Care and Pharmaceuticals, 656031, Altai Territory, Barnaul, pr. Krasnoarmeysky, 95-a, tel. (3852) 62-77-66, fax (3852) 628098, e-mail: krayzdrav@zdravalt.ru; Kartashev Valeriy N. – Head Doctor of Talmenka Central District Hospital, Junior Research Scientist of Research Institute of Complex Hygiene Problems and Professional Diseases, 658030, Altai Territory, Talmenka District, Talmenka, Kirova str., 68, tel. (38591) 27179, e-mail: crb6501@mail.ru; Kolyado Elena Vladimirovna – MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Chief of the Laboratory of Rural Health Protection Problems, Research Institute of Complex Hygiene Problems and Professional Diseases, Novokuznetsk, Associate Professor of the Department of Public Health Care, Altai State Medical University, e-mail: centricmed@inbox.ru; Kolyado Vladimir B. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Chairman of the Department of Public Health Care, Altai State Medical University, Research Scientist of the Laboratory of Rural Health Protection Problems, Research Institute of Complex Hygiene Problems and Professional Diseases, e-mail: ozizagmu@agmu.ru; Nasonov Sergey V. – MD, PhD (Medicine), Deputy Head of the Altai Krai Central Department of Public Health Care and Pharmaceuticals, e-mail: krayzdrav@zdravalt.ru; Tribunskiy Sergey I. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Public Health Care, Altai State Medical University, e-mail: tribunskiy@mail.ru.

© ГОЛЬМЕНКО А.Д., ИЛЬИН В.П., ХАПТАНОВА В.А., ВЫГОВСКИЙ Е.Л. – 2016
УДК: 616-092

ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Александр Дмитриевич Гольменко¹, Владимир Петрович Ильин¹,
Валентина Абовна Хаптанова², Евгений Леонидович Выговский³

(¹Иркутский государственный университет, ректор – д.ф.-м.н., проф. А.А. Аргучинцев, кафедра психодиагностики и практической психологии, зав. – к.п.с.н., доц. В.Г. Петров; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Балабина; ³Медсанчасть ИАПО, гл. врач – Е.Л. Выговский)

Резюме. Нарушение адаптации это динамическое состояние, структурно включающее три компонента: синдром профессионально-психологической дизадаптации (СППД) + заболеваемость + взаимодействие СППД и заболеваемости у медицинских работников. Данный подход и сама проблема очень многообразная и имеет как теоретическое, так и важное практическое значение. Сформулирована гипотеза о том, что СППД является предвестником развития заболеваемости. Изучена СППД и заболеваемость в медицинском трудовом коллективе. В структуре заболеваемости выявлены ведущие классы заболеваемости: болезни органов дыхания (50%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (19%), болезни системы кровообращения (8%). Наиболее высокие показатели синдрома профессионально-психологической дизадаптации отмечаются в группе со стажем 0-5 лет. Причина возникновения – это длительный период не работы по специальности, который приводит к снижению саморегуляции, психологической защиты, общетеоретического и практического профессионального уровня. Рекомендуется профилактическую работу в организации направить на проведение психологических тренингов, курсов повышения квалификации или введения наставничества.

Ключевые слова: профессионально-психологическая дизадаптация, заболеваемость, профилактика.

PROFESSIONAL AND PSYCHOLOGICAL ADAPTATION OF MEDICAL WORKERS

A.D. Golmenko¹, V.P. Ilyin¹, V.A. Haptanova², E.L. Vygovskiy³

(¹Irkutsk State University; ²Irkutsk State Medical University; ³IAPO medical unit, Irkutsk, Russia)

Summary. Violation of adaptation is a dynamic condition, structurally consisting of three components: a syndrome of professional psychological disadaptation (SPPD) + morbidity + interaction SPPD incidence and morbidity in health care workers. This approach and the problem itself is very diverse and has both theoretical and practical importance. A hypothesis is formed that the SPPD is a precursor of disease development. SPPD and morbidity in medical staff have been studied. In the structure of morbidity several classes of diseases were revealed: respiratory diseases (50%), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (19%), cardiovascular diseases (8%). The highest rates of professional psychological disadaptive syndrome is observed in the group with experience of 0-5 years. The cause – a long period of not working in profession, which leads to a decrease of self-regulation, psychological defense, general theoretical and practical professional level.

It is recommended a preventive work in the organization, direct to psychological trainings, refresher courses or the introduction of mentoring.

Key words: professional psychological disadaptation, morbidity, prevention.

Адаптация медицинских работников к условиям производственной деятельности в учреждениях здравоохранения является одним из важнейших компонентов в общей системе профессиональной подготовки и профессионального становления специалиста.

Определение основных закономерностей адаптации работников на новых рабочих местах, выделение сотрудников с низкой адаптивной способностью, выявление факторов, препятствующих успешной адаптации новичков, позволяют решить множество управленческих проблем и существенно повысить эффективность труда [3].

Адаптация – это процесс приспособления к изменяющимся условиям среды и достижения одновременного равновесия между средой и организмом.

Цель адаптации – помочь новым сотрудникам включить-

ся в жизнь организации, снизить чувство тревожности и неуверенности, уменьшить производственные издержки, сократить текучесть кадров.

Мы рассматриваем адаптацию как процесс, состоящий из профессиональной и психологической адаптации. При этом, профессиональная адаптация включает приспособление человека к новым для него условиям труда, а психологическая адаптация – особенности человека (его психику), все стороны его бытия и различные виды деятельности (прежде всего профессиональную), в которые он непосредственно включён.

Нарушение адаптации это динамическое состояние, структурно включающее три компонента: синдром профессионально-психологической дизадаптации (СППД) + заболеваемость + взаимодействие СППД и заболеваемо-

сти у медицинских работников. Данный подход и сама проблема очень многообразная и имеет как теоретическое, так и важное практическое значение. В данном контексте нарушение здоровья можно представить как сочетание компонент: СППД (психологический компонент) + заболеваемость (соматический компонент), так и психосоматический, включающий взаимодействие выше перечисленных компонент. При этом психологический компонент мы рассматривали как начальную стадию синдрома профессионально-психологической дизадаптации, а соматический – как более выраженную степень синдрома профессионально-психологической дизадаптации, приводящую к дальнейшим нарушениям в сочетанности психологических нарушений и заболеваемости.

Синдром профессионально-психологической дизадаптации (СППД) – это совокупность многоуровневых процессов снижения приспособления индивидуальных особенностей человека к профессиональной деятельности, которые приводят к нарушению взаимодействия с внешней и внутренней средой. Крайнее состояние дизадаптации, когда резервные возможности оказываются исчерпанными, – дезадаптация, которая ведет к сокращению границ адекватного и целенаправленного поведения и профессиональной деятельности человека, т.е. к невротическим расстройством или соматическим нарушениям функций организма.

При оценке профессиональной адаптации мы рассматриваем СППД и заболеваемость как самостоятельные (изолированные) компоненты, а так же их взаимодействие. Для этого мы предприняли попытки выявить эффект их взаимодействия (более или менее аддитивный), взаимосвязи и взаимообусловленности. Более того, основываясь на известной теории о формировании психосоматической патологии, мы сформулировали гипотезу о том, что СППД является предвестником развития заболеваемости. Проверку и доказательство справедливости данной гипотезы выполнили при исследовании процессов СППД и развития заболеваемости в медицинском трудовом коллективе. На первом этапе мы изучили заболеваемость медицинских работников с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) методом сплошной выборки, при этом учитывались: структурное подразделение, возраст, класс заболеваемости по МКБ-10, количество дней нетрудоспособности, медицинские и общий стаж, специальность. Выборка составила 285 случаев за 2014 год.

Анализ структуры заболеваемости показал, что ведущими классами заболеваемости являются: болезни органов дыхания (50%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (19%), болезни системы кровообращения (8%), болезни органов пищеварения, болезни глаза и его придаточного аппарата 4% соответственно.

Результаты анализа заболеваемости выявили, что в каждом классе заболеваемости существуют отдельные возрастные группы, которые чаще страдают данной патологией. Так, инфекционными и паразитарными болезнями в большей степени болеют сотрудники 30-40 лет, новообразованиями – 55-60 и 30-35 лет, болезнями нервной системы – 60 и старше и 30-35 лет и т.д.

В каждой возрастной группе вклад отдельных классов в общую заболеваемость разный. Так, в возрастной группе 20-25 лет общую заболеваемость формируют следующие классы: болезни мочеполовой системы (50%), болезни глаза и его придаточного аппарата (12%), инфекционные и паразитарные инфекции (11%) и т.д. В возрастной группе 30-35 лет: инфекционные и паразитарные инфекции (33%), новообразования (18%), болезни мочеполовой системы (12%), нервной системы (11%) и т.д.

Результаты анализа распределения заболеваемости в отдельных классах в зависимости от специальности указывают на то, что инфекционными и паразитарными заболеваниями чаще болеют: обслуживающий персонал (57%), врачи, мед.сестры и заведующие отделениями (14%). Новообразованиями – медицинские сестры (66%) и обслуживающий персонал (33%). Болезнями нервной системы – обслуживающий персонал и санитарки (28%), врачи, мед.сестры, сестры хозяйки (14%) и т.д.

Врачи чаще болеют болезнями органов дыхания (51%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (18%), глаза и его придаточного аппарата (8%) и мочеполовой системы (6%). Медицинские сестры – болезнями органов ды-

хания (53%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (21%), системы кровообращения (7%), глаза и его придаточного аппарата (6%) и т.д.

Результаты анализа распределения заболеваемости в отдельных классах в зависимости от медицинского стажа показали, что инфекционными и паразитарными инфекциями чаще болеют медицинские работники, у которых стаж 0-5 лет (42%), 5-10 лет (28%), 20-25 и более 35 лет (14%). Новообразованиями при стаже 10-15 лет (66%) и 0-5 лет (33%).

Анализ заболеваемости показал, что в зависимости от медицинского стажа изменяется структура общей заболеваемости. Так, стаж работы 0-5 лет характеризуется преобладанием болезней органов дыхания (46%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (28%), системы кровообращения (7%), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (5%). Стаж 5-10 лет – болезни органов дыхания (48%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, системы кровообращения, глаза и его придаточного аппарата (11%).

Мы сравнили совпадение медицинского стажа и общего и получили, что только у 30,36% медицинских работников он совпадает. Далее постепенно идет увеличение доли медицинского стажа, достигая максимальных показателей к 20-25 годам, а затем отмечается уменьшение к 25-30 годам (увольнение или другие причины) и максимальных показателей медицинского стажа достигает к 30 и старше. Совпадение медицинского стажа и общего отмечается у врачей в 51%, медицинских сестер – в 58%, санитарок – в 17%. Разница между общим и медицинским стажем в среднем составляет у врачей 7 лет, медицинских сестер – 8 лет, санитарок – 23 года. Минимальные и максимальные показатели разницы между медицинским и общим стажем отмечаются у врачей от 1 года до 37 лет, медицинских сестер – 1-44 года, санитарки – 2-50 лет.

Из выше сказанного можно сделать выводы о том, что динамика вхождения в профессию медицинского работника может быть отсрочена на годы. Вместе с тем, установлена единица измерения устаревания знаний специалиста – так называемый «период полураспада компетентности», когда в результате появления новой информации компетентность специалистов снижается на 50% и в настоящее время она равна 3-4 годам.

В результате исследования мы выявили, что наиболее высокие показатели синдрома профессионально-психологической дизадаптации и дезадаптации отмечается группе со стажем 0-5 лет. Таким образом, причина возникновения дизадаптации и дезадаптации на начальном профессиональном этапе (0-5 лет) становления специалиста характеризуется тремя наиболее важными, на наш взгляд, причинами. Во-первых, длительный период не работы по специальности приводит, особенно на начальном этапе, к тому, что страдает психологический компонент: самореализация, саморегуляция, психологические защиты и т.д. Во-вторых, в профессиональном плане, у человека который приходит в профессию после длительного отсутствия в ней нарушается профессиональный компонент: снижается общетеоретический и практический профессиональный уровень.

В-третьих, мы считаем, что в первую очередь подвержены дизадаптации специалисты, у которых профессиональная направленность не совпадает с выбранной специальностью. Профессиональная пригодность определяется совокупностью индивидуальных особенностей человека, влияющих на успешность освоения какой-либо трудовой деятельности и эффективность ее выполнения. К их числу относятся качества, характеризующие особенности трудового воспитания и обучения, профессиональной подготовленности, психологической структуры личности, состояния здоровья и физиологических функций, физического развития, которые определяются требованиями профессии [1].

Наши многолетние исследования показали, что у 60-70% студентов выявлено несоответствие параметров профессиональной пригодности и будущей профессии [2]. Это подтверждают и наши результаты анализа сопряженности признаков медицинского и общего стажа у медицинских работников, согласно которого, после окончания медицинского университета только 30,4% специалистов идет работать в практическую медицину.

Профилактическая работа в организации должна быть

направлена на повышение психологического и профессионального компонентов специалистов, которые имеют длительный срок не работы в профессии, путем проведения психологических тренингов и курсов повышения квалификации или введения наставничества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело

спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

Работа поступила в редакцию: 18.02.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодров В.А. Психология профессиональной пригодности. Учебное пособие для вузов. 2-е изд. – М.: ПЕР СЭ, 2006. – С.12.
2. Гольменко А.Д. Психологические критерии оценки профессиональной пригодности. – Иркутск: РИО СИПЭУ, 2008. – С.139.
3. Масляков В.В., Левина В.А., Романова И.В., Нехотящая Н.М. Адаптация молодых специалистов сестринского дела в хирургическом отделении // Фундаментальные исследования. – 2013. – №8-2. – С.479-485.

REFERENCES

1. Bodrov V.A. Psychology of professional suitability. Textbook for high schools. 2nd izd. – Moscow: PER SE, 2006. – P.12. (in Russian)
2. Golmenko A.D. Psychological evaluation criteria of professional suitability – Irkutsk: RIO SIPEU, 2008. – P.139. (in Russian)
3. Maslyakov V.V., Levin V.A., Romanov I.V., Nехotyaschaya N.M. Adaptation of young experts of nursing in the surgical department // Fundamentalnie Issledovania. – 2013. – №8-2. – P.479-485. (in Russian)

Информация об авторах:

Гольменко Александр Дмитриевич – д.м.н., профессор кафедры, 664011 г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 9, e-mail: a.golmenko@mail.ru; Ильин Владимир Петрович – д.б.н., профессор кафедры, 664011 г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 9, e-mail: petr_38rus@mail.ru; Хаптанова Валентина Абаевна – к.м.н., ассистент кафедры, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: haptanowa@yandex.ru; Выговский Евгений Леонидович – главный врач, 664002, г.Иркутск, ул. Жукова, 9.

Information About the Authors:

Golmenko Alexander D. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, 664011, Russia, Irkutsk, Sukhbaatar str., 9, e-mail: a.golmenko@mail.ru; Ilyin Vladimir P. – PhD, DSc (Biology), professor, e-mail: petr_38rus@mail.ru; Haptanova Valentine A. – MD, PhD, assistant of the department, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: haptanowa@yandex.ru; Vygovskyy Evgeny L. – chief physician, 664002, Russia, Irkutsk, Zhukov str., 9.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ЖАРГАЛСАЙХАН Н., ОЮУНЧИМЭГ Ш. – 2016
УДК: 37.015.3:37.013.77

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ЭРГОНОМИКА

Н. Жаргалсайхан, Ш. Оюунчимэг
(Монгольский государственный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия)

Резюме. Статья посвящена изучению влияния информационных технологий на эргономику. В ходе нашего исследования была выявлена статистическая связь между возрастными группами и опытом их работы на компьютере, а также изучено влияние использования технического оборудования на здоровье граждан.

Ключевые слова: Монголия, информационные технологии, эргономика, компьютер, негативное влияние на здоровье.

INFORMATION TECHNOLOGIES AND ERGONOMICS

N. Zhargalsaikhan, Sh. Oyuunchimeg
(Mongolian State University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary. The paper studies the impact of information technologies on ergonomics. In our study a statistical association between age groups and experience of their work on the computer have been studied as well as the effect of the use of technical equipment on health of citizens.

Key words: Mongolia, information technology, ergonomics, computer, a negative impact on health.

«Эргономика» – это научная дисциплина, изучающая взаимодействие человека и других элементов системы, а так-

же сфера деятельности по применению теории, принципов, данных и методов этой науки для обеспечения благополучия

человека и оптимизации общей производительности системы¹. Эргономика – это изучение человека и его деятельности в условиях современного производства с целью совершенствования орудий труда, улучшения условий работы и оптимизации трудового процесса. В современное время компьютер используется для многих целей.

В Монголии в середине 1980-х годов были установлены первые 286 компьютеров, на котором люди начали работать и использовать дискеты или жесткие диски. Благодаря компьютерам наша интеллектуальная работа облегчилась, тем самым возросло использование компьютера.

Компьютер – это хорошая машина, но необходимо беречь своё здоровье от частого использования. Чрезмерная работа на компьютере вызывает различные проблемы со здоровьем человека, такие как перенапряжение глаза, спины, ног и рук, боли и поражения мягких тканей.

Целью данного исследования является изучение влияния на здоровье человека использование компьютера на работе.

Материалы и методы

Проведено исследование состояния использования компьютеров государственными служащими, преподавателями и сотрудниками Дарханской медицинской школы Монгольского национального университета медицинских наук путем наблюдения и обследования в течение определенного периода рабочего времени. В нем участвовало 50 человек.

Из 50 человек, участвовавших в этом исследовании, 20 (40%) человек были в возрасте 40-49 лет. Кроме того, в нем участвовали те, кто имели определенный опыт работы над компьютером со школы. В ходе опроса 84% всех участников работают ежедневно над компьютером. 32,0% (16 человек) из них используют компьютер в день 3-4 раза между занятиями и в свободное время.

Результаты и обсуждение

На сегодня правильным считается, чтобы компьютер не находился рядом с ярко освещенным окном. Исходя из этого, следует изменить местоположение компьютера, чтобы монитор был расположен дальше от окон либо яркого света солнца. Среди участвовавших в опросе, 33 (66%) человека считают, что если экран компьютера находится рядом с источником яркого света, то это правильно.

Не менее важным является вопрос отдыха от работы с компьютером. Из опрошенных без регулярного отдыха работают с компьютером 40%, а периодически делают перерывы для отдыха – 60%. Кроме того, длительная работа на компьютере вызывает высокую вероятность повышения некоторых заболеваний, таких как снижение гибкости, нарушения зрения.

¹ http://iea.cc/01_what/WhatErgonomics.html

ЛИТЕРАТУРА

1. Психология труда, инженерная психология и эргономика: Труды Международной научно-практической конференции «Эрго-2014» / Под ред. А.Н. Анохина, П.И. Падерно, С.Ф. Сергеева. – СПб.: Межрегиональная эргономическая ассоциация, 2014. – 452 с.
2. Microsoft Word-2010 потребительская программа
3. IBM Adobe SPSS -17 потребительская программа
4. www.tsahim.net
5. www.kt.mn

Информация об авторах:

Н. Жаргалсайхан – преподаватель Дарханской медицинской школы Монгольского национального университета медицинских наук (г.Улан-Батор, Монголия), e-mail: jar_119@yahoo.com; Ш.Оюунчимэг – преподаватель Дарханской медицинской школы Монгольского национального университета медицинских наук (г.Улан-Батор, Монголия)

Information About the Authors:

N. Zhargalsaikhan – teacher Darkhan Medical School of the Mongolian National University of Medical Sciences (Ulaanbaatar, Mongolia), e-mail: jar_119@yahoo.com; Sh.Oyuunchimeg – teacher Darkhan Medical School of the Mongolian National University of Medical Sciences (Ulaanbaatar, Mongolia)

Респондентами дискутируется положение монитора компьютера по отношению к человеку за ним работающему. 68,6% участников опроса ответили, что необходимо поставить монитор компьютер под углом, а 32,3% из них предпочли строго вертикальное положение монитора компьютера. Последние справедливо считают, что вертикальное положение монитора компьютера является хорошей профилактикой возникновения боли в шее. К сожалению, 50% опрошенных ответили, что никогда не выполняют упражнений для глаз. Постоянная работа на компьютере без отдыха становится основой заболевания.

Не менее важным с позиции эргономики является расстояние от работающего до монитора компьютера. 54,0% опрошенных считают, что 40 см – это нормальное расстояние между экраном и органом зрения человека, 30% – 50 см, 16,0% – 60 см, при этом 52,0% респондентов полагают, что 40-сантиметровое расстояние – это слишком близкое.

Респонденты ответили, что для предотвращения электромагнитных излучений с экрана компьютера необходимо использовать экран с наименьшим излучением электромагнитного поля или поставить специальную защиту. Также предлагалось попробовать сидеть, по крайней мере, на расстоянии 50-56 см от экрана либо увеличить шрифт на экране.

Среди опрошенных 80% преподавателей и сотрудников ответили, что всегда используют методы профилактики возникновения болезни, 32% из них использует их 3-4 раза в день, 66% из них ставит экран монитора под углом, 62% из них предпочитает экран с наименьшим излучением радиации, 54% из них считает, чтобы компьютер находился рядом с окном.

Среди опрошенных 90% знает об отрицательном влиянии компьютера на здоровье человека, но они не принимают меры для его предотвращения.

Таким образом, 68,0% опрошенных имеет представление об отрицательном влиянии работы на компьютере в течение длительного времени, 32,0% из них имеет представление о возможности возникновения 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.

Работа поступила в редакцию: 17.06.2015 г.

REFERENCES

1. Work Psychology, engineering psychology and ergonomics: Proceedings of the International scientific and practical conference «Ergo-2014» / Ed. A.N. Anokhin, P.I. Paderno, S.F. Sergeeva. – St. Petersburg: IREA, 2014. – 452 p. (in Russian)
2. Microsoft Word-2010 consumer program
3. IBM Adobe SPSS-17 consumer program
4. www.tsahim.net
5. www.kt.mn

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© АКУМУРАДОВ А., РАХМАНОВ О.Х., ШАЙЫМОВ Б.К., НУРЫЕВ С., ХАЛМЕДОВ Б.С., ГОЧМУРАДОВ М.К. – 2016
УДК: 581.9:615.322(575.4)(235.132)

ИСЧЕЗАЮЩИЕ И РЕДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ ФЛОРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОПЕТДАГА

Алламурад Акмурадов¹, Ораздурды Худайназарович Рахманов², Бабагулы Керимович Шайымов¹, Сапармырат Нурыев¹, Базар Сейитмамедович Халмедов¹, Мухамметнур Гурбанназарович Гочмурадов¹
(¹Государственный медицинский университет Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан, ректор – д.м.н. А.М. Оразалиева, кафедра медицинской биологии и генетики, зав. – к.б.н. Т.П. Кичикулова; кафедра медицинской биологии и физики, зав. – к.ф.-м.н. С. Нурыев; кафедра патологической анатомии, зав. – к.м.н. Б.С. Халмедов; ²Ахалский отдел профилактики Центра особо опасных инфекций Государственной санитарной эпидемиологической службы МЗ и МП Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан, начальник – к.м.н. Л.А. Шамурадова)

Резюме. Центральный Копетдаг располагает богатейшими растительными ресурсами. Их глубокое изучение – одна из актуальных задач, связанных с проблемами сохранения исчезающих, редких, реликтовых и эндемичных видов. В многомерной оценке лекарственных растений определенное значение имеют указания на практическую ценность и их рациональное использование. Для сохранения ценнейшего генофонда лекарственных растений Копетдага необходимо целенаправленное изучение их биологии, экологии, а также разработка научных основ охраны и введение в культуру.

Ключевые слова: местообитание, реликтовый, эндемик, папоротник, природные популяция, мониторинг, туркменская народная медицина, Красная книга Туркменистана, Копетдаг.

ENDANGERED AND RARE MEDICINAL PLANTS OF THE CENTRAL KOPETDAG

A. Akmuradov¹, O.H.Rahmanov², B.K.Shaiymov¹, S. Nuryev¹, B.S. Halmedov¹, M.G. Gochmuradov¹
(¹Turkmen State Medical University, Ashgabat, Turkmenistan, ²Akhal Branch of the Center for the Prevention of Particular Dangerous Infections at the State Sanitary and Epidemiological Service, Ministry of Public Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan)

Summary. The Central Kopetdag is rich in plant resources. Their deep studying is an important task connected with the problem of preserving endangered, rare, relict and endemic species. Multidimensional assessment of medicinal plants emphasizes their practical value and rational use. For preserving the genofond of the Kopetdag medicinal plants it is necessary to study their biology and ecology, work out their scientific background and introduction into the culture.

Key words: habitats and study, relict, endemic, ferns, natural population, monitoring, Turkmen folk medicine, The Red Data Book of Turkmenistan, Kopetdag.

Горный Туркменистан, в том числе территория Центрального Копетдага, располагает богатейшими растительными ресурсами. Их глубокое изучение – одна из актуальных задач, связанных с проблемами сохранения исчезающих, реликтовых и эндемичных видов. В многомерной оценке лекарственных растений определенное значение имеют указания на практическую ценность и их рациональное использование [1,8]. Сведения о распространении и запасах естественного сырья большинства лекарственных растений недостаточны; многие виды стали редкими, некоторые – реликтами.

Цель работы – комплексное изучение природного сырья исчезающих и редких лекарственных растений флоры Центрального Копетдага и сопредельных территорий.

В рамках статьи описаны ключевые виды лекарственных растений, хорошо знакомые авторам по личным наблюдениям в природе, во время экспедиционных выездов в 2006-2015 гг. Приведём сведения о некоторых лекарственных растениях Центрального Копетдага.

Щитовник бородачосный (*Dryopteris barbigera* (Hook.) O. Kuntze.) – многолетнее травянистое растение семейства щитовниковых (*Aspidiaceae* Mett. ex Frank). Редкий реликтовый, копетдаг-горносреднеазиатский папоротник. В Центральном Копетдаге распространен: Чопандаг, Зупи, Шушанга, Бабазав. Местообитание связано с верхним поясом гор (1800-2800 м над ур. м.) [12].

Во время полевых работ в 2007 г. в Арчабиле (ущелья Буденовский, Семансур, Сарыхазав, Сандыклызав) нами впервые обнаружены новые местонахождения вида. В верховье ущелья Буденовский на площади 2000 м² отмечены 46 особей. В ущельях Семансур на такой же площади сделаны промеры трех особей, в центре Сарыхазав отмечены 2 экземпляра [2,6].

Для сохранения природных популяций необходимо вести мониторинг за жизнеспособностью вида, взять под контроль все известные местонахождения и продолжить поиск новых, изучить биологию и экологию. Очень редкий, в то же время, исчезающий вид, заслуживает внесения в список 4-го издания Красной книги Туркменистана.

В народной медицине отвар применяется в качестве противоглистного, кровоочистительного, кровоостанавливающего, болеутоляющего средства. В туркменской народной медицине широко практикуются ванны при кожных заболеваниях [3,5,6,7].

Костец волосовидный (*Asplenium trichomanes* L.) – многолетнее травянистое растение семейства асплениевых (*Aspleniaceae* Mett. ex Frank), сокращающийся в численности, редкий реликтовый, голарктический вид [9]. В Центральном Копетдаге распространен: Чопандаг, Арчабил, Ханяйла, Гиндивар. Местообитание – средний и верхний пояса гор (1600-2800 м над ур. м.) среди арчевников [12].

Во время полевых работ в 2007 г. в Арчабиле (ущелья Буденовский, Семансур, Сарыхазав, Сандыклызав) нами впервые обнаружены новые местонахождения, в верховье ущелья Буденовский на площади 1000 м² подсчитан 21 экземпляр [2,6]. Здесь основными лимитирующими факторами являются выпас скота и смыв горных склонов селевыми потоками.

Является очень редким, исчезающим растением, внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011) [11].

В народной медицине трава используется как ранозаживляющее, тонизирующее средство; настои и отвары – при заболеваниях мочевого пузыря, венерических болезнях [2,3,5,7].

Костец постенный (*A. ruta-muraria* L.) – многолетнее травянистое растение из семейства асплениевых. Редкий

реликтовый голарктический вид. Произрастает в урочищах Сандыклы, Арчабил, Шушанга, Гиндивар. Местообитания – преимущественно сырые ущелья северных склонов, трещины скал на высоте 1600-2800 м над ур. м. [6,9,12].

В Арчабиле за период с 24 августа по 25 сентября 2007 г. (ущелья Будёновское, Семансур, Сарыхазав) нами впервые обнаружены новые точки местонахождения. В верховьях ущелья Будёновское на площади 1000 м² отмечены 17 особей [6].

Для сохранения вида в природе необходимо его глубокое изучение, контроль численности и состояния. Вид малочислен, поэтому необходимо внести его в 4-е издание Красной книги Туркменистана.

В туркменской народной медицине использовался этот папоротник в виде отвара и настоя как отхаркивающее средство при болезнях органов дыхания. Кроме этого, применяется при головной боли, реже – при желтухе, водянке и как средство при запоре. В народной медицине надземные части костца применяются как мочегонное, усиливающее перистальтику кишечника, болеутоляющее, средство при венерических заболеваниях и болях мочевого пузыря, как потогонное средство при простудных заболеваниях, а корневище – как противоглистное и вяжущее средство [3,5,7].

Скребница аптечная (*Ceterach officinarum* Willd.) – многолетнее травянистое растение семейства асплениевых, сокращающийся в численности, исчезающий древне-средиземноморский вид [10]. В Центральном Копетдаге распространен: Хунча, Гуртсувы, Гиндивар, Геокдере, Душак, Арваз, Асельма, Даштой, Арчабил (Фирюза), Семансур, Шушанга. Местообитание – средний и верхний пояса гор (1600-2800 м над ур. м.) среди арчевников, влажные участки, трещины скал [9,11,12].

При проведении исследований в период с 24 августа по 25 сентября 2007 г. в Арчабиле (верховье ущелья Будёновское) на площади 2000 м² отмечены 3 популяции из 146 особей [6].

Во время полевых работ в 2007 г. и повторно 2015 г. в ключевых участках Бабазав (ущелья 22 щель) и Гермаб (урочища Мурзедаг) Копетдагского государственного природного заповедника нами впервые обнаружены новые местонахождения, в верховье ущелья Мурзедаге на площади 10 м² подсчитан 12 экземпляр.

Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (2011).

Скребница аптечная известна с древних времен. В туркменской народной медицине настоем трав скребницы используется как ранозаживляющее и антигельминтные средство, против гастрита, язвы желудка и кишечных заболеваний [3,5,7,8].

Тюльпан Михеля (*Tulipamicheliiana* Th. Hoog) – многолетнее луковичное травянистое растение семейства лилейных (*Liliaceae* Juss.). В Центральном Копетдаге распространен: Караялчи, Мисинев, Куркулаб, Арчабил, Куртсув, Бабазав, Дагиш, Даштой, Асылма, Ховдан. Произрастает от предгорий до верхнего пояса гор (300-2800 м над ур. м.) [9,11,12].

На участках Арчабил и Гёкдере весной 2014 г. на семи площадках в 10 м² подсчитано 10; 3; 3; 8; 2; 9; 20 экземпляров.

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). Численность ежегодно сокращается из-за сбора луковиц и выпаса скота. Для сохранения следует наладить охрану и пропаганду среди населения.

В туркменской народной медицине порошки из луковиц жуют в качестве отхаркивающего средства; отвары цветков применяют при мягких опухолях, нарывах, чирьях, гнойных ранах. Вдыхание сока цветков открывает закупоренные сосуды головного мозга, свежий сок в смеси с пчелиным медом улучшает зрение, употребляется для устранения бельма, при внешних повреждениях глазного яблока [2].

Тюльпан Вильсона (*Tulipa wilsoniana* Th. Hoog) – многолетнее травянистое растение семейства лилейных (*Liliaceae* Juss.), эндемик. Произрастает на высоте 600-1600 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространен: Тагарев, Сарымсакли, Мисинев, Хейрабад, Чаек, Душакэредаг, Ванновский [9,12].

Относится к числу редких травянистых растений. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Введен в культуру. Выращивается в Ашхабадском ботаническом саду. Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011).

В туркменской народной медицине луковицы применяют для заживления ран; лепестки – как отхаркивающее, успокаивающее средство при головной боли, закупорках в голове [2].

Тюльпан Гуга (*Tulipa hoogiana* V. Fedtsch.) – многолетнее травянистое растение семейства лилейных (*Liliaceae* Juss.), эндемик. Произрастает на высоте 600-1600 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространен: Хыздере, Арваз, Тагарев, Дегирменли, Мисинев, Мергенолен, Чопандаг, Душакэредаг [2,6,10,11,12].

Относится к числу растений уязвимый вид. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Введен в культуру. Выращивается в Ашхабадском ботаническом саду. Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011) и Красный список МСОП (1998) [10,14].

В туркменской народной медицине луковицы используются как кровоостанавливающее, общеукрепляющее, иммуностимулирующее средство. Сок свежих листьев применяют при раневых кровотечениях, в смеси с пчелиным медом – при бельме, ухудшении зрения, внешних повреждениях глазного яблока [2].

Гиацинтелла закаспийская (*Hyacinthella transcaspica* Litv.) – многолетнее травянистое растение семейства лилейных (*Liliaceae* Juss.), эндемик Копетдаг-Хорасанской гор. Произрастает на высоте 1200-2800 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространен: от Арваза до Ховдана и Асылмы, Чопандаг, Ризараш, Луджа [10,12].

Относится к числу травянистых растений на грани исчезновения. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Введен в культуру. Выращивается в Ашхабадском ботаническом саду. Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (2011) и Красный список МСОП (1998) [10,14].

В туркменской народной медицине соком лечат опухоли яичек, он также препятствует росту волос и отодвигает половую зрелость [2].

Гиацинт Литвинова (*Hyacinthus litwinowii* Czerniak.) – многолетнее травянистое растение семейства лилейных (*Liliaceae* Juss.), эндемик. Произрастает на высоте 800-1600 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространен: Нохур, Арваз, Дегирменли, Сулюкли, Мергенолен, Мурзедаг, Куркулаб, Хейрабад, Арчман, Караялчи [10,12].

Относится к числу редких травянистых растений. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Введен в культуру. Выращивается в Ашхабадском ботаническом саду. Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011).

На ключевом участке Арваз в ущелье Караялчи нами весной 2014 г. подсчитано от 1 до 25 экз./м².

В туркменской народной медицине сырые или запеченные луковицы применяют при нарывах, фурункулах, язвах, гнойных ранах; сок препятствует росту волос, отодвигает половую зрелость, лечит опухоли яичек [2].

Лук Вавилова (*Allium vavilovii* M. Pop. Et Vved.) – луковичный поликарпик семейства луковых (*Alliaceae* J. Agardh). Копетдаг-хорасанский эндемик [11]. В Центральном Копетдаге распространен: Нохур, Арчман, Арваз, Алмаджик, Бахарли, Куркулаб, Гермаб, Хейрабад, Душакэредаг, Арчабил, Даштой, Ховдан. Произрастает в нижнем и среднем поясах гор (700-1500 м над ур. м.) [10,12].

Летом 2006 г. в ущелье Даштой в двух микрогруппировках на площади 1775 м² в 616 гнездах нами подсчитано 1260 луковиц. Летом 2007 г. в ущельях Арчабил и Сарыхазав были обследованы местообитания природной популяции. В ущелье Арчабил одна микрогруппировка занимает площадь 350 м², где в 50 гнездах подсчитана 361 луковица. Вторая находится на расстоянии 4,5 км от первой и занимает площадь 95 м², здесь в 10 гнездах подсчитано 64 луковицы. Площадь третьей (ущелье Сарыхазав) составляет 60 м², здесь подсчитано 26 гнезд [2]. Общая площадь вида в Центральном Копетдаге составляет менее 23 га численностью в 10-12 тыс. луковиц.

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). Для сохранения вида следует вести мониторинг.

В туркменской народной медицине применяется при за-

порах, камнях в почках, как моче-, желче- и глистогонное, желудочное, бактерицидное, витаминозное средство [2].

Лук странный (*Allium paradoxum* (Bieb.) G. Donfil.) – многолетний луковичный поликарпик семейства луковых (*Alliaceae* J. Agardh). Закавказско-западно копетдагский вид. Произрастает в среднем поясе гор [10,12].

В Центральном Копетдаге (ущелье Караялчи) впервые обнаружено новое местонахождение. Весной 2006 г. нами было подсчитано на первой площадке в 10 м² – 30 особей, на второй – 49, на третьей – 14, весной 2012 г. – на такой же площади в среднем произрастало 34 особи [2,6].

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). Численность сокращается из-за сбора луковиц и надземной части, выпаса скота. Для сохранения следует вести мониторинг и пропаганду.

В туркменской народной медицине листья, стебли и цветки применяют при заболеваниях печени, желудочно-кишечной системы, для нормализации работы желчи [2,8].

Ирис Эвбанка (*Iris ewbankiana* M. Foster) – многолетнее травянистое растение из семейства ирисовые (*Iridaceae* Juss.). Копетдаг-хорасанский вид. Встречается редко в верхнем поясе гор (до 2200 м над ур. м.). Растёт небольшими кустами на мелкозёмисто-щербнистых склонах в ущ. Арваз, Мергенолен, Курьховдан, Каранки, Бабазав, Дагиш, Асельма, Арчабил, Гаудан [10,12].

Новое местонахождение в Центральном Копетдаге обнаружено нами 4 мая 2013 г. в ущ. Ипайкала. На площади 0,5 га подсчитано примерно 500 растений [13].

Внесено в Красную книгу Туркменистана (2011) и Красный список МСОП (2007) [10,14].

В туркменской народной медицине отвары, настои листьев растения применяют при фригидности, снижении потенции, цинге, болезнях печени, в качестве моче-, желчегонных, противовоспалительных, обезболивающих, ранозаживляющих средств.

Орех грецкий (*Juglans regia* L.) – листопадное дерево семейства ореховых (*Juglandaceae* A. Rich. ex Kunth). Реликт древне средиземноморской флоры, очень древнее лекарственное растение [9,10,12]. В Центральном Копетдаге распространён: Караялчи, Калынхоз, Дегирменли, Амарат. Предпочитает нижний и средний пояса гор (до 2000-2500 м над ур. м.) [12].

В 2007-2011 гг. в ущелье Караялчи нами была проведена подеревная инвентаризация ореховой рощи площадью 7 га, состоящей из четырех участков и двух боковых ответвлений. При подсчете общего количества деревьев составило 261 экземпляр. При обследовании в 2007-2011 гг. ущелья Калынхоз на площади в 1 га подсчитано 33 особи [2,4,6].

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011) и Красный список МСОП как глобально значимый вид (2007) [10,14].

Ореховая роща в ущелье Караялчи представляет собой хранилище и уникальный генофонд – материал для селекции новых, засухоустойчивых сортов.

В народной медицине орех грецкий употребляется с самыми разнообразными целями. Отвары и настои листьев рекомендуют при нарушении обмена веществ, атеросклерозе головного мозга, диатезе у детей, простуде, заболеваниях суставов. Настои из листьев пьют не только как глистогонное и противопаразитарное средство, но и для лечения воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта и кожи, для полоскания при ангинах и гингивитах, назначают больным сахарным диабетом. Экстракт и водные извлечения из листьев обладают гипогликемическим действием, повышают свертываемость крови. Соком листьев и околоплодника лечат стригущие лишай. Свежие листья, смазанные топленым маслом, прикладывают ко лбу и к глазам при головной боли и воспалении глаз, а также к ранам.

Ядро грецкого ореха, растолченное с кишмишом, применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Масло ореха издавна использовалось как слабительное и глистогонное средство, при заболеваниях печени, мочеполювых органов, воспалении легких и почечнокаменной болезни, ушной боли, им смазывают ожоги и незаживающие раны [2,4,8].

Каркас кавказский (*Celtis caucasica* Willd.) – листопадное дерево семейства каркасовых (*Celtidaceae* Link). Восточно-средиземноморский вид [9,10,12]. В Центральном Копетдаге

распространен: Арваз, Тагарев, Сарымсакли, Дегирменли, Сулюкли, Мисинев, Мергенолен, Хейрабад, Чаек, Чопандаг, Арчабил (Семансур, Буденовский), Большие Каранки, Луджа, Гёкдере, Душакэредаг, Ванновский, Куртгусув, Бабазав, Дагиш, Даштой, Асылма, Ховдан. Произрастает, не поднимаясь выше 1700-1800 м над ур. м. [9,12].

По нашим данным в 2006-2011 гг. на ключевом участке Арчабил отмечены 23 дерева; в ущельях Бабазав, Дагиш, Даштой, Догрыдере, Душак – более 100. Зимой 2009 г. в ущелье Глубинное (г. Душакэредаг) нами были отмечены три изолированные точки природных популяций: в первой роще подсчитано 61 дерево; во второй – 24; в третьей – 38.

Внесён в Красный список МСОП (2007) как глобально значимый вид [14]. Лимитирующими факторами являются низкая температура, вырубка и пастьба. Рекомендуем занести вид как реликтовый и редкий в 4-е издание Красной книги Туркменистана.

В туркменской народной медицине издавна применяется в качестве тонизирующего средства, при острых желудочных заболеваниях, масле семян – при различных кожных болезнях, для заживления ран [8].

Смолевка чопандагская (*Silene czopandagensis* Bondar.) – травянистый высокогорный многолетник семейства гвоздичных (*Caryophyllaceae* Juss.). Узлокальный, эндемичный, редкий вид [9,10]. Единственное местообитание в Центральном Копетдаге: Чопандаг. Произрастает в верхнем поясе гор (2600-2800 м над ур. м.) [12].

Во время экспедиционных выездов летом 2006 г. и осенью 2007 г. на горе Чопандаг на трех отдельных взятых площадках площадью 100 м² нами было подсчитано 37 особей (на первой – 12; на второй – 10; на третьей – 15) [2,6,10].

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). Основными лимитирующими факторами являются выпас скота и вырубка. Для сохранения вида необходимо изучение состояния природной популяции, определение ее численности, поиск новых местонахождений.

В туркменской народной медицине траву употребляют в качестве противоопухолёвого, рвотного средств; отвары – как седативное при зубной боли; настои – успокаивающее при головной боли, бессоннице, сердечной недостаточности, почечных, гинекологических заболеваниях, маточных, геморроидальных, легочных, желудочных, носовых и других кровотечениях, гнойных отитах [2].

Груша туркменская (*Pyrus turcomanica* Maleev) – листопадное дерево семейства розоцветных (*Rosaceae* Juss.). Узлокальный копетдагский эндемик [2,6,9]. В Центральном Копетдаге распространён: Арваз, Мергенолен, Дегирменли, Сулюкли, Мисинев, Хырсьдере, Тазытахты, Сакалгутан, Куркулаб, Арчабил. Произрастает на высоте 1200-1600 м над ур. м. [4,12].

В октябре-ноябре 2007 г. в верховьях ущелья Хырсьдере нами были обследованы две изолированные природные популяции вида. На площади в 2,19 га подсчитано 2512 деревьев, из которых 522 – взрослые, 1990 – подрост [2,4].

В настоящее время дикая груша туркменская находится под угрозой исчезновения и внесена в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). Для сохранения вида в природные условия необходимо провести подеревную инвентаризацию местообитаний, мониторинг численности, контроль и посев в пределах ареала.

В туркменской народной медицине отварные и запеченные плоды употребляют при заболеваниях верхних дыхательных путей, туберкулезе, нормализации мочеотделения, а также в качестве закрепляющего средства [2,4].

Яблоня туркменов (*Malus turkmenorum* Juz. et M. Pop.) – невысокое листопадное плодородное дерево или кустарник семейства розоцветных (*Rosaceae* Juss.). Копетдаг-горно среднеазиатский, редкий, эндемичный вид [6,9,10]. В Центральном Копетдаге распространён: Карагура, Дегирменли, Мисинев, Хырсьдере, Тазытахты, Сакалгутан, Хейрабад, Чаек. Произрастает в нижнем и среднем поясах гор (1200-1600 м над ур. м.) [4,12].

В октябре-ноябре 2007 г. в ущелье Хырсьдере (хребет Мисинев, 1800-1900 м над ур. м.) были выявлены семь изолированных природных популяций дикой яблони площадью 2,1 га, где подсчитано 363 особи [2,4].

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). В настоящее время находится под угрозой исчезновения.

Необходимо принять меры для сохранения этого природно-генетического фонда.

В туркменской народной медицине настои листьев и цветков применяют при малокровии, сахарном диабете; отвары и настои плодов – при нарушении обмена веществ, остром и хроническом гастрите, гипертонии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудка, колитах, хронических запорах, кашле, ларингите, гриппе, в качестве сосудорасширяющих, кроветворных, мочегонных, отхаркивающих, успокоительных средств. Сок плодов употребляют при гипертонии, малокровии, ревматизме, подагре, сахарном диабете с ожирением, острых респираторных инфекциях, заболеваниях печени, мочекаменной болезни [2,4].

Рябина персидская (*Sorbuspersica* Hedl.) – невысокое многоствольное листопадное дерево или кустарник семейства розоцветных (*Rosaceae* Juss.). Закавказско-иранский вид [2,6,8,9]. В Центральном Копетдаге распространен: Караялчи, Тагарев, Сарымсакли, Сулюкли, Мисинев, Хырсьдере, Тазытахты, Хатынага, Арчабил. Произрастает в среднем поясе гор (1800-2300 м над ур. м.) [12].

В октябре-ноябре 2007 г. при обследовании древесной растительности северных склонов ущелья Хырсьдере (хребет Мисинев) отмечены три изолированные природные популяции площадью 4,4 га, где подсчитано 269 особей. В мае и августе 2006-2011 гг. во время экспедиционных выездов в ущелье Караялчи нами было зарегистрировано четыре дерева [2,4].

Новое место произрастания обнаружено нами 5 октября 2012 г. на высоте около 2000 м над ур. м., в юго-восточной части ущ. Гарагура, в 2 км к востоку от родника Самырлисув. Насчитано 8 популяции и в них 38 особей [13].

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011). Практическое значение – исходный материал для селекции. В настоящее время находится под угрозой исчезновения, нуждается в строгой охране.

В туркменской народной медицине используется атеро- и кардиосклерозе, как моче- и желчегонное, лёгкое слабительное средство, при камнях в почках, подагре, ревматизме, при сахарном диабете; сок ягод употребляют при туберкулезе легких, геморрое [2,4].

Рябина туркестанская (*Sorbus turkestanica* (Franch.) Hedl.) – небольшое листопадное дерево или кустарник семейства розоцветных (*Rosaceae* Juss.). Копетдаг-горно среднеазиатский вид, эндемик [9,10]. В Центральном Копетдаге распространен: Мисинев, Хырсьдере, Тазытахты, Семансур, Чопандаг. Произрастает в верхнем поясе гор – 2600-2900 м над ур. м.) [12].

В октябре 2007 г. при обследовании северных склонов ущелья Хырсьдере (хребет Мисинев) отмечены пять изолированных природных популяций площадью 7,3 га, где подсчитано 402 особи [2,6]. В настоящее время вид находится под угрозой исчезновения и внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011).

В туркменской народной медицине отвары плодов и цветков употребляют при желудочно-кишечных заболеваниях [2].

Ежевика сизая (*Rubus caesius* L.) – колючий кустарник или кустарничек со стелющимися стеблями семейства розоцветных (*Rosaceae* Juss.). Европейско-древнесредиземноморский, редкий вид [9,12]. В Центральном Копетдаге распространен: Хыздере, Караялчи, Карагура, Арваз, Алмаджик, Кельтечинар, Арчабил (Буденовский, Тутлы, Ханаялла), Ванновский. Произрастает в перепаде высот 800-1600 м над ур. м. [2,6,9].

В 2006-2012 гг. при обследовании ключевого участка Арваз (ущелья Караялчи и Хыз, г. Гарагура) площадь, занимаемая ежевикой, составила 12 га, участка Арчабил (ущ. Буденовское) – 2 га [2].

В настоящее время вид заслуживает внесения в список 4-го издания Красной книги Туркменистана. Основными лимитирующими факторами являются выпас скота и постоянный антропогенный пресс.

В народной медицине листья применяются в качестве вяжущего, кровоостанавливающего, противовоспалительного, ранозаживляющего, моче- и потогонного средств, при гастритах, атонии кишечника, желудочных кровотечениях, повышенной нервной возбудимости, одышке, гипертонии и атеросклерозе [2,8].

Смородина темноцветная (*Ribesmelananthum* Boiss. et Hohen.) – кустарник семейства крыжовниковых (*Crossulariaceae* DC.). Произрастает на высоте 2600-2900 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространен: Семансур, Чопандаг, Амарат, Сибир, Луджа, Дагиш [9,10,12].

Относится к числу редких растений. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Рекомендуется ввести в культуру. Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011).

Лимитирующими факторами являются слабое семенное возобновление, неблагоприятные климатические условия. Необходимо вести мониторинг численности и состояния, введение в культуру, пропаганда, контроль известных мест обитания и поиск новых.

В 2008-2010 гг. на северных каменистых склонах гор Семансур, Чопандаг, Дагиш нами зарегистрировано 9, 7 и 3 экз. – соответственно.

В туркменской народной медицине настои используют при отеках, простудах, болезнях печени, золотухе, подагре, ревматизме, желудочных болях, камнях в почках и мочевом пузыре; чай из сушеных листьев – в качестве потогонного и мочегонного средств, при заболеваниях кожи, мочевого пузыря; чай из сушеных ягод – при кровоточивости десен, как противопоносное, моче-, потогонное [2].

Гранат обыкновенный (*Punicagranatum* L.) – листопадный кустарник семейства гранатовых (*Punicaceae* Horan.). Древнесредиземноморский, реликтовый, редкий вид [8,9]. В Центральном Копетдаге распространен: Куркулаб, Арчабил, Сарыкая, Гоньдере (Чертова щель), Догрыдере. Отдельные кусты и заросли отмечаются на высоте 600-1200 м над ур. м. [4,12].

21 июля 2007 г. в ущелье Догрыдере нами впервые были зарегистрированы 3 особи, в августе 2008 г. в ущелье Арчабил отмечены 5. Вдоль речки Арчабил на расстоянии 12 км от посёлка были взяты морфометрические данные крупного экземпляра.

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011) и Красный список МСОП как глобально значимый вид [10,14].

Лимитирующими факторами являются слабое семенное возобновление и изменение условий обитания, что вызвано вырубкой деревьев и кустарников, смывом почвы и строительством автомобильных дорог. Необходимо вести мониторинг за состоянием вида и принять меры по охране природных популяций.

В туркменской народной медицине широко распространено лечение различными частями граната. Так, измельченный корень служит болеутоляющим средством при сильных ушибах, растяжениях, вывихах и костных переломах; кора – при глистных заболеваниях; цветки и околоплодники обладают вяжущим и противовоспалительным действиями; корку плода используют для лечения энтерита, язвенного колита, геморроя, как хорошее вяжущее и противовоспалительное средство при поносах, дизентерии, воспалении желудка и кишечника; плоды и сок – при чесотке, водянке, желтухе, сердцебиении, малокровии, потере аппетита, как моче- и желчегонное, седативное, противовоспалительное, кровоочистительное, витаминное и укрепляющее работоспособность желудка средство [2,4].

Пузырник Атабаева (*Colutea atabajevii* B. Fedstch.) – полукустарник семейства бобовых (*Fabaceae* Lindl.), эндемик. Произрастает на высоте 400-800 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространен: Хунча 2 [9,12].

Весной и летом 2006-2012 гг. при обследовании древесной растительности Курыховданского заказника на территории 3200 га отмечены шесть изолированных природных популяций – 810 особей [2].

Относится к числу редких растений. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Введен в культуру. Выращивается в Ашхабадском ботаническом саду. Охраняется в Копетдагском государственном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011) и Красный список МСОП (1998).

В туркменской народной медицине отвары и настои листьев употребляют в качестве слабительных средств при хронических запорах; плоды – при острых респираторных инфекциях; семена – как рвотное [2].

Василёк Андросова (*Centaurea androssovii* Iljin) – многолетнее травянистое растение семейства сложноцветных (*Asteraceae* Dumort.). Представитель древнесредиземноморской флоры. Узколокальный эндемик северных склонов горы Хунча 2 в Центральном Копетдаге. Находится под угрозой исчезновения [9,10]. Известен из единственного пункта, занимающего ограниченную территорию протяженностью в 150-200 м. На северо-восточном склоне хребта Асылма (Малая Хунча) в июне 2006 г. на площади 100 м² нами было отмечено 25 экземпляров [2,6].

Внесён в Красную книгу Туркменистана (1999, 2011) и Красный список МСОП (1998). Для сохранения вида необходимы охрана, контроль, изучение биологии и экологии, введение в культуру.

В туркменской народной медицине настои применяют как жаропонижающее при простудах, острых респираторных заболеваниях, головных болях, наружно – в виде примочек для промывания слизистой оболочки глаз. Настои и чай на цветках используют как мочегонное средство при хронических заболеваниях почек и мочевого пузыря; настойки – при желтухе [2].

Василек копетдагский (*Centaurea kopetdag hensis* Iljin) – многолетнее травянистое растение семейства сложноцветных (*Asteraceae* Dumort.), эндемик. Произрастает на высоте 1200-2800 м над ур. м. В Центральном Копетдаге распространён: Арваз, Тагарев, подъём от Ипяя к водоразделу Сумбара. Эндемик [12].

На ключевом участке Арвазе (Копетдагский государственный природный заповедник) в мае 2014 г. на площади 10 м² нами было отмечено 7 особей.

Относится к числу редких травянистых растений. Для лекарственных целей запасы недостаточны. Рекомендуется ввести в культуру. Охраняется в Копетдагском государственном природном заповеднике. Внесён в Красную книгу Туркменистана (2011).

В народной медицине настои применяют при простудах, воспалениях, потере аппетита, для улучшения пищеварения и функций желудочно-кишечного тракта, как жаропонижающее, тонизирующее, седативное, желудочное, мочегонное средство; наружно – в виде примочек при глазных заболеваниях. В туркменской народной медицине толченые семена прикладывают к бородавкам [2].

Таким образом, для сохранения ценнейшего генофонда лекарственной флоры необходимыми предпосылками успешного выращивания редких растений местной флоры являются глубокое знание их биологии, экологии и методики изучения; полноценные сведения о современном состоянии популяции; разработка научных основ охраны; введение в культуру.

По данным учетов составляют рекомендации на ревизионный период по объемам возможной заготовки, сохранению и восстановлению дикорастущих сырьевых ресурсов.

В последнее время вопросы охраны исчезающих и редких видов лекарственных растений приобретают большое значение на мировом уровне. По причине своей уязвимости редкие и исчезающие виды требуют строгих мер по сохранению. Надёжным убежищем для них на сегодняшний день являются природные заповедники, заказники и парки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 19 апреля 2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмурадов А. Лекарственные растения. – Ашхабад: Туркменистан, 1993. – 143 с.
2. Акмурадов А.А. Редкие и исчезающие лекарственные растения Копетдагского государственного заповедника // Проблемы освоения пустынь. – Ашхабад, 2012. – №1-2. – С.25-29.
3. Акмурадов А.А. Редкие лекарственные папоротники Центрального Копетдага // Сборник тезисов Международной научной конференции «Достижения здравоохранения Туркменистана в эпоху великого Возрождения». – Ашхабад: Туркменская государственная издательская служба, 2009. – С.501-505.
4. Акмурадов А. Некоторые древесные лекарственные растения Копетдагского заповедника // Экологическая культура и охрана окружающей среды. – 2014. – №1. – С.82-84.
5. Акмурадов А. Птеридофлора Копетдага и Койтендага, применяемые в народной медицине // Туркменская наука на пути Возрождения и международное отношение (Сборник научных статей – 2011-1). – Ашхабад: Ылым, 2011. – С.761-768.
6. Акмурадов А.А., Курбанмамедова Г.М. Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения сосудистые растения Центрального Копетдага // Проблемы освоения пустынь. –

- Ашхабад, 2009. – №3-4. – С.52-56.
7. Акмурадов А., Рахманов О. Лекарственные ресурсы птеридофлора Туркменистана, применяемой народной медицине // Здравоохранение Туркменистана. – 2011. – №1. – С.29-34.
8. Бердымухамедов Г.М. Лекарственные растения Туркменистана. Т. I. – Ашхабад: Туркменская государственная издательская служба, 2009. – 385 с.
9. Камахина Г.Л. Флора и растительность Центрального Копетдага (прошлое, настоящее, будущее). – Ашхабад, 2005. – 245 с.
10. Красная книга Туркменистана. 3-е изд. Т. 1: Растения и грибы. – Ашхабад: Ылым, 2011. – 288 с.
11. Международный красный список растений и животных (МСОП). – Гланд (Швейцария), 2007.
12. Никитин В.В., Гельдиханов А.М. Определитель растений Туркменистана. – Л.: Наука, 1988. – 680 с.
13. Рахманов О.Х. Новые места обитания некоторых редких растений Центрального Копетдага // Проблемы освоения пустынь. – Ашхабад, 2015. – №1-2. – С.52-54.
14. IUCN Red List of Threatened Plants. – Gland, Cambridge: IUCN – The World Conservation Union, 1998. – 862 p.

REFERENCES

1. Akmuradov A. Medicinal plants. – Ashgabat: Turkmenistan, 1993. – 143 p. (in Russian)
2. Akmuradov A.A. Rare and disappearing medicinal plants of the Kopetdag state reserve // Problems of Desert Development. – Ashgabat, 2012. – №1-2. – P.25-29. (in Russian)
3. Akmuradov A.A. Rare and medicinal ferns Central Kopetdag // Abstracts of International Scientific Conference “Healthcare achievements in Turkmenistan the age of new revival”. – Ashgabat: Turkmen State Publishing Service, 2009. – P.501-505. (in Russian)
4. Akmuradov A. Several woody medicinal plants of the Kopetdag reserve // Ecological culture and environment protection. – 2014. – №1. – P.82-84. (in Russian)
5. Akmuradov A. Pteridoflora of Kopetdag the Koytendag

- Being Applied in Folk Medicine // Turkmen Science on the Way of Revival and International Relations (Collected articles – 2011-1). – Ashgabat: Ylym, 2011. – P.761-768.
6. Akmuradov A.A., Kurbanmamedova G.M. Rare and endangered vascular plants of Central Kopetdag // Problems of Desert Development. – Ashgabat, 2009. – №3-4. – P.52-56. (in Russian)
7. Akmuradov A., Rahmanov O. Turkmenistan Medicinal Pteridoflora Resoures, Being Applied in Folk Medicine // Zdravoohranenie Turkmenistana. – 2011. – №1. – P.29-34. (in Russian)
8. Berdymuhamedov G.M. Medicinal plants of Turkmenistan. Vol. I. Ashgabat: Turkmen State Publishing Service, 2009. – 385 p. (in Russian)

9. Kamakhina G.L. Flora and vegetation Central Kopetdag (the past, the present, the future). – Ashgabat, 2005. – 245 p. (in Russian)

10. The Red Data Book of Turkmenistan. Ed. 3rd. Vol. 1: Plants and Fungi. – Ashgabat: Ylym, 2011. – 288 p. (in Russian)

11. International Red List of Plants and animals (IUCN). – Gland (Switzerland), 2007. (in Russian)

12. Nikitin V.V., Geldihanov A.M. The Determinant of Plants of Turkmenistan. – Leningrad: Nauka, 1988. – 680 p. (in Russian)

13. Rahmanov O.H. New habitats of some rare plants of the Central Kopetdag // Problems of Desert Development. – Ashgabat, 2015. – №1-2. – P.52-54. (in Russian)

14. IUCN Red List of Threatened Plants. – Gland, Cambridge: IUCN – The World Conservation Union, 1998. – 862 p.

Информация об авторах:

Акмурад Алламурад – преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики, внештатный главный фитотерапевт Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, 744036, Туркменистан, г. Ашхабад, ул. Арчабил шаёлы, дом 18, тел. (99312) 489932, e-mail: gu28@mail.ru; Рахманов Ораздурды Худайназарович – начальник Ахалского отдела профилактики Центра особо опасных инфекции Государственный санитарный эпидемиологический службы МЗ и МП Туркменистана, 745205, Туркменистан, Ахалский вelayat, г. Анев, ул. Гурлушкчы, дом 2, тел. (993) 65503122; Шайымов Бабагулы Керимович – к.б.н., преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики; Гочмурад Мухамметнур Гурбанназарович – студент лечебного факультета Государственного медицинского университета Туркменистана.

Information About the Authors:

Akmuradov Allamurad – Teacher, Department of Biology and Genetics, the non-staff Principal Phytotherapist, Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, 744036, Turkmenistan, Ashgabat, Archabil Str, Building 18, tel. (99312) 489932, e-mail: gu28@mail.ru; Rahmanov Orazdurdy Hudaynazarovich – Director, Akhal Branch of the Center for Prevention of Special Dangerous Infections, State Sanitary and Epidemiological Service, Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, 745205, Turkmenistan, Ahchal velayat, Anev, Str. Gurlushcski, Building 2, tel. (993) 65503122; Shaiymov Babaguly Kerimovich – Teacher, PhD, Department of Biology and Genetics; Gochmuradov Muhammetnur Gurbannazarovich – Student, Turkmen State Medical University.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ФИЛИМОНОВА Е.С., ДЫХНО Ю.А., ХЛЕБНИКОВА Ф.Б. – 2016
УДК: 616.155-053.2

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТРАНЗИТОРНОГО ЛЕЙКОЗА У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ДАУНА

Елена Сергеевна Филимонова¹, Юрий Александрович Дыхно², Фаина Борисовна Хлебникова²
(¹Филиал Сибирского Клинического Центра ФМБА России Клиническая больница № 42, г. Зеленогорск Красноярского края, гл. врач – А.В. Сапова; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

Резюме. Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) или транзиторный лейкоз/транзиторное миелопролиферативное расстройство относится к миелоидным пролиферация и наблюдается примерно у 5-10% новорожденных с синдромом Дауна (СД). У большинства детей заболевание не проявляется симптоматически, за исключением циркулирующих бластов в периферической крови, и самостоятельно разрешается без лечения в течение первых 3-6 месяцев жизни. В отдельных случаях происходит трансформация в острый лейкоз. Бласты при ТАМ обычно экспрессируют характерные мегакариобластные маркеры CD 41, CD 42b. К редким, но тяжелым осложнениям ТАМ относится печеночный фиброз, при этом ответственными за изменения в печени считаются тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста TGF- β 1. Признанной на сегодня считается теория развития ТАМ в фетальной печени и придается большое значение соматической мутации гена GATA1. Однако до конца не ясно, почему при ТАМ наступает спонтанная ремиссия без кого-либо лечения. В статье представлен клинический случай транзиторного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна. Гематологические изменения появились в клиническом анализе крови в первые сутки после рождения.

Ключевые слова: транзиторный аномальный миелопоэз, транзиторный лейкоз, острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, синдром Дауна.

A CLINICAL CASE OF TRANSIENT LEUKEMIA IN A CHILD WITH DOWN SYNDROME

E.S. Filimonova¹, Yu.A. Dykhno², F.B. Khlebnikova²
(¹Siberian Branch of the Clinical Center of FMBA of Russia Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Territory; ²Krasnoyarsk State Medical University, Russia)

Summary. Transient abnormal myelopoiesis (TAM) or transient leukemia/ transient myeloproliferative disorder refers to myeloid proliferations of Down syndrome (DS). It occurs in approximately 5-10% of newborns with DS. Most of infants are asymptomatic and only blast cells present with circulating. Usually TAM spontaneously resolves without therapy within 3-6 months after birth. TAM can rarely causes acute leukemia. The blast cells in TAM usually have characteristic of megakaryoblasts CD41 and CD42b. TAM can rarely cause liver fibrosis. Platelet-derived growth factor (PDGF) in combination with TGF- β 1 is responsible for hepatic fibrosis in such patients. The theory of the prenatal origin of TAM in the fetal liver is recognized and GATA1 mutations in-utero are responsible for infringement of megakaryocytic differentiation. It is currently unclear why

TAM spontaneously resolves without any therapy. The article presents a clinical case of transient leukemia in a child with Down syndrome.

Key words: transient abnormal myelopoiesis, transient leukemia, transient myeloproliferative disorder, acute leukemia, acute myeloid leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, Down syndrome.

Онкогематологические заболевания детского возраста представляют собою актуальную проблему современного здравоохранения [1,2].

Транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) [классификация ОМЛ, ВОЗ 2008] – клональное миелолипролиферативное заболевание, связанное с синдромом Дауна (СД), которое у большинства детей самостоятельно разрешается без лечения через 3-6 месяцев после рождения [3]. Однако в 20-30% случаев в течение 3-4 лет происходит трансформация в острый лейкоз (ОЛ), преимущественно, острый мегакариобластный лейкоз (ОМГЛ, М7), чему способствует появление дополнительных соматических мутаций в постнатальном периоде [5]. При этом сценарий развития ТАМ во многом зависит от гестационного возраста, исходного уровня лейкоцитов (мее или более 100 тыс.), активности печеночных ферментов и уровня билирубинемии [7].

Однако, в отдельных тяжелых случаях, ТАМ может протекать как ОЛ, с инфильтрацией тканей, приводя к смерти пациента вследствие тяжелой органной недостаточности. Одним из характерных грозных осложнений течения данного заболевания является развитие диффузного интралобулярного печеночного фиброза, приводящего к смерти пациента вследствие тяжелой печеночной недостаточности. Ответственными за данные изменения в печени являются тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста TGF- β 1, стимулирующие печеночные фибробласты [6]. Фиброз может затрагивать и другие паренхиматозные органы: легкие, почки, поджелудочную железу, в которых отмечается высокая экспрессия рецепторов к TGF- β 1 и PDGF.

Таким образом, несмотря на тот факт, что бласты при ТАМ имеют маркеры мегакариобластического ряда CD41 и CD 42b и по молекулярному профилю не отличаются от бластов при ОМГЛ М7 (бласты, при которых продуцируются ростовые факторы, стимулирующие трансформацию фибробластов в КМ, приводя к миелофиброзу), при ТАМ миелофиброз крайне редкое явление, тогда как печеночный фиброз весьма характерен и встречается примерно в 20% случаев [4]. Кроме того, в экспериментах было показано, что бласты при ТАМ (несмотря на их опухолевую природу) могут *in vitro* дифференцироваться до зрелых клеток различных линий, в том числе – мегакариоцитов, что совершенно необычно для ОМЛ [4].

В настоящее время признанной считается внутриутробная теория развития ТАМ с формированием мутантного клона в фетальной печени. Гепатоциты и стромальные клетки печени продуцируют большое количество различных ростовых факторов гемопоэза, среди которых особую роль отводят тромбопоэтину, который создает уникальную среду для развития опухолевой популяции. Одним из доказательств данной теории является факт нахождения бластов в более высоком проценте в периферической крови, по сравнению с их уровнем в костном мозге (КМ). Данная диспропорция совершенно не характерна для ОЛ, при котором поражение в КМ является первичным.

Кроме того, в развитии ТАМ существенная роль отводится внутриутробному появлению соматической мутации гена GATA1, расположенного на X-хромосоме и кодирующего одноименный фактор транскрипции, необходимый для нормального эритро- и мегакариопоэза. Результатом мутации является образование короткой изоформы белка GATA1s. Данная мутация была найдена исключительно при СД-ассоциированных случаях развития ОМГЛ или ТАМ в 85% и в 90% соответственно [5], что, несомненно, указывает на патогенетическую связь ТАМ с данной мутацией и с трисомией 21 хромосомы. Описанные в литературе редкие случаи развития ТАМ у пациентов без фенотипических признаков СД с мозаичной трисомией 21 хромосомы подтверждают связь данной генетической аномалии с транзиторным лейкозом [4].

В экспериментах было показано, что эмбриональные мегакариоциты избирательно чувствительны к GATA1s, отвечая избыточной пролиферацией в фетальной печени. Все

мутации в мегакариоцитарном ростке при СД-заболеваниях являются результатом недостатка полной формы GATA1 при сохраняющейся GATA1s, которая менее активно воздействует на дифференцировку мегакариобластов, увеличивая содержание незрелых форм клеток в неонатальном периоде [4].

Выделяют несколько гипотез спонтанной ремиссии ТАМ. При переходе от печеночного гемопоэза к костномозговому бласты при ТАМ теряют необходимое для их роста микроокружение. Кроме того, считается, что в КМ есть неизвестные на сегодня факторы, сдерживающие рост бластных клеток (внешняя теория). С точки же зрения другой, т.н. внутренней теории, потенциальная возможность бластов при ТАМ дифференцироваться до зрелых клеток может способствовать ремиссии.

Таким образом, ТМП рассматривается на сегодня как особый вариант ОЛ фетального происхождения с самоограничивающимся ростом или как прелейкоз (указывая на его клональную природу) с возможностью в большинстве случаев к спонтанной регрессии [6].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной К., родился 09.07.2014 г. рождения, срок гестации 38 нед. 6 дней. Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности, 3 срочных родов. Оценка по шкале Ангар при рождении 8-9 баллов, масса при рождении низкая – 2680 г.

Мать 36 лет, в 1-ом триместре беременности была обследована на маркеры хромосомной патологии плода. Ожидаемый индивидуальный риск трисомии 21 хромосомы составил 1:23 (при базовом 1:188).

Со вторых суток у новорожденного стали отмечаться фенотипические признаки синдрома Дауна (СД): «плоское лицо», монголоидный разрез глаз, маленький нос, открытый рот, мышечная гипотония, гипорефлексия, низко расположенные ушные раковины, поперечная складка ладони.

Клинический анализ крови (09.07.2014): гемоглобин 236 г/л, эритроциты $6,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $60,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $270 \times 10^9/л$, нормоциты 113 на 100 лейкоцитов. Истинный лейкоцитоз – $28,4 \times 10^9/л$, бласты – 34% (клетки крупного и среднего размера с округлым ядром, нежносетчатой структурой хроматина, 1-2 нечеткими нуклеолами; слабо базофильной цитоплазмой; п/я нейтрофилы – 7%; с/я нейтрофилы – 36%; эозинофилы – 1%; лимфоциты – 20%; моноциты – 2%.

Рентгенография лёгких (11.07.14): изменения отсутствуют. УЗИ органов брюшной полости: незначительная гепатомегалия с однородной эхоструктурой без очаговых изменений. Жёлчный пузырь не увеличен, почки без очаговых образований.

Предварительный диагноз: синдром лейкоза на фоне синдрома Дауна. ЗВУР 1 степени, нарушение моторного развития. С целью профилактики инфекционных осложнений назначена антибактериальная терапия. Рекомендован контроль гематологических показателей в динамике, симптоматическое лечение.

Клинический анализ крови (15.10.2014): гемоглобин 118 г/л, эритроциты $3,61 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $220 \times 10^9/л$. СОЭ – 5 мм/час, п/я нейтрофилы – 1%; с/я нейтрофилы – 40%; эозинофилы – 2%; базофилы – 1%; лимфоциты – 44%; моноциты – 11%; плазматические клетки – 1%. Таким образом, в течение первых 3-х месяцев жизни гематологические показатели у ребенка нормализовались без специального лечения.

По поводу основного заболевания, нарушения моторного развития на фоне синдрома Дауна ребенок поставлен на диспансерное наблюдение, неоднократно находился на лечении в стационаре с положительной динамикой.

Клинический анализ крови (14.01.2015): гемоглобин 106 г/л, эритроциты $3,35 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $110 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: п/я нейтрофилы – 1%; с/я нейтрофилы – 48%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%; лимфоциты – 44%; моноциты – 5%.

Клинический анализ крови (18.03.2016): гемоглобин 117 г/л, эритроциты $3,54 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $3,6 \times 10^9/л$, тромбоциты по Фонио $92 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: п/я нейтрофилы

– 1%; с/я нейтрофилы – 42%; эозинофилы – 2%; лимфоциты – 47%; моноциты – 8%.

Таким образом, представлен случай транзиторного миелолипролиферативного расстройства на фоне синдрома Дауна, гематологические признаки которого обнаружены сразу после рождения ребенка по данным клинического анализа крови. Спустя 3 месяца после рождения гематологические показатели нормализовались. Однако с марта 2016 г. (1 год и 7 мес.) у ребенка наметилась тенденция к снижению тромбоцитов, что требует дальнейшего динамического наблюдения и обследования, учитывая факт повышенного риска развития лейкоза у детей с синдромом Дауна на фоне транзиторного миелолипролиферативного заболевания в течение 3-4 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 12.01.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомелля М.В., Филиппов Е.С. Гематология детского возраста в практике педиатра: Учебное пособие для врачей. – Иркутск, 2013. – 132 с.
2. Гомелля М.В., Филиппов Е.С. Детская гематоонкология в практике участкового педиатра. – Иркутск, 2009.
3. Меткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. – М.: Практическая медицина, 2009. – 384 с.
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? // J Leuk (Los Angel). – 2014. – Vol. 2. – P.149. – doi: 10.4172/2329-6917.1000149.
5. Robert B. Lorschbach Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. –

2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.

6. Roy M. Transient myeloproliferative disorder and hepatic failure in a newborn with Down syndrome // Medical Practice and Review. – 2011. – Vol. 2. №3. – S29-S32.

7. Taga T., Saito A.M., Kudo K., et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome // Blood. 2012. – Vol. 120. №9. – P 1810-1815. – doi: 10.1182/blood-2012-03-414755.

8. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic leukemia Department of Pediatric Oncology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Emma Childrens' Hospital AMC, Amsterdam, The Netherlands // Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.

REFERENCES

1. Gomellya M.V., Filippov E.S. Hematology childhood in pediatric practice: A manual for physicians. – Irkutsk, 2013. – 132 p. (in Russian)
2. Gomellya M.V., Filippov E.S. Children in the hematology practice district pediatrician. – Irkutsk, 2009. (in Russian)
3. Metkevich G.L., Mayakova S.A. Leukemia in children. – Moscow: Practical Medicine, 2009. – 384 p. (in Russian)
4. Miyauchi J. Spontaneous Remission of Transient Leukemia in Down Syndrome: Extrinsic or Intrinsic Mechanism? // J Leuk (Los Angel). – 2014. – Vol. 2. – P.149. – doi: 10.4172/2329-6917.1000149.
5. Robert B. Lorschbach Megakaryoblastic disorders in children American Society for Clinical Pathology // Am J Clin Pathol. –

2004. – Vol. 122 (Suppl 1). – S33-S46.

6. Roy M. Transient myeloproliferative disorder and hepatic failure in a newborn with Down syndrome // Medical Practice and Review. – 2011. – Vol. 2. №3. – S29-S32.

7. Taga T., Saito A.M., Kudo K., et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome // Blood. 2012. – Vol. 120. №9. – P 1810-1815. – doi: 10.1182/blood-2012-03-414755.

8. Verschuur A.C. Acute megakaryoblastic leukemia Department of Pediatric Oncology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Emma Childrens' Hospital AMC, Amsterdam, The Netherlands // Orphanet Encyclopedia, 2004. – S1-S5.

Информация об авторах:

Филимонова Елена Сергеевна – заведующий клинико-диагностической лабораторией филиала ФГБУЗ Сибирского Клинического Центра ФМБА России Клиническая больница № 42, г. Зеленогорск Красноярского края, 663690, Красноярский край, г. Зеленогорск, ул. Комсомольская, д. 23Г, тел 8 (39169) 91596, e-mail: filimonova_es@skc-fmba.ru; Дыхно Юрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1а, тел. (391) 2224026, e-mail: dykhno_yury@mail.ru; Хлебникова Фаина Борисовна – ассистент кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: faina@mail.ru.

Information About the Authors:

Filimonova Elena S. – Head of clinical diagnostic laboratory of the Siberian branch of FGBUZ Clinical Center FMBA Russia Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Territory, 663690, Krasnoyarsk, Zelenogorsk, Komsomolskaya str., 23 G, ph. (39169) 91596, e-mail: filimonova_es@skc-fmba.ru; Dykhno Yuri A. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of clinical oncology and radiotherapy course on KrasGMU them. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka str., 1a, tel. (391) 2224026, e-mail: dykhno_yury@mail.ru; Khlebnikova Faina B. – Assistant of the Department of Clinical Oncology and radiotherapy course on KrasGMU them. prof. VF Voyno-Yasenetsky, e-mail: faina@mail.ru.

© БЫКОВ Ю.Н., ВАСИЛЬЕВ Ю.Н., ПАНАСЮК О.П., ЯНГУТОВА А.Ч. – 2016

УДК: 612.81:611-018.8-616.833.58

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСТРОФИЧЕСКОЙ МИОТОНИИ РОССОЛИМО-ШТЕЙНЕРТА-КУРШМАНА

Юрий Николаевич Быков, Юрий Николаевич Васильев,
Ольга Павловна Панасюк, Аюна Чингисовна Янгутова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

Резюме. Дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана (дистрофическая миотония 1 типа) – это наследственное, мультисистемное заболевание, которое наряду с поражением скелетной мускулатуры проявляется нарушением функции и структуры различных органов и систем и характеризуется вариабельностью клинических проявлений, прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и смертностью. Из практики клиники нервных болезней представлен клинический случай поздней диагностики дистрофической миотонии Россолимо-Штейнерта-Куршмана у женщины возрастом 51 год.

Ключевые слова: дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана, дистрофическая миотония 1 типа, миотонический синдром.

A CLINICAL CASE OF LATE DIAGNOSIS OF ROSSOLIMO-STEINERT-CURSCHMANN MYOTONIC DYSTROPHY

Y.N. Bykov, Y.N. Vasiliev, O.P. Panasyuk, A.C. Yangutova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Rossolimo-Steinert-Curschmann myotonic dystrophy is an inherited and multisystem disease that attacks the various organs and organ systems and causes damages of skeletal muscles. This disease is characterized by variability in clinical manifestations, progressive course, early disability and mortality. The article presents a clinical case of late diagnosis of Rossolimo-Steinert-Curschmann myotonic dystrophy in 51 year old woman.

Key words: Rossolimo-Steinert-Curschmann myotonic dystrophy, myotonic dystrophy, myotonic syndrome.

Дистрофическая миотония Россолимо-Штейнерта-Куршмана (дистрофическая миотония 1 типа) – это наследственное мультисистемное заболевание, которое наряду с поражением скелетной мускулатуры проявляется нарушением функции и структуры различных органов и систем, и характеризуется вариабельностью клинических проявлений, прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и смертностью [1,4]. Встречаемость заболевания – 3-5 случаев на 100 тыс. населения. Дистрофическая миотония 1 типа (МД 1) относится к группе мутаций с увеличением числа (экспансией) тринуклеотидных повторов цитозин-тимингуанидина CTG в гене дистрофинмитотонинпротеникиназы на хромосоме 19q13. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется высокой пенетрантностью мутантных аллелей и феноменом антиципации – более ранним началом и нарастанием тяжести симптомов заболевания в семье в последующих поколениях [1].

Патогенез заболевания остается неясным. По методике световой микроскопии удается обнаружить сочетание атрофированных и гипертрофированных мышечных волокон, разрастание соединительной ткани, замещение мышечной ткани жировой и соединительной. Первые признаки заболевания обычно проявляются в 10-20 лет, это сочетание миотонических, миопатических, нейроэндокринных и сердечно-сосудистых нарушений. Миотонический симптомокомплекс проявляется мышечными спазмами, повышенной механической возбудимостью. Миопатический синдром проявляется мышечными атрофиями преимущественно в мышцах лица, шеи, дистальных отделов конечностей, повышенной мышечной утомляемостью, слабостью. Начальные признаки миотонической дистрофии варьируют. Миотония вначале выявляется только при специальном тестировании. Мышечные подергивания и слабость обычно асимметричны. Мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы рано угасают. Нередко миотонической дистрофии сопутствуют различные эндокринные и вегетативные нарушения, та или иная степень интеллектуальной недостаточности [2].

Диагностика базируется на характерных клинических проявлениях и семейном анамнезе. ЭНМГ выявляет миотонические феномены, миопатические потенциалы и небольшие признаки денервации. ДНК-анализ обнаруживает увеличение числа тринуклеотидных повторов, он может быть использован для выявления асимптомных пациентов и проведения пренатальной диагностики [3].

Мы представляем редкое клиническое наблюдение поздней диагностики дистрофической миотонии Россолимо-Штейнерта-Куршмана.

Больная А. 51 год, 25.05.2016 г. поступила в неврологическое отделение ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России с жалобами на: слабость в ногах и в кистях рук, похудание мышц голени, затруднение разгибания сжатых в кулак пальцев, периодическое двоение в глазах, частые поперхивания жидкой пищей, глухота, охриплость голоса, выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, периодическую ноющую боль в левой половине грудной клетки, ощущение

перебоев в работе сердца.

Слабость в нижних конечностях и в кистях рук впервые стала отмечать в возрасте 32 лет, во время второй беременности (имеет двух совершеннолетних детей, родила самостоятельно, без осложнений), значение этому не придавала. Постепенно больная стала отмечать похудание дистальных отделов ног и нарастание слабости в нижних конечностях. В течение последних 3-х лет после стрессовой ситуации (смерть матери) отмечает ухудшение – слабость в ногах и в кистях рук стала более выраженной, нарушилась походка (изменение походки окружающие стали отмечать с 2009 г.). В апреле 2016 г. было проведено: МРТ головного мозга от 19.04.2016 г. – множественные диффузно-очаговые изменения белого вещества больших полушарий головного мозга дистрофического характера, наружная гидроцефалия. МРТ шейного отдела позвоночника от 19.04.2016 г. – дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, дорзальные протрузии межпозвонковых дисков $C_{III} - C_{IV} - C_{V} - C_{VI} - C_{VII}$ спондилез, спондилоартроз, ретроспондилолистез $C_{III} - C_{V}$ I степени. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 19.04.2016 г. – дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника: дорзальные протрузии межпозвонковых дисков $L_{IV} - L_{V} - S_{p}$ спондилез, спондилоартроз. Электронейромиография не проводилась.

Росла и развивалась нормально. В школьные, студенческие годы занималась лыжным, конькобежным спортом. Работала фасовщиком в аптеке, дежурным по станции. Замужем, имеет 2 детей: сын 19 лет, дочь – 25 лет. Со слов больной аналогичные симптомы (менее выраженные) отмечаются у родной сестры (возраст 56 лет), сестра не обследована. Дети здоровы. Родственники со стороны отца и матери здоровы, со слов.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное.

Тоны сердца аритмичные, приглушенные, АД 110/60 мм рт.ст., пульс 85 в минуту. Дыхание везикулярное, тип дыхания брюшной. Характерен внешний вид пациентки: гипотрофия лицевой и жевательной мускулатуры, запавшие височные впадины, окципитопетальное расположение ушных раковин, приросшие мочки, прогнатизм, низкий рост волос на шее; выпяченный вперед живот, стрии в пояснично-крестцовом отделе и в области ягодиц; дизонтогенез позвоночника: короткий шейный отдел позвоночника, кифоз шейно-грудного отдела позвоночника, гиперлордоз поясничного отдела, далеко расположенные лопатки.

Неврологический статус: Обоняние в норме. Поля зрения не ограничены. Зрачки равные, круглые, узкие. Зрачковые реакции на свет живые, реакции на конвергенцию, аккомодацию в полном объеме. Элементы легкого птоза. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность на лице – не нарушена, тригеминальные точки безболезненные. Лицо симметричное, слабость круговых мышц глаза, смыкает веки неплотно. Нистагма нет, слух нормальный. Дужки симметричные, стоят низко, подвижные при фонации, глоточный рефлекс живой. Речь дизартричная с носовым оттенком, дисфагия

нет. Язык – по средней линии, атрофии, фибрилляций нет. Рефлексов орального автоматизма – нет. Функция трапециевидных, грудно-ключично-сосцевидных мышц не нарушена. Активные движения отсутствуют в стопах, ограничены в кистях – неловко перебирает пальцы рук. В пробе Барре руки, ноги удерживает. Сила мышц в проксимальных отделах рук и ног 5 баллов, в кистях – 3 балла, динамометрия – 8 баллов с 2-х сторон, в стопах – «свисающая стопа». Гипотрофия мышц голени, стоп, гипотрофия мышц в области тенора и гипотенора обеих кистей, запавшие межпальцевые промежутки на кистях; Тонус мышц – снижен. Миотоническая реакция при сжатии пальцев в кулак и их распрямление, повторные мышечные сокращения сопровождаются уменьшением степени выраженности миотонической реакции. Симптом мышечного валика на языке. Сухожильные рефлексы с рук: карпорадиальные живые, равные, с бицепса оживлены, равные, с трицепса живые, равные; коленные оживлены, $D \geq S$; ахилловы *abs*. Подошвенные не вызываются. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы живые, равные. Гипотрофия мышц кистей легко выраженная, выраженная гипотрофия мышц голени и стоп. Пальцевосная проба, пяточно-коленная проба – удовлетворительно. В позе Ромберга слегка покачивается, из позы не выходит. Походка – степная с компонентом «утиной». Вибрационная чувствительность – с ног 6 с, с рук 15 с. Болевая, температурная, тактильная чувствительность не нарушены. Мышечно-суставное чувство сохранено. Симптомы натяжения – нет, менингеальных симптомов нет. Позвоночник – безболезненный при пальпации остистых отростков. Дефансус мышц нет. Функцию тазовых органов контролирует. В месте, времени, собственной личности ориентируется верно. MMSE – 28 баллов.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,75 \times 10^{12}/л$, Hb – 143 г/л, лейкоциты – $4,84 \times 10^9/л$, п/я – 1 %, с/я – 50%, л/ф – 37%, м/ц – 8%, э – 3%, б – 1%, СОЭ – 5 мм/ч. Общий анализ мочи: соломенно-желтого цвета, рН – кислая, удельный вес – 1020 г/л, белок – отрицательный, лейкоциты – 2-3 в п/зр, эпителиальные клетки – 2-3, лейкоциты – 2-3 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,8 ммоль/л, билирубин общий – 25,4 мкмоль/л, билирубин свободный – 19,4 мкмоль/л, билирубин связанный – 6,0 мкмоль/л, холестерин общий – 5,7 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,9, триглицериды – 1,8 ммоль/л, ЛПВП – 1,99 ммоль/л, ЛПНП – 2,9 ммоль/л, АсАТ – 38 Е/л, АлАТ – 35 Е/л, общий белок – 73 г/л, мочевины – 3,6 ммоль/л, креатинин – 53 мкмоль/л, калий – 5,9 ммоль/л, натрий – 146 ммоль/л, хлор – 104 ммоль/л, кальций – 1,38 ммоль/л, фибриноген – 3,38 г/л, ПТИ – 85%, время рекальцификации 1 мин 46 сек, АЧТВ 31 сек, МНО – 1,09. Гормоны щитовидной железы: Т4 свободный 14,8 пмоль/л, тиреотропный гормон (ТТГ) 2,19 мкМЕ/мл.

На ЭКГ: Ритм трепетание предсердий, частота 88-90 в мин. – 2:1. Гипертрофия миокарда левого желудочка.

Проведена электронейромиография с нижних конечностей. Признаки умеренно выраженного аксонального поражения моторных волокон и смешанного поражения сенсорных волокон

нервов нижних конечностей по полиневролитическому типу.

Проведена игольчатая электронейромиография: признаков спонтанной активности не зарегистрировано, перестройки ПДЕ по первично-мышечному типу нет. Выявлено наличие миотонической реакции исследуемых мышц, с преобладанием в дистальных отделах.

Больная осмотрена терапевтом, диагноз: Фибрилляция предсердий, нормоформа. ХСН I, ФК1. Хронический вирусный гепатит С с минимальной ферментативной активностью.

Консультация окулиста: Миопия I степени. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Консультация эндокринолога: Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз.

На основании сочетания миотонического синдрома, протекающего с амиотрофиями дистальных отделов конечностей, наличия элементов бульбарного синдрома, птоза, признаков миотонии на игольчатой ЭМГ, патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, прослеживания наследственного характера заболевания (двигательные нарушения, сердечная патология у сестры), прогрессивного течения, был поставлен диагноз: Дистрофическая миотония Россолимо-Штейнберта-Куримана, медленно прогрессирующее течение. Периферический умеренно выраженный квадрипарез в дистальных отделах конечностей с выраженными амиотрофиями.

Проведено симптоматическое лечение: тиоктовая кислота, ацетазоламид, витамины В1, В6, глицин, биспролол, метопролол, физиотерапевтические процедуры, массаж нижних конечностей, лечебная физкультура. На фоне лечения улучшилось общее состояние больной, уменьшилась общая слабость, уменьшилась выраженность миотонической реакции.

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес в плане поздней диагностики заболевания, редкой его встречаемости. Учитывая наследственный анамнез, несомненно, необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими типами миотоний и миодистрофий. Необходимо проверять наличие кардиологической и эндокринной патологии. С учетом многообразия клинической симптоматики (неврологической и соматической) ведение больного должно быть междисциплинарным, что позволит определить адекватную лечебную тактику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 01.06.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Миотоническая дистрофия // Молекулярная неврология. – Ч. 1. Заболевания нервно-мышечной системы. – СПб.: Интермедика, 2000. – С.169-181.

2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Нервно-мышечные заболевания // Неврология и нейрохирургия. –

4-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Т. 1. – С.574-575.

3. Петрухин А.С. Нервно-мышечные заболевания // Детская неврология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 2. – С.216-219.

4. Шнайдер Н.А., Никулина С.Ю., Шпрах В.В. Миотония: Руководство для врачей. – М., 2005. – 256 с.

REFERENCES

1. Gorbunova V.N., Saveliyeva-Vasilieva E.A., Krasilnikov V.V. Myotonic dystrophy // Molecular Neuroscience. – Part 1. Diseases of the neuromuscular system. – St. Petersburg: Intermedika, 2000 – P.169-181. (in Russian)

2. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., et al. Neuromuscular diseases // Neurology and Neurosurgery. – 4th

ed. – Moscow: GEOTAR Media, 2015. – Vol. 1. – P.574-575. (in Russian)

3. Petruhin A.S. Neuromuscular diseases // Pediatric Neurology. – Moscow: GEOTAR Media, 2012. – Vol. 2. – P.216-219. (in Russian)

4. Schneider N.A., Nikulina S.Y., Shprakh V.V. Myotonia: A Guide for Physicians. – Moscow, 2005. – 256 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,

Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: bykov1971@mail.ru;
Васильев Юрий Николаевич – доцент кафедры нервных болезней, к.м.н.; Панасюк Ольга Павловна – врач
неврологического отделения клиник; Янгутова Аюна Чингисовна – ординатор кафедры нервных болезней.

Information About the Authors:

Yury Bykov – Head of the Department of nervous disease of the ISMU, MD, PhD, DSc, Professor, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)200841, e-mail: bykov1971@mail.ru; Yuri Vasiliev – Associate Professor of Nervous Diseases ISMU, PhD, MD; Olga Pavlovna Panasyuk – neurologist; Ayuna Chingisovna Yangutova – clinical resident.

© ЖЕЛТОВСКИЙ Ю.В., ПЕШКОВ Е.В., ПОДКАМЕННЫЙ В.А., БАТЕХА В.И. – 2016
УДК: 616-018.2-007.17:618.1-007.4:616.6-007.4

11-ТИ ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ МАРФАНА ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ РАССЛОЕНИЕМ АОРТЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ БЕНТАЛА – ДЕ БОНО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОГО КОНДУИТА

Юрий Всеволодович Желтовский^{1,2,3}, Евгений Валерьевич Пешков³,
Владимир Анатольевич Подкаменный^{1,3}, Вячеслав Игоревич Батеха³

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, зав. – д.м.н. Ю.В. Желтовский; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., член-корр. РАН, проф. Е.Г. Григорьев; ³Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, кардиохирургический центр, руководитель – д.м.н. Ю.В. Желтовский)

Резюме. Госпитальная летальность в случае разрыва аневризмы аорты при синдроме Марфана даже в ведущих сердечно-сосудистых центрах мира остается высокой и колеблется от 4 до 50%. В настоящее время, подавляющее большинство кардиохирургов используют для коррекции восходящей аорты синтетические кондуиты, содержащие механический протез клапана сердца. До настоящего времени, в литературе имеются лишь единичные сообщения о применении биоиндуитов для хирургической коррекции восходящей аорты при ее разрыве. В то же время представляет большой интерес судьба ксеноперикардиальных кондуитов в сроки более 10 лет, их состояние – биодеградация и кальцификация. Представлено клиническое наблюдение выполненной операции Бенталла – де Боно с использованием ксеноперикардиального кондуита у больного с синдромом Марфана, осложненным острым расслоением восходящей аорты. Наблюдение за больным осуществлялось на протяжении 11-ти лет.

Ключевые слова: синдром Марфана, аневризма, расслоение аорты, биологический клапаносодержащий кондуит, выживаемость, многолетнее наблюдение.

11- YEARS FOLLOW- UP OF A PATIENT WITH MARFAN SYNDROME COMPLICATED WITH ACUTE AORTIC DISSECTION AFTER BENTALL – DE BONO PROCEDURE USING COMPOSITE MECHANICAL VALVE AND XENOPERICARDIAL ASCENDING AORTIC GRAFT

U.V. Zheltovskiy^{1,2,3}, E.V. Peshkov³, V.A. Podkamenny^{1,3}, V.I. Batekha³
(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia; ²Irkutsk State Medical University, Russia;
³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. Hospital mortality of patients with Marfan syndrome complicated with acute aortic dissection remains high and varies at 4 to 50% even in head cardiosurgery centers. Currently, composite mechanical valve and synthetic ascending aortic grafts are used. So far, reports about using a biological ascending aortic graft for surgical correction of acute aortic dissection are rare. At the same time, long- term follow – up (more than 10 years) for biodegradation or calcification of biological grafts is of interest. A case report of Bentall – De Bono procedure using composite mechanical valve and xenopericardial ascending aortic graft in patient with Marfan syndrome, complicated with acute aortic dissection, is presented. Long- term follow- up was 11 years.

Key words: Marfan syndrome, aneurism aortic dissection, composite mechanical valve and xenopericardial ascending aortic graft, survival, long- term follow- up.

Синдром Марфана – наследственное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат дефекты структурных белков. Преимущественно поражает сердечно-сосудистую систему, скелет и орган зрения. Частота синдрома Марфана в популяции составляет от 1:3000 до 1:15000. Приблизительно в 75% случаев заболевание передается по наследству, остальные 25% вызываются спорадическими мутациями. Главными проявлениями заболевания и основной причиной смерти служат сердечно-сосудистые осложнения. В частности, аневризмы восходящей аорты, с развитием аортальной недостаточности или без таковой, расслоение и разрывы аорты [3]. В основе аневризматического расширения аорты лежит генетически обусловленный процесс с миксоматозной дегенерацией средней оболочки восходящей аорты (*cystis medial necrosis*). Несмотря на успехи, достигнутые молекулярной генетикой и кардиохирургией со времен первого описания синдрома парижским педиатром Антуаном Марфаном в 1986 году, диагноз расслоения или разрыва аор-

ты и в наш современный век чаще устанавливается посмертно [8]. До эры хирургии на открытом сердце большинство пациентов с синдромом Марфана умирали от разрыва аорты в третьей декаде жизни [8].

Современная кардиохирургия принципиально изменила течение заболевания. В 1986 году Хью Генри Бенталл и Антони де Боно описали процедуру замены аортального клапана и восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией устьев коронарных артерий в кондуит. Хотя определенные аспекты данной процедуры были модифицированы с целью минимизации ранних и поздних осложнений, операция Бенталла – де Боно остается «золотым стандартом» в лечении пациентов с аневризмой восходящей аорты и синдромом Марфана [1]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в хирургическом лечении аневризм восходящей аорты, в этой проблеме продолжает оставаться много до конца нерешенных вопросов. Госпитальная летальность даже в ведущих сердечно-сосудистых центрах

мира остается высокой и колеблется от 4 до 50% [2].

В настоящее время, подавляющее большинство кардиохирургов используют для коррекции восходящей аорты синтетические кондуиты, содержащие механический протез клапана сердца. Применение подобных кондуитов создает трудности в наложении анастомозов и, как следствие, приводит к развитию специфических осложнений в послеоперационном периоде [4,6]. В 1987 году бразильские хирурги опубликовали первое сообщение о применении бычьего перикарда для изготовления кондуитов. Однако, до настоящего времени, в литературе имеются лишь единичные сообщения и применении биокондуитов для хирургической коррекции восходящей аорты [6,7]. Пионером использования в нашей стране биологических клапаносодержащих кондуитов для коррекции аневризм восходящей аорты является НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН, где накоплен самый большой опыт в мире и выполнена сравнительная оценка результатов применения биологических и синтетических кондуитов [5,6]. В то же время представляет большой интерес судьба ксеноперикардиальных кондуитов в сроки более 10 лет, их состояние – биодеградация и кальцификация, поскольку предсказать скорость прогрессирования дегенеративного процесса биологической ткани у конкретного больного невозможно. Особенно это касается лиц молодого возраста.

Представляем случай длительного наблюдения после успешно выполненной операции Бенталла – де Боно с использованием ксеноперикардиального кондуита у больного с синдромом Марфана и острым расслоением восходящей аорты.

Больной Ж., 30 лет, масса тела 70 кг, рост 198 см. 03.12.2003 года поступил в отделение кардиохирургии в экстренном порядке в тяжелом состоянии с жалобами на загрудинную боль и выраженную одышку. Из анамнеза: 02.12.2003 года после значительной физической нагрузки появилась интенсивная боль за грудиной с иррадиацией в область шеи. В отделение доставлен бригадой скорой помощи. Семейный анамнез: в возрасте 46 лет от разрыва аорты умер отец.

При поступлении состояние тяжелое, в сознании, адекватен. Положение вынужденное полусидя. Кожный покров обычной окраски. Аускультативно мелодия недостаточности аортального клапана. ЧСС 108 уд в мин. АД 110/20 мм рт.ст. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки кардиомегалия за счет дилатации левого желудочка. По данным трансторакальной ЭхоКГ восходящая аорта 55 мм, непосредственно над аортальным клапаном лоцируется подвижный гиперэхогенный сигнал (отслоение интимы). Фиброзное кольцо аортального клапана 26 мм, регургитация 3 степени. КДРлж 78 мм, КСРлж 40 мм, ФВ(т) 50%.

Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением: аневризма восходящей аорты, расслоение аорты II тип по Де Бейки, гидрперикард, кардиомегалия.

Больному выставлен диагноз: синдром Марфана. Аневризма восходящей аорты. Острое расслоение аорты II тип по Де Бейки. Выраженная недостаточность аортального клапана. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии. Функциональный класс IV по классификации NYHA.

Через 4 часа после поступления 03.12.2003 года выполнена операция Бенталла – Де Боно в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиоплегии (хирург Ю.В. Желтовский). Выделены и канюлированы наружные подвздошные артерия и вена слева. Выполнена срединная стернотомия, перикардотомия в условиях параллельного искусственного кровообращения. В полости перикарда обнаружено значительное количество жидкой крови. При ревизии аневризма восходящей аорты до 60 мм в поперечнике, стенка резко истончена, на передней поверхности аорты массивная гематома (рис. 1). Выполнена раздельная канюляция полых вен и начато искусственное кровообращение по схеме наружная подвздошная артерия слева – полые вены. Дренаж левых отделов через верхнюю правую легочную вену. Охлаждение до 26°C. До брахиоцефального ствола выделена восходящая аорта. Наложена зажим на аорту. Проведена поперечная аортотомия над аортальным клапаном. Выявлен циркулярный разрыв стенки аорты с формированием истинного и ложного каналов с распространением на устье правой коронарной артерии. Проведена кардиоплегия антеретроградно в устье коронарных артерий, затем ретроградно через венозный

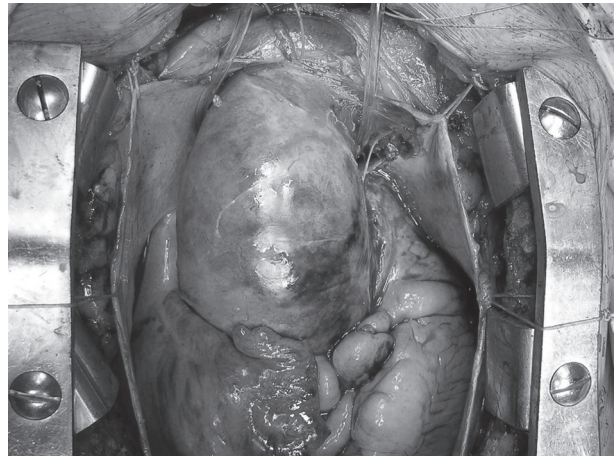


Рис. 1.

синус (консол). В области дистального пересечения аорты у брахиоцефального ствола по левой боковой стенке продолженное расслоение. Выполнено укрепление стенки в месте расслоения отдельными П-образными швами на тефлоновых прокладках (пролен № 3) по методике «сэндвич». При ревизии аортальный клапан трехстворчатый. Створки истончены пролабируют в полость левого желудочка. Выраженная аннулодилатация до 5 см. Выделены устья правой и левой коронарных артерий. Створки аортального клапана и расслоенная восходящая аорта иссечены. 16-ю П-образными швами на тефлоновых прокладках сформирован проксимальный анастомоз между ксеноперикардиальным (производства «ООО НеоКор» г. Кемерово) клапаносодержащим (двухстворчатый механический искусственный клапан Мединж-2 № 25) кондуитом и фиброзным кольцом аортального клапана. Созданы 2 отверстия в стенке кондуита, в которые затем имплантированы устья левой и правой коронарных артерий непрерывным обвивным швом (пролен № 4) (рис. 2). Сформирован дистальный анастомоз между протезом и аортой у места отхождения брахиоцефального ствола (пролен № 4-0).

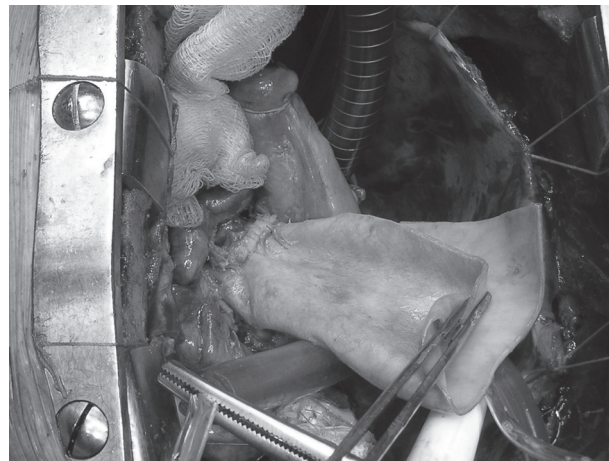


Рис. 2.

Передняя стенка кондуита герметизирована непрерывным швом. После профилактики воздушной эмболии снят зажим с аорты. Согревание больного. Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно. После стабилизации гемодинамики АИК отключен, канюли удалены. Гемостаз. Проволочные швы на грудино. Шов на бедренную артерию. Раны ушиты. Длительность ишемии миокарда 132 мин, ИК – 182 мин. Больной транспортирован в палату реанимации. Экстубирован через 16 ч. Через 2 суток после операции пациент переведен в палатный блок. Послеоперационный период без особенностей. На 18-е сутки после операции выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациент находился под наблюдением кардиолога, ежедневно выполнялась ЭхоКГ.

Последнее обследование через 11,5 лет после операции. Отдаленный результат операции признан удовлетвори-



Рис. 3.

тельным. Учитывая наличие механического искусственного клапана сердца, больной получает антикоагулянтную терапию (варфарин) под контролем МНО. Специфических клапан-зависимых осложнений не наблюдается. По данным ЭхоКГ выявлено улучшение функционального состояния левого желудочка, проявляющееся уменьшением его объема и увеличением фракции выброса (КДРлж 61 мм, КСРлж 39 мм, ФВ(т) 64%). Функция протеза аортального клапана не нарушена (PG 16 мм рт.ст., транспротезная регургитация). Стабильным является диаметр восходящей аорты на уровне ксенокондуита (рис. 3).

Пациент работает водителем, имеет семью, троих детей с фенотипическими проявлениями синдрома Марфана. По данным ЭхоКГ размер восходящей аорты у них находится в пределах нормы и не имеет тенденции к увеличению. Дети находятся под динамическим наблюдением.

Синдром Марфана – заболевание системное, и в отдаленном периоде после хирургического вмешательства у данной категории больных могут развиваться осложнения со стороны дистальных не оперированных отделов аорты, такие как расширение, дальнейшее расслоение аортальной стенки и разрыв. Особый интерес данного наблюдения представляет состояние имплантированного биологического материала. Известно, что любой биологический материал со временем подвержен явлениям деградации, кальцификации и дефор-

мации [4]. Поэтому мы попытались оценить состояние стенки биологического кондуита. Самым высокочувствительным методом диагностики состояния неоаорты является мультиспиральная компьютерная томография, по данным которой у больного наблюдается минимальная биодеградация ксеноперикардального кондуита в виде уплотнения и небольших отдельных очагов кальцификации биоматериала. Уплотнение и наличие кальциноза стенки ксенокондуита выявлены в зоне с наибольшей гемодинамической нагрузкой по правой стенке кондуита в зоне анастомоза с аортой (рис. 4).



Рис. 4.

Таким образом, своевременная диагностика данного заболевания позволяет выполнить необходимое хирургическое вмешательство в благоприятных условиях, когда риск операции и развития осложнений значительно ниже. Операции для спасения жизни больного при возникших осложнениях синдрома Марфана (расслоение, разрыв восходящей аорты) требуют хорошей организации кардиохирургической службы, современного оборудования, высокой квалификации специалистов и больших материальных затрат. При выполнении операции Бенталла – де Боно возможно использование как синтетических, так и биологических кондуитов, при этом необходимо придерживаться общепринятых показаний к применению биологических имплантатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 24.05.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбухатти К.О., Болдырев С.Ю., Белаиш С.А. и др. Операция Бенталла – де Боно при синдроме Марфана у членов одной семьи // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №2. – С.88.
2. Генс А.П. Хирургическое лечение аневризматической болезни аорты, обусловленной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – С.3-8.
3. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26. №3-2. – С.13-18.
4. Муслимов Р.Ш. Биокондуиты в хирургии аневризмы восходящей аорты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – С.2-4.
5. Русанов Н.И., Дорофеев А.В., Мовсесян Р.А. Отдаленные результаты имплантации ксеноперикардальных кондуитов при хирургической коррекции аневризмы восходящей аорты // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – №2. – С.29-30.
6. Фунг З.Х.Ш. Отдаленные результаты имплантации ксеноперикардальных кондуитов при хирургической коррекции аневризмы восходящей аорты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – С.3-7.
7. Abdullah K., Robin H.H., Johannes C.K. First 102 patients with biovalsalva conduit for aortic root replacement // The annals of thoracic surgery. – 2012. – Vol. 94. – P.72-77.
8. Murdock J.L., Walker B.A., Halpern B.L., et al. Life

expectancy and causes of death in the Marfan syndrome // N Engl J Med. – 1972. – Vol. 286 – P.804-808.

REFERENCES

1. *Barbukhatii K. O., Boldyrev S. Iu., Belash S. A., et al.* Bentall – De Bono operation in patients with Marfan's syndrome from one family // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2009. – №2 – P.88. (in Russian)
2. *Hens A. P.* Surgical treatment of aortic aneurysmal disease caused by connective tissue dysplasia: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2004. – P.3-8. (in Russian)
3. *Zemtsovskiy E.V.* The cardiovascular continuum in Marfan syndrome // *Sibirsky meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. – 2011. – № 3-2. – P.13-18. (in Russian)
4. *Muslimov R.Sh.* Bioconduits in surgery of aneurysm of the ascending aorta: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2004. – P.2-3. (in Russian)
5. *Rusanov N.I., Dorofeyev A.V., Movsesyan R.A.* Long-term results of implantation xenopericardial conduits in the surgical correction of aneurysm of the ascending aorta // *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2010. – №2. – P.29-30. (in Russian)
6. *Fung Z.Kh.Sh.* Long-term results of implantation xenopericardial conduits in the surgical correction of aneurysm of the ascending aorta: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2012. – P.3-7. (in Russian)
7. *Abdullah K., Robin H.H., Johannes C.K.* First 102 patients with biovalsalva conduit for aortic root replacement // *The annals of thoracic surgery*. – 2012. – Vol. 94. – P.72-77.
8. *Murdock J.L., Walker B.A., Halpern B.L., et al.* Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome // *N Engl J Med*. – 1972. – Vol. 286 – P.804-808.

Информация об авторах:

Желтовский Юрий Всеволодович – заведующий кафедрой, сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор, 664079, г. Иркутск мкр. Юбилейный, 100, кардиохирургическое отделение №1, e-mail: jeltoff@mail.ru; Пешков Евгений Валерьевич – сердечно-сосудистый хирург; Подкаменный Владимир Анатольевич – сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор; Батека Вячеслав Игоревич – сердечно-сосудистый хирург.

Information About the Authors:

Zheltofskiy Yuri V. – Head of Department, cardiovascular surgeon, MD, PhD, DSc (Medicine), professor, 664079, Russia, Irkutsk, mkr. Yubileyny, 100, Department Heart Surgery number 1, e-mail: jeltoff@mail.ru; Peshkov Evgenii V. – cardiovascular surgeon; Podkamenny Vladimir A. – cardiovascular surgeon, PhD, MD, DSc (Medicine), professor; Batekha Vacheslav I. – cardiovascular surgeon.

© ГОРЬКОВА Н.Б., РУБАНИНКО О.А., ФАТЕНКОВ О.В. – 2016
УДК 616.149.66-008.64

СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Наталья Борисовна Горькова, Олеся Анатольевна Рубаненко, Олег Вениаминович Фатенков
(Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАН Г.П. Котельников, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., доц. О.В. Фатенков)

Резюме. В работе представлены 2 клинических наблюдения пациентов с заболеваниями сосудов портальной системы и печеночных вен. Главное внимание уделено тромбозу. В первом случае при манифестирующей картине цирроза печени в анализах большого объема обращает внимание выраженные изменения коагулограммы, сопровождающиеся снижением уровня физиологических антикоагулянтов. Во втором случае потребовалась углубленная дифференциация с учетом молодого возраста пациентки. Все случаи отличаются сложностью диагностического поиска с проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов печени, мезентерикоспленопортографии, что позволяет верифицировать диагноз и определить дальнейшую тактику ведения и лечения.

Ключевые слова: сосудистые заболевания печени, тромбоз, печень, портальная вена, печеночные вены.

VASCULAR DISEASES OF THE LIVER

N. Gorkova, O. Rubanenko, O. Fatenkov
(Samara State Medical University, Russia)

Summary. The paper presents two clinical cases of patients with diseases of the blood vessels of the portal system and the hepatic veins. The main attention is paid to thrombosis. In the first case, in the manifest picture of liver cirrhosis in patient analysis the attention is paid to marked changes in coagulation, accompanied by a decrease of the level of physiological anticoagulants. In the latter case the differentiation depth required in view of the young age of the patient. All the cases are complex diagnostic search with an ultrasound of the abdominal cavity with duplex scanning of the liver vessels, mesentericosplenoportography, that allows to verify the diagnosis and determine the future tactics and treatment.

Key words: vascular diseases of the liver, thrombosis, liver, portal vein, hepatic veins.

Сосудистые заболевания печени характеризуются поражением кровеносной сети на разных уровнях и включают:

1. Поражение капилляров (синусоидов);
2. Поражение сосудов системы воротной вены;
3. Нарушение кровотока по печеночным венам – веноокклюзионная болезнь (болезнь Киари), – синдром Бадда-Киари;
4. Сосудистые опухоли печени (гемангиома, ангиосаркома).

Патология микроциркуляторного русла имеет характер

диффузного поражения паренхимы, тогда как вовлечение крупных кровеносных сосудов – ограниченного.

В статье освещены заболевания сосудов портальной системы и печеночных вен. Главное внимание уделено тромбозу.

Заболевания воротной вены могут быть обусловлены воспалительными заболеваниями воротной вены (острые и хронические пилефлебиты), тромбозом воротной вены, в некоторых случаях возможно сочетание пилефлебитов и пилетромбозов [1,3].

Этиология тромбоза воротной вены (ТВВ) может быть обусловлена существующими в организме врожденными или приобретенными протромботическими заболеваниями и состояниями, которые приводят к дисбалансу между системами прокоагулянтов и антикоагулянтов. Это, в свою очередь, при участии местных (триггерных) факторов способствует тромбофилическим заболеваниям и состояниям [3].

Врожденные заболевания включают дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, мутацию Лейдена – фактора свертываемости V, мутацию гена фактора II.

Приобретенные заболевания возникают при следующих условиях:

1. Беременность,
2. Прием оральных контрацептивов,
3. Воспалительные процессы,
4. Онкологические заболевания,
5. Гипергомоцистемия,
6. Антифосфолипидный синдром,
7. Миелопролиферативные заболевания,
8. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

К местным преципитирующим (триггерным) факторам при развитии тромбоза портальной вены можно отнести локальные воспалительные процессы (неонатальный омфалит, дивертикулит, аппендицит, панкреатит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, холецистит, холангит, туберкулезный лимфаденит, язвенный колит и болезнь Крона, перитонит), повреждение портальной венозной системы (наложение портокавальных шунтов, спленэктомия, колэктомия, гастрэктомия, тупая травма органов брюшной полости, катетеризация пупочной вены), злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, цирроз печени, врожденные аномалии строения портальной вены и ее ветвей [1,3,6].

Патогенез ТВВ основывается на теории возникновения тромбоза за счет таких механизмов, как повреждение эндотелия, замедление кровотока, гиперкоагуляция (триада Вирхова).

Классификация ТВВ по течению: острый, подострый, хронический; по локализации: стволовой, радикулярный (ветвей воротной вены – селезеночной и мезентериальных), терминальный (ветвей воротной вены в ткани печени).

Облитерирующий эндотелит печеночных вен (веноокклюзионная болезнь печени, болезнь Киари) – это нетромботическая окклюзия мелких печеночных вен, вызванная разрастанием соединительной ткани и коллагеновых волокон.

Веноокклюзионная болезнь обычно обусловлена воздействием токсических факторов: подготовкой к пересадке костного мозга с применением химио- и лучевой терапии, иммуносупрессивной терапией азатиоприном и кортикостероидами после трансплантации, приемом некоторых растительных алкалоидов [7].

Синдром Бадда-Киари – тромбоз печеночных вен, где главное значение имеют миелопролиферативные заболева-



ния, антифосфолипидный синдром, дефицит протеина С и V фактора. Локальные факторы при синдроме Бадда-Киари выявляются редко. Применение пероральных контрацептивов и беременность могут усиливать влияние скрытого причинного фактора [2].

Клиника зависит от характера течения. При остром течении отмечаются резкие боли в правом подреберье, асцит транзиторный или постоянный, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, спленомегалия [5].

Для хронического ТВВ характерно длительное развитие. Клиническая картина определяется основным заболеванием и местом тромбоза, часто проявляется неспецифическими симптомами, нарастающим синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), абдоминалгии, асцит [4].

Основным патогенетическим механизмом сердечной недостаточности является нарушение насосной функции сердца, приводящее к стазу крови на уровне печеночных вен. При гистологическом исследовании печеночных биоптатов выявляются застойные изменения в центре печеночной долики, характеризующиеся расширением центральных вен и синусоидов и исчезновением перивенулярных гепатоцитов. Процесс прогрессирует: появляется перивенулярный фиброз, формируются фиброзные тяжи между центральными венами и, в конечном счете, развивается цирроз.

Диагностика ТВВ включает ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерографию сосудов портальной системы, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ангиографию (портотографию).

Лечение ТВВ заключается в коррекции тромбофилических состояний и местных (триггерных) факторов, устранении осложнений, проведении антикоагулянтной и фибринолитической терапии. Хирургические методы основаны на эндоваскулярном стентировании, трансъюгулярном внутрипеченочном портосистемном шунтировании (TIPS), тромбэктомии с локальной инфузией фибринолитика [1,5].

Ниже представлены клинические наблюдения заболевания сосудов портальной системы и печеночных вен.

Клиническое наблюдение №1. Больной П., 37 лет, поступил с жалобами на увеличение живота в объеме, жажду, сухость во рту, слабость, головокружение, боли в животе, тошнота, рвота с кровью. Из анамнеза заболевания: перенес вирусный гепатит В, диагноз «Цирроз печени» поставлен год назад. Отмечалось трехкратное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Перенес две операции: туннеляризация печени, транспеченочная эмболизация пищеводных вен.

Диагноз при поступлении: Цирроз печени смешанной этиологии (вирусный гепатит В, токсический), активный, декомпенсированный. Синдром портальной гипертензии. Асцит. ВРВП III степени. Туннеляризация печени, транспеченочная эмболизация пищеводных вен. Кровотечение из ВРВП. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени тяжести.

По данным лабораторных методов исследования: в общей анализе крови (01.09.10) содержание эритроцитов $2,05 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 52 г/л, тромбоцитов – $211 \times 10^9/л$, лейкоцитов – $10 \times 10^9/л$, СОЭ – 21 мм/ч. Показатели свертывающей системы крови (01.09.2010) были следующими: ПТИ – 75% (70-120%), МНО – 1,2 (0,8-1,2), АЧТВ 37,9 с (28-40 с). В биохимическом анализе крови (01.09.2010 г.) выявлено: уровень общего белка – 54,5 г/л, альбумина – 38 г/л, общего билирубина – 12,9 ммоль/л, АЛАТ – 66,8 ЕД, АСАТ – 72,7 ЕД, мочевины – 13,7 ммоль/л, креатинина – 159,4 мкмоль/л.

УЗИ органов брюшной полости показало признаки цирроза печени, портальной гипертензии, асцита, спленомегалию (размеры селезенки 200 x 61 мм), диаметр воротной вены 16 мм (N до 13 мм), селезеночной вены 10 мм (N до 6,2 мм). По данным УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов печени выявлено, что главная портальная вена (ПВ) составила 18 мм, тромбоз 70%, правая ветвь ПВ – 10 мм, тромбоз 70%, левая ветвь ПВ – 10 мм, тромбоз 100%, селезеночная вена в воротах селезенки – 16 мм, тромбоз 100%, в проекции ворот расширенная венозная коллатеральная сеть, селезеночная вена в проекции поджелудочной железы – 10 мм, тромбоз 100%, множественные портокавальные анастомозы.

Возвратная мезентерикоспленопортотография (19.10.2010 г.) продемонстрировала окклюзию левой ветви портальной

вены, селезеночной вены, стеноз главного ствола воротной вены и правой ветви v.portae с реканализацией 30%, обусловленные тромбозом, окклюзией селезеночной вены, спленомегалия, выраженные коллатерали в воротах печени. Заключение: портальная гипертензия обусловлена печеночным блоком, тромбозом системы воротной вены.

По данным анализа свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза (18.10.10) ПТИ составил 79% (N=70-120%), АЧТВ – 40,2 с (N=28-40 с). По результатам тромбоцитарного гемостаза наблюдалась агрегация с АДФ, равная 18,6 с (N=11,8-16,2 с), агрегация с коллагеном – 20,4 с (N=14-18 с), агрегация с ЦИА – 18 с (N=14-17 с). Показатели фибринолитической системы были следующими: D-димер > 3 мг/мл (N до 0,4 мг/мл), РФМК – 5,0 мл% (N до 4 мл%). Физиологические антикоагулянты составили: антитромбин III – 39 % (N=80-120%), протейин S – 54 % (N=65-145%), протейин C – 30% (N=70-130%).

Таким образом, клинический диагноз: Тромбоз воротной и селезеночной вен, подострый (окклюзия левой ветви портальной вены, селезеночной вены; реканализация на 30% главной портальной и правой ветви v.portae). Цирроз печени смешанной этиологии (вирусный гепатит В, токсический), активный, декомпенсированный. Синдром портальной гипертензии. Асцит. ВРВП III степени. Туннелизация печени (ноябрь 2009), транспеченочная эмболизация пищеводных вен (апрель 2010 г.). Кровотечение из ВРВП (последнее от 06.08.10). Постгеморрагическая анемия тяжелой степени тяжести.

Лабораторные тесты в динамике показали уровень эритроцитов 1,61 – 1,63 – 1,77 – 2,12 x 10¹²/л, МНО – 1,13, тромбоциты 166 – 250 – 168 – 134 x 10⁹/л, АЧТВ – 32,8 с, гемоглобин 41,4 – 40 – 44,8 – 52,0 г/л, ПТИ 82%.

Состояние пациента оставалось тяжелым. Отмечались жалобы на выраженную слабость, периодические боли в животе, увеличение его в объеме, кровотечение из геморроидальных вен, торпидный асцит, отеки.

Лечение включало 3-х кратный лапароцентез, переливание свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, этамзилат натрия, атенолол, спиронолактон, фуросемид, панкреатин, эссенциальные фосфолипиды, тардиферон, алмагель, ампициллин, витамины В1, В6.

Клиническое наблюдение №2. Больная Х., 20 лет, обратилась с жалобами на увеличение живота в объеме, боли в правом подреберье, выраженную слабость, головокружение, жажду, сухость во рту.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка заболела остро, после отравления. Отмечала боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, повышение температуры до 38°C, отеки на ногах, появление асцита. Недавно проведено родоразрешение путем кесарева сечения. Поступила с диагнозом: «Синдром Бадда-Киари, хроническое течение, терминальная стадия. Синдром портальной гипертензии. Асцит. Вялотекущий перитонит. Варикозное расширение вен пищевода I степени. Начальные признаки фиброза печени. Печеночная недостаточность с нарушением белково-синтетической функции, свертывающей системы. Печеночная энцефалопатия I степени. Гепаторенальный синдром».

В общем анализе крови (22.09.2009 г.) содержание эритроцитов – 5,76 x 10¹²/л, гемоглобина – 136 г/л, тромбоцитов – 102 x 10⁹/л, лейкоцитов – 17,4 x 10⁹/л, СОЭ – 2 мм/ч. Показатели свертывающей системы крови (22.09.2009 г.) показали, что ПТИ составило 40%, МНО 2,06, АЧТВ 35,1 сек, фибриноген 0,52 г/л, тромбиновое время 17,7 с. В биохимическом анализе крови (22.09.2009 г.) концентрация общего белка – 47,7 г/л, альбумина – 24,17 г/л, глобулинов – 12,5 г/л, общего билирубина – 39,6 ммоль/л, прямого билирубина – 17,4 ммоль/л, непрямого билирубина – 21,8 ммоль/л, АЛАТ – 42,2 ЕД, АСАТ – 45,2 ЕД, амилазы – 137,7 Е/л, мочевины – 18,5 ммоль/л, креатинина – 74 ммоль/л, щелочной фосфатазы – 179,7 Е/л, калия – 7,53 ммоль/л.

Лабораторные параметры пациентки в динамике продемонстрировали следующее (табл. 1 и табл. 2).

По данным УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов печени: воротная вена диаметром 7

Таблица 1

Лабораторные тесты

	23.09.	25.09.	03.10.	07.10.
Эритроциты, x10 ¹² /л	5,76	5,54	4,86	5,09
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	155	220	176	217
Гемоглобин, г/л	107	132	120	120
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	18	20,6	14,1	10,8
Общий белок, г/л	51,8	48		48,8
Мочевина, ммоль/л	12,1	13,31	13,4	
Креатинин, мкмоль/л	74	65	28,7	61
Калий, ммоль/л	5,73	6,36	5,73	5,3

мм, реканализация 20%; печеночные вены – просвет обычной экзогенности, данных за тромбоз не обнаружено, кровоток снижен; селезеночная вена

Таблица 2

Показатели коагулограммы

	24.09.	2.10.	05.10.	07.10.
ПТИ, %	40		106	46
МНО	2,06	5,38	0,96	1,82
АЧТВ, сек	35	max	21,4	
Антитромбин, %	50			
Фибриноген, г/л	1,37			

желудочной железы диаметром 10 мм, кровоток сохранен.

Выставлен клинический диагноз: Пилефлебит. Тромбоз портальной и селезеночной вен с частичной (20%) реканализацией. Портальная гипертензия с резко выраженным асцитом, правосторонним гидротораксом, гидротораксом. Вторичный неспецифический реактивный гепатит, умеренной степени активности. Синдром гепатодепрессии. Портокавальная энцефалопатия, умеренно выраженная. Вторичная нефропатия. ХПН II ст. ДВС-синдром.

Жалобы пациентки на выраженную слабость, периодические боли в животе, олигурию. При осмотре состояние тяжелое, сознание сохранено. Кожный покров бледный с множественными подкожными кровоизлияниями. При аускультации сердца тоны сердца тихие, ритмичные. ЧСС 90-110 в мин., АД 80-90 и 60 мм рт.ст. Выявляется асцит торпидный, отеки нижних конечностей.

Проведенное лечение включало 4-х кратный лапароцентез (с удалением 7-10 л асцитической жидкости), гепарин 5000 ЕД п/к 4 раза в день, надропарин кальция, свежезамороженную плазму, тиенамицин, ципрофлоксацин, фуросемид, гепатопротекторы, омега-3, пентоксифиллин, инфузионную терапию.

Таким образом, при верификации диагноза сосудистых заболеваний печени необходимо обращать внимание на клиническую картину: острое начало (боль в животе, рвоту), развитие асцита и отеков нижних конечностей, повышение температуры, кровотечение из ВРВП, геморроидальных вен. Наблюдается пилефлебит, неспецифический гепатит, развитие вторичной нефропатии. По данным лабораторных методов исследования выявляется тромбоцитопения, гипопротейинемия, гипоальбуминемия, повышение креатинина, мочевины, АЛАТ, АСАТ. Могут отмечаться тяжелая постгеморрагическая анемия, лейкоцитоз, гиперкалиемия, повышение общего билирубина, изменения ПТИ, МНО, АЧТВ, снижение антитромбина-III, протейина С и S. При этом факторы, способствующие возникновению тромбоза, включают тромбофилические состояния и заболевания, цирроз печени и пилефлебит.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была проверена руководителем. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 20.04.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесник И.В., Сонис А.Г., Грачев Б.Д. Клинический алгоритм диагностики, лечения тромбоза воротной вены //

Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – №5-6. – С.134-136.

2. Подымова С.Д. Сосудистые заболевания печени с нарушением венозного оттока: синдром Бадда-Киари и синдром синусоидальной обструкции // Практическая медицина. – 2014. – №1. – С.30-34.

3. DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P.1729-1764.

4. Mancuso A. Management of portal vein thrombosis in cirrhosis: More shadows than lights // Dig Liver Dis. – 2016 Mar 26.

– pii: S1590-8658(16)00077-3. – doi: 10.1016/j.dld.2016.03.012.

5. Murad S.D., et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 151. – P.167-175.

6. Qi X, Guo X, Han G. Risk stratification in the management of portal vein thrombosis in cirrhosis// J Gastrointest Liver Dis. – 2016. – Vol. 25. №1. – P.119-120.

7. Valla D.C. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease / sinusoidal obstruction syndrome // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P.1469-1478.

REFERENCES

1. Kolesnik I.V., Sonis A.G., Grachev B.D. Clinical diagnostic algorithm, the treatment of portal vein thrombosis // Aspirantskiy vestnik Povolzhya. – 2015. – №5-6. – P.134-136. (in Russian)

2. Podymova S.D. Vascular liver disease with impaired venous return : Syndrome Budd-Chiari and sinusoidal obstruction syndrome // Prakticheskaya meditsina. – 2014. – №1. – P.30-34. (in Russian)

3. DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P.1729-1764.

4. Mancuso A. Management of portal vein thrombosis in

– pii: S1590-8658(16)00077-3. – doi: 10.1016/j.dld.2016.03.012.

5. Murad S.D., et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 151. – P.167-175.

6. Qi X, Guo X, Han G. Risk stratification in the management of portal vein thrombosis in cirrhosis// J Gastrointest Liver Dis. – 2016. – Vol. 25. №1. – P.119-120.

7. Valla D.C. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease / sinusoidal obstruction syndrome // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P.1469-1478.

Информация об авторах:

Горькова Наталья Борисовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии; Рубаненко Олеся Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com; Фатенков Олег Вениаминович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии.

Information About the Authors:

Gorkova Natalia B. – MD, PhD, associate professor to department of faculty therapy; Rubanenko Olesia A. – MD, PhD, assistant to department of faculty therapy, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com; Fatenkov Oleg V. – MD, PhD, DSc, associate professor, head of the department of faculty therapy.

© СЛИЗОВСКИЙ Г.В., КУЖЕЛИВСКИЙ И.И., ФЕДОРОВ М.А., КОЗЫРЕВ А.А., СТЕПАНОВ М.Ю. – 2016

УДК: 616.74-018.38-089.84:616-092.9

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

Григорий Владимирович Слизовский, Иван Иванович Кужеливский, Максим Александрович Федоров,
Антон Анатольевич Козырев, Михаил Юрьевич Степанов

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., проф. О.С. Кобякова, кафедра
детских хирургических болезней, зав. – к.м.н., доц. Г.В. Слизовский)

Резюме. Дегенеративно-дистрофические заболевания у детей занимают лидирующие позиции в структуре ортопедической патологии, а проблема лечения по-прежнему остаётся весьма острой. Несмотря на применение современных методов лечения, дети с плоскостопной деформацией стоп составляют значительную часть от общего числа ортопедических больных. В данной статье представлен способ хирургического лечения плоскостопной деформацией стоп у детей с применением пористых биоконструктивных материалов из никелида титана. Способ осуществляется путем установки импланта из пористого композитного никелида титана в форме усеченного конуса в подтаранный сустав. Это позволяет исправить деформацию и сформировать свод стопы, что исключает плоскостопную деформацию.

Ключевые слова: никелид титана, биоконструктив, плоскостопная деформация, дегенеративно-дистрофические заболевания.

SURGICAL TREATMENT OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN CHILDREN WITH THE USE OF IMPLANTS OF NITI

G. V. Slizovskiy, I. I. Kuzhelivskiy, M. A. Fedorov, A. A. Kozyrev, M. Yu. Stepanov
(Siberian State Medical University, Tomsk, Russia)

Summary. Degenerative-dystrophic diseases in children occupy a leading position in the structure of orthopedic pathology, and the problem of treatment still remains very acute. Despite the use of modern methods of treatment children with complicated and progressive forms of pes valgus amount to a significant portion of the total number of orthopedic patients. This article presents a method of surgical treatment of pes valgus deformation in children with the use of porous biocomposite materials from NiTi. The process is performed by the implant of a porous composite NiTi frustoconical in subtalar joint. This allows to correct deformation and create the arch, which excludes pes valgus deformation.

Key words: nikelid titanium, biocomposite, pes valgus, degenerative-dystrophic diseases.

Дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата у детей – это чрезвычайно важная

Использовали импланты из среднепористого никелида титана с пористостью 81% со средним размером пор (показателем наиболее близки к спонгиозной костной ткани, что оптимизирует процесс остеоинтеграции биокompозита металл-кость. При установке имплант неподвижно фиксируется за счет шероховатости материала, а за счёт геометрической формы усечённого конуса исключается его миграция в подтаранном пространстве.

Для достижения нового технического результата в способе хирургической коррекции паралитической плосковальгусной деформации стоп у детей с применением имплантов, включающем выполнение изогнутого разреза в проекции подтаранного пространства длиной 2 см, тотчас кпереди и дистальнее к латеральной лодыжке, экспонирование синуса таранной кости, устранение вальгусной деформации и репозиционирования таранной кости, определения оценки размера необходимого импланта и после подбора производят установку импланта из пористого композитного никелида титана с использованием хирургического инструмента «цапки» под углом до 10-15° относительно фронтальной плоскости, рану ушивают с последующим гипсованием стопы на 8-12 недель.

Министерством здравоохранения СССР Приказом №1027 от 05.08.1986 года было разрешено использование конструкций из никелида титана в клинической практике.

Описание оригинального способа

На базе НИИ медицинских материалов и имплантов с памятью формы разработаны пористые композитные импланты из никелида титана конусообразной формы, диаметром рабочей части от 10 мм до 18 мм.

Операцию проводят в условиях операционной под спинальной анестезией. Положение больного лежа на спине. Накладывают пневматический жгут на область средней трети бедра. Предварительно проводят отжим оперируемой нижней конечности эластичным бинтом, накачивают пневматический турникет. Таким образом, минимизируют кровопотерю. Нижнюю конечность трижды обрабатывают раствором антисептика. Выполняют косонаправленный кожный разрез чуть кпереди и дистально наружной лодыжки в длиннике до 4 см, выполняют послойный доступ к подтаранному суставу, из синуса с помощью кусачек Люера удаляют рубцовую ткань и связки, заполняющие подтаранный сустав. Суставную поверхность таранной кости и среднюю и переднюю фасетки пяточной кости зачищают от хрящевой ткани с помощью ложечки Фолькмана, хрящевую ткань удаляют полностью до кровяной росы. Стопу выводят в положение нормокоррекции. В область подтаранного сустава с помощью специального инструмента выполняют подбор размера импланта от размера 10 мм до размера 18 мм. После подбора оптимального по размеру импланта с максимальной возможной степенью коррекции деформации стопы конической формы из пористого никелида титана одновременно устанавливают в полость подтаранного сустава основанием, обращенным кнаружи стопы, под углом до 10-15° к фронтальной плоскости, далее, с помощью зажима Кохера дополнительно закрепляют в суставе с помощью добойника. Выполняют пробные движения стопой для проверки того, что имплант стоит в суставе плотно, тенденции к миграции нет. Рану послойно, наглухо

ушивают викрилом, без оставления дренажа. Накладывают отдельные швы викрилом на кожу. Асептическая повязка на область послеоперационного шва. На нижнюю конечность накладывают подложку под гипс, далее на нижнюю конечность накладывают циркулярную гипсово-полиуретановую повязку от верхней трети голени до кончиков пальцев, стопу фиксируют под прямым углом. Пневможгут распускают.

Контрольную рентгенограмму выполняют через 3-5 дней от операции в прямой и боковой проекциях в гипсовой повязке.

Нахождение в гипсово-полиуретановой повязке составляет до 8-12 недель от операции, контрольные снимки в 6 и 8 недель от операции, гипсовую повязку снимают при условии создания костного блока вокруг имплантата из никелида титана и отсутствии болевых ощущений или дискомфорта в проекции подтаранного сустава стопы. После снятия гипсовой повязки назначают обязательное ношение ортопедической обуви с фиксированной пяткой, высоким жестким берцем и стелькой с внутренним поднятым краем, с целью максимальной разгрузки медиального отдела стопы, ношение данной обуви в течение 6 месяцев со дня оперативного вмешательства. В 6 месяцев выполняют контрольную рентгенограмму стопы в прямой и боковой проекциях. Далее контрольные рентгенограммы стопы в прямой и боковой проекциях выполняют 1 раз в 12 месяцев с последующей консультацией врача детского ортопеда.

При лечении с помощью предлагаемого способа, в отличие от прототипа, не выполняются дополнительные манипуляции такие, как открытое или черезкожное удлинение ахиллова сухожилия, корригирующие открытые или закрытые остеотомии пяточной кости, корригирующие остеотомии на 1 плюсневой кости. При сочетании паралитической плосковальгусной стопы и пяточной деформации стопы и перерастяжении ахиллова сухожилия параллельно выполнению операции артрорезирования выполняется и укорачивающая пластика ахиллова сухожилия.

Таким образом, способ позволяет предотвратить смещение импланта, поскольку поры имплантов прорастают костной тканью, делая его структуру ещё более твердой, что исключает его разрушение. Нет необходимости удалять имплант по мере взросления ребенка, поскольку он дополняет недостающую структуру кости и обеспечивает максимальный контакт с окружающими тканями. Также исключается риск васкулярных нарушений (которые могут привести к нарушению перестройки костной ткани и рецидиву деформации).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования и написали рукопись. Окончательная версия рукописи была авторами одобрена. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.03.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абальмасова Е.А., Миронов А.М., Поляков Л.И. Лечение различных деформаций стоп дистракционным методом у детей и подростков // Ортоп. травматол. – 1976. – №2. – С.49-51.
2. Артемьев А.А. Возможности метода Илизарова в коррекции механической оси нижней конечности // Сборник тезисов докладов 13 международной научно-практической конференции SICOT. – СПб., 2002. – С.8-9.
3. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / Под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: НПП МИЦ, 2014. – 342 с.
4. Гафаров Х.З. Лечение детей и подростков с ортопедическими заболеваниями нижних конечностей. – Казань, 1995. – 175 с.
5. Завьялов П.В., Ставская Е.А. Лечение врожденной косолапости дистракционно-компрессионным методом // Ортоп. травматол. – 1978. – №2. – С.41-44.
6. Котельников Г.П., Ковалев Е.В., Рыжов П.В., Пирогова Н.В. Анализ результатов лечения пациентов с плосковальгусной деформацией стоп (ПВДС) с позиций доказательной медицины // Материалы 14-го конгресса педиатров России. — М., 2010. — С.388-389.
7. Крестьяшин И.В., Коварский С.Л., Крестьяшин В.М. и др. Современные стационарзамещающие технологии в работе детского центра амбулаторной хирургии, травматологии-ортопедии // Детская хирургия. – 2014. – №5. – С.53-56.
8. Кутузов А.П. Дистракционный метод лечения контрактур голеностопного сустава и деформаций стоп у детей с ДЦП: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Донецк, 1983. – 23 с.
9. Масликов В.М., Слизовский Г.В., Уразова О.И., Кужеливский И.И. Патент РФ «Способ лечения переломов длинных трубчатых костей у детей» №2328241 от 10.07.2008 г.
10. Умханов Х.А. Система ортопедо-хирургического лечения детей с церебральными параличами: Дисс. ... д-ра мед.

наук. – Ленинград, 1984. – 491 с.

11. *Dobbs M.B., Schoenecker P.L., Gordon J.E.* Autosomal dominant transmission of isolated congenital vertical talus // *Iowa Orthop. J.* – 2002. – Vol. 22. – P.25-27.

12. *Drennan J.C.* Congenital vertical talus // *Instr. Course Lect.* – 1996. – Vol. 45. – P.315-322.

13. *Kodros S.A., Dias L.S.* Single-stage surgical correction of congenital vertical talus // *J. Pediatr. Orthop.* – 1999. – Vol. 19.

– P.42-48.

14. *Labovitz J.M.* The algorithmic approach to pediatric flexible pes planovalgus // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2006. – Vol. 23. №1. – P.57-76.

15. *Maxwell J.R., Carro A., Sun C.* Use of Maxwell-Brancheas arthroeresis implant for the correction of posterior tibial tendon dysfunction // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2007. – Vol. 16. – P.479-489.

REFERENCES

1. *Abalmasova E.A., Mironov A.M., Polyakov L.I.* Treatment of various foot deformities distraction by children and adolescents // *Ortoped. Traumatol.* – 1976. – №2. – P.49-51. (in Russian)

2. *Artemiev A.A.* Ilizarovs method in the correction of mechanical axis of the lower limb // Collection of abstracts 13 International scientific and practical conference SICOT. – St. Petersburg, 2002. – P.8-9. (in Russian)

3. *Biomaterials and new medicine technologies / Ed. V.E. Gunter.* – Tomsk: NPP MIC, 2014. – 342 p. (in Russian)

4. *Gafarov H.Z.* Treatment of children and adolescents with orthopedic diseases of the lower extremities. – Kazan, 1995. – 175 p. (in Russian)

5. *Zavyalov P.V., Stavskaya E.A.* Treatment of congenital clubfoot distraction-compression method // *Ortoped. Traumatol.* – 1978. – №2. – P.41-44. (in Russian)

6. *Kotelnikov G.P., Kovalev E.V., Ryzhov P.V., Pirogova N.V.* Analysis of the results of treatment of patients with flat-valgus foot deformities from the standpoint of evidence-based medicine // 14-th congress predators of Russia. — Moscow, 2010. – P.388-389. (in Russian)

7. *Krest'yashin I.V., Kovarsky S.L., Krest'yashin V.M., et al.* Modern technologies substituting outpatient for inpatient care in the work of the Children's Centre of Outpatient Surgery, Traumatology and Orthopedics // *Detskaja Khirurgia.* – 2014. – №5. – P.53-56. (in Russian)

8. *Kutuzov A.P.* Distaktsionny treatment of contractures of the ankle and foot deformities in children with cerebral palsy: Thesis PhD (Medicine). – Donetsk, 1983. – 23 p. (in Russian)

9. *Maslikov V.M., Slizovsky N.V., Ivanov O.I., Kuzhelivsky I.I.* Russian patent "Method of treatment of long bone fractures in children" №2328241 from 10.07.2008 (in Russian)

10. *Umkhanov H.A.* System orthopedic and surgical treatment of children with cerebral palsy: Thesis DSc (Medicine). – Leningrad, 1984. – 491 p. (in Russian)

11. *Dobbs M.B., Schoenecker P.L., Gordon J.E.* Autosomal dominant transmission of isolated congenital vertical talus // *Iowa Orthop. J.* – 2002. – Vol. 22. – P.25-27.

12. *Drennan J.C.* Congenital vertical talus // *Instr. Course Lect.* – 1996. – Vol. 45. – P.315-322.

13. *Kodros S.A., Dias L.S.* Single-stage surgical correction of congenital vertical talus // *J. Pediatr. Orthop.* – 1999. – Vol. 19. – P.42-48.

14. *Labovitz J.M.* The algorithmic approach to pediatric flexible pes planovalgus // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2006. – Vol. 23. №1. – P.57-76.

15. *Maxwell J.R., Carro A., Sun C.* Use of Maxwell-Brancheas arthroeresis implant for the correction of posterior tibial tendon dysfunction // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2007. – Vol. 16. – P.479-489.

Информация об авторах:

Слизовский Григорий Владимирович – к.м.н., заведующий кафедрой детских хирургических болезней, 634021, г. Томск, ул. О. Кошевого, 72, тел. 8 (3822) 451905; Кужеливский Иван Иванович – к.м.н., доцент кафедры детских хирургических болезней, 634021 г. Томск, ул. О. Кошевого, 72, тел. 8 (3822) 451905, e-mail: kuzhel@rambler.ru; Федоров Максим Александрович – аспирант кафедры детских хирургических болезней; Козырев Антон Анатольевич – аспирант кафедры детских хирургических болезней; Степанов Михаил Юрьевич – аспирант кафедры детских хирургических болезней.

Information About the Authors:

Slizovskiy Grigoriy V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of department 634021 Tomsk, st. O. Koshevogo, 72, tel. (3822) 451905, e-mail: kuzhel@rambler.ru; Kuzhelivskiy Ivan I. – MD, PhD, associate professor of pediatric surgical diseases, 634021, Tomsk, O. Mishka str., 72, tel. 8 (3822) 451905, e-mail: kuzhel@rambler.ru; Fedorov Maxim A. – postgraduate student of the department of surgical diseases of children; Kozyrev Anton A. – postgraduate student of the department of surgical diseases of children; Stepanov Michail Yurievich – postgraduate student of the department of surgical diseases of children.

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., ФРОЛОВ А.П., ЦОКТОЕВ Д.Б., ОЛЕЙНИКОВ И.Ю. – 2016

УДК: 617.55-002.5-089.197.4

АБДОМИНАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ

*Владимир Анатольевич Белобородов, Александр Петрович Фролов,
Дарижаб Балданович Цоктоев, Игорь Юрьевич Олейников*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 165 наблюдений абдоминального туберкулеза у больных, находившихся на лечении в клинике общей хирургии Иркутского государственного медицинского университета (ИГМУ) по неотложным показаниям с 2006 по 2015 гг. Из них 95% больных были в возрасте 30-35 лет, 93% – употребляли наркотики, 80% – имели ВИЧ-инфекцию, 88,3% – поступали с болями в животе. Чаще выявляли туберкулез желудочно-кишечного тракта с перфорацией язв (53,7%). Оперировано 140 (84,5%) больных. Общая летальность составила 57,6%. Основной причиной летальности являлся генерализованный туберкулез.

Ключевые слова: абдоминальный туберкулез, ВИЧ-инфекция, неотложная хирургия.

ABDOMINAL TUBERCULOSIS IN URGENT SURGERY

V.A. Beloborodov, A.P. Frolov, D.B. Tsoktoev, I.Yu. Oleynikov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The retrospective analysis of 165 cases of abdominal tuberculosis in the patients who were treatment at the

clinic of general surgery of Irkutsk State Medical University (ISMU) by urgent indications since 2006 to 2015 is presented. From them 95,0% of patients were at the age of 30-35 years, 93% – used drugs, 80% – had a HIV-infection, 88,3% – were hospitalized with pains in an abdomen. The tuberculosis of a gastrointestinal tract with perforation of ulcers (53,7%) more often came to happen. 140 (84,5%) patients were operated. The total mortality amounted to 57,6%. The principal cause of mortality was a generalized tuberculosis.

Key words: abdominal tuberculosis, HIV-infection, urgent surgery.

С середины 1980-х годов во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации (РФ), отмечается рост заболеваемости туберкулезом (МКБ-10 – А18). В 1993 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала туберкулез глобальной проблемой здравоохранения. В РФ наибольшие темпы роста заболеваемости отмечены в период 1990-2000 гг. [2]. К 2009 г. темпы роста несколько снизились, заболеваемость туберкулезом составила $82,6^{0/}_{0000}$. При этом Сибирский федеральный округ характеризуется более высокими показателями заболеваемости, а Иркутская область является одной из территорий с наиболее напряженной эпидемиологической ситуацией, в 2010 г. она достигла $133,9^{0/}_{0000}$ [3]. С каждым годом в ней растет доля неработающих лиц среди впервые выявленных больных туберкулезом, в 2010 г. этот показатель достиг 53,0% [3].

В Иркутской области среди больных, заболевших туберкулезом, 32,7% составляют лица молодого трудоспособного возраста (18-34 года). В этой возрастной категории большую часть составляют лица с ВИЧ-инфекцией. Распространенность ВИЧ-инфекции сохраняется высокой ($1077,7^{0/}_{0000}$ в 2010 г.). На этом неблагоприятном фоне уровень заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией неуклонно растет, в 2010 г. он достиг $21,8^{0/}_{0000}$. Сочетание туберкулеза и ВИЧ встречается наиболее часто в возрасте 20-30 лет [3].

До настоящего времени среди внелегочных форм туберкулеза абдоминальный туберкулез (АТ) считается редкой патологией. Трудности в регистрации этой формы связаны с тем, что клиническая классификация (МКБ-10 – А18.3) включает как самостоятельные формы лишь туберкулез кишечника, брюшины и туберкулезный мезаденит. Другие его локализации учитываются как «прочие». При этом в случаях АТ поражаются практически все органы брюшной полости [1]. В настоящее время внелегочный туберкулез в России составляет 10-12% [4], из них АТ – 2-3% [5].

В действительности АТ представлен значительно большим числом случаев, чем это учитывается официальной статистикой. Это особенно важно в связи с эпидемией ВИЧ. При оказании помощи в urgentной хирургии ВИЧ-инфицированным с проявлениями острого живота надо учитывать, что из них не менее 55% могут иметь раннее неустановленный АТ. Диагноз АТ диагностируют по морфологическим критериям – по наличию туберкулезных гранул (87,3%), комплексу клинических параметров с использованием рентгенологических, ультразвуковых, микробиологических методов, а также туберкулинодиагностики и пробного лечения (12,7%). В трети случаев АТ диагностируется посмертно. Средний возраст больных АТ соответствует 41,2 года, отношение числа мужчин к числу женщин – 2,8:1,0 [1].

По вовлеченности органов брюшной полости в специфический процесс АТ подразделили на моно- и полиорганный, диагностируемый в 52,1 и 47,9% случаев. АТ может быть изолированным или сочетанным с туберкулезом легких или туберкулезом других внелегочных локализаций – в 33,1 и 66,9% случаев соответственно. Сочетания с туберкулезом легких имеют место в 55,8% случаев, с туберкулезом иных внелегочных локализаций – в 15,8% случаев, в том числе при их комбинациях у каждого третьего (28,4%) больного [1].

С учетом локализации патологического процесса гастроинтестинальный туберкулез встречается в 44,7% наблюдений, туберкулез паренхиматозных органов – в 32,4%, туберкулезный серозит – в 27,5% и абдоминальный лимфаденит – в 53,5%. При АТ развиваются системные и органно-специфические осложнения, у каждого второго больного (45,8%) – фатальные [1].

Цель исследования: Оценить клинические особенности, диагностику и лечение осложнений АТ в urgentной хирургии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 165 больных АТ в клинике общей хирургии ИГМУ в 2006-2015 гг. Все больные в момент поступления в клинику выражали добровольное информированное согласие на использование их неперсонифицированных данных для научного исследования.

Анализировались число обращений, медицинские организации, которые направляли больных, возрастно-половой состав, жалобы пациентов, результаты исследований, пораженные органы.

Результаты исследования представлены в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты и обсуждение

За анализируемый промежуток времени произошло существенное увеличение числа больных с осложнениями АТ, обратившихся за urgentной помощью в общехирургический стационар. Максимальное количество таких обращений отмечено в 2010 г. и существенного снижения в последующем не отмечено (рис. 1).

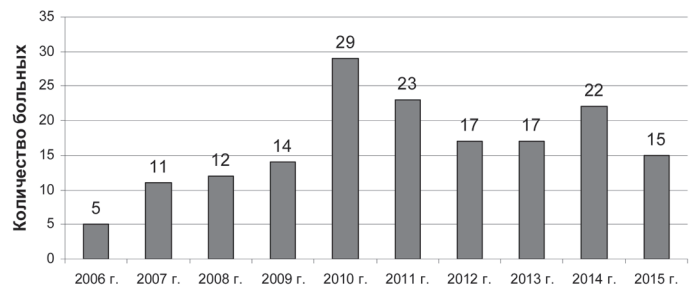


Рис. 1. Динамика госпитализаций больных с осложнениями АТ.

Больные АТ в общехирургический стационар чаще поступали по направлению из противотуберкулезного диспансера (55) или по скорой помощи (49). Существенно реже они направлялись из других лечебных учреждений (инфекционный стационар – 23, терапевтический – 9, другие учреждения – 28, самообращение – 1). Поступивших в хирургический стационар чаще направляли фтизиатры, 27 врачей скорой помощи и 15 инфекционисты. Направительные диагнозы были различными: «острый живот», перитонит (23), острый аппендицит (9), перфорация полого органа (7), другие (10).

Все больные АТ были в возрасте 18-66 лет, средний возраст составил 31 (30,8-34,8; 95% ДИ) лет. Мужчин было 127 (77,0%), женщин – 38 (23,0%). Подавляющее число больных вели асоциальный образ жизни, 132 (80,0%) больных употребляли наркотики. У 137 (83,0%) больных была ВИЧ-инфекция, из них у 100 (60,6%) – в стадии СПИДа. ВИЧ-инфекция в 37 (22,4%) наблюдениях сочеталась с гепатитом «В», в 79 (47,9%) – гепатитом «С», в 39 (23,6%) – кандидозом, в 6 (3,6%) – циррозом печени. В 97 (58,8%) наблюдениях АТ сочетался с туберкулезом легких, в 80 (48,5%) – имелась выраженная кахексия.

При поступлении в стационар 146 (88,5%) больных с АТ предъявляли жалобы на боли в животе, 49 (29,7%) – тошноту и рвоту, 35 (21,2%) – наличие повышенного артериального давления. У 90 (54,5%) больных была гипотензия, у 118 (71,5%) – тахикардия.

При лабораторных исследованиях у 100 (60,6%) больных выявили анемию, у 56 (33,9%) – лейкоцитоз, у 14 (8,5%) – тромбоцитопению (тромбоциты <math><100 \times 10^9 / \text{л}</math>). При изучении биохимических показателей крови у 132 (80,0%) больных установлена гипопропротеинемия, у 44 (26,7%) – билирубинемия и у 42 (25,5%) – азотемия. В 44 (26,7%) наблюдениях от-

мечено снижение в плазме уровня калия ($K^+ \leq 3,5$ ммоль/л) и натрия ($Na^+ \leq 135$ ммоль/л).

Большим АТ выполнялись инструментальные методы исследования органов грудной клетки и брюшной полости. У 97 (58,8%) больных на рентгенографии грудной клетки имелся диссеминированный туберкулез легких, 13 (7,9%) – пневмония, в 2 (1,2%) – кардиомегалия. В 95 наблюдениях выполнялась обзорная рентгенография органов брюшной полости в положении стоя, из них в 49 наблюдениях выявлен свободный газ под куполом диафрагмы (пневмоперитонеум), в 19 – признаки острой кишечной непроходимости («чаши Клойбера»). При УЗИ органов брюшной полости у этой группы больных обнаруживали свободную жидкость в брюшной полости и пневматоз кишечника. Лапароскопия проведена в 35 наблюдениях. Чаще выявляли серозно-фибринозный (13) и гнойно-фибринозный перитонит (8). Реже обнаруживали бугорковую форму туберкулеза кишечника без признаков перитонита (7) и инфильтрат в правой подвздошной области (5). В 2 наблюдениях выявлен деструктивный аппендицит туберкулезного генеза.

По поводу АТ оперировано 140 (84,5%) больных. Из них у 98 больных АТ осложнился развитием разлитого гнойного перитонита. Основным поводом к операции служило наличие клинических признаков перфорации полого органа и перитонита.

Среди оперированных больных в 75 наблюдениях имелась перфорация туберкулезной язвы желудочно-кишечного тракта (табл. 1). У 60 больных перфорация локализовалась в тонкой кишке. Из них у 40 больных перфорация была в подвздошной кишке, у 11 – в подвздошной и тощей, у 9 – в тощей кишках. У 13 больных перфорация локализовалась в толстой кишке: у 9 – в ободочной кишке, у 2 – слепой кишке и у 2 – червеобразном отростке. В 2 наблюдениях перфорация локализовалась в желудке. В этой группе больных перфорация туберкулезной язвы в 23 наблюдениях сочеталась с туберкулезным мезаденитом тонкой кишки и в 11 – с туберкулезом забрюшинных лимфоузлов.

Помимо перфорации полых органов (75) в 4 наблюдениях у больных отмечался туберкулез кишечника, осложненный кровотечением (табл. 3). Нередко в ходе операции у больных выявлялся изолированный туберкулезный мезаденит с абсцедированием или без него (16) и туберкулез паренхиматозных органов: печени (9) и селезенки (14). Туберкулез брюшины был отмечен у 22 больных (табл. 2).

Таблица 2
Локализация туберкулезного поражения органов брюшной полости у оперированных больных

Локализация	Число больных	
	абс.	%
Полые органы ЖКТ с перфорацией язв	75	53,7
Полые органы ЖКТ с кровотечением из язв	4	2,8
Брыжеечные лимфатические узлы	16	11,4
Селезенка	14	10,0
Печень	9	6,4
Брюшина	22	15,7
ВСЕГО	140	100

Выбор объема оперативного вмешательства зависел от результатов интраоперационной ревизии: протяженности и характера поражения, наличия гнойного перитонита, тяжести состояния больного. Из 140 оперированных больных лапаротомия выполнена 136 больных (табл. 3). Из них в 95 на-

блюдениях она сопровождалась устранением причин перитонита, а в 41 – носила эксплоративный характер. Резекция пораженного участка кишки без наложения первичного анастомоза выполнена в 31 наблюдении, резекция без нало-

Таблица 3
Операции при абдоминальном туберкулезе

Вид операции	Число больных	
	абс.	%
Резекция кишечника с анастомозом	31	22,2
Резекция кишечника без анастомоза	22	15,7
Иссечение перфоративной язвы кишечника, ушивание	14	10,0
Ушивание перфоративной язвы кишечника	8	5,7
Резекция желудка по Бильрот-2	2	1,4
Аппендэктомия	2	1,4
Спленэктомия	6	4,3
Вскрытие абсцессов брюшной полости	10	7,1
Эксплоративные лапаротомии	41	29,3
Другие операции	4	2,9
ВСЕГО	140	100

блюдениях она сопровождалась устранением причин перитонита, а в 41 – носила эксплоративный характер. Резекция пораженного участка кишки без наложения первичного анастомоза – в 22. Иссечение и ушивание перфоративной язвы проведено в 14 наблюдениях, ушивание перфоративной язвы – в 8. Резекция желудка по Бильрот-2 выполнена в 2 наблюдениях. Вскрытие и дренирование абсцедирующего мезаденита проводилось в 10 наблюдениях, аппендэктомия – в 2, спленэктомия – в 6, другие операции – в 4 случаях. Все операции заканчивались санацией и дренированием брюшной полости, включая и эксплоративные лапаротомии.

В 42 наблюдениях возникла необходимость в этапных хирургических санациях брюшной полости, из них в 32 – выполнено более одной релапаротомии. Объем программированных вмешательств зависел от интраоперационной ситуации, наличия осложнений в виде несостоятельности культи кишечника или анастомоза (14), вновь произошедших перфораций кишечника (19). В ходе программированных вмешательств осуществляли ревизию органов и санацию брюшной полости. Основу стартовой антибактериальной терапии составляли рифампицин, цефтриаксон и метронидазол.

Умерло 95 (57,6%) больных, из них 51 имели ВИЧ-инфекцию. Основной причиной летальности у 75 больных был генерализованный туберкулез, у 20 больных – разлитой гнойный перитонит с полиорганной недостаточностью. Конкурирующими заболеваниями с генерализованным туберкулезом были: острый крупноочаговый инфаркт миокарда (1), острый деструктивный панкреатит (3), острая токсическая дистрофия печени (2), кровотечение из туберкулезной язвы (4).

Таким образом, в настоящее время отмечается существенное увеличение количества больных АТ. Чаще всего АТ болеют мужчины (77,0%) в возрасте 30-35 лет (95%), употребляющие наркотики (80,0%), имеющие ВИЧ-инфекцию (83,0%) в стадии СПИДа (60,6%) в сочетании с вирусным гепатитом «С» (47,9%) и кахексией (48,5%). Основным поводом обращения больных за urgentной хирургической помощью является наличие абдоминального болевого синдрома (88,3%). Оперируется 84,5% больных, основной причиной операции является наличие перфорации туберкулезной язвы желудочно-кишечного тракта (53,7%), реже – изолированный туберкулезный мезаденит (11,4%), осложненные перитонитом. Неблагоприятным прогностическим фактором для АТ наличие перитонита в сочетании с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Общая летальность АТ в хирургическом стационаре общего профиля составляет 57,6%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования и написали рукопись. Окончательная версия рукописи была ими одобрена. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 13.03.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н. Абдоминальный туберкулез // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – №1. – С.41-43.
2. Гайдаров Г.М., Хантаева Н.С. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу за период 1992-2004 гг. в Иркутской области с использованием многомерных методов исследования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 64. №6. – С.68-72.
3. Кошечев М.Е., Галимов С.А., Зоркальцева Е.Ю. и др. Эпидемиология туберкулеза в Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 78. №2. – С.138-142.
4. Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2008. – №9. – С.16-19.
5. Чикаев В.Ф., Бондарев Ю.В., Зиятдинов К.М., Петухов Д.М. Особенности диагностики и лечения туберкулезного перитонита // Практическая медицина. – 2014. – Т. 2. №4. – С.156-159.

REFERENCES

1. Arjamkina O.L., Savonenkova L.N. Abdominal tuberculosis // Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. – 2008. – №1. – P.41-43. (in Russian)
2. Gaydarov G.M., Khantaeva N.S. Combined analysis of epidemiologic tuberculosis situation for period 1992-2004 years in Irkutsk region with use of multivariate statistical methods // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2006. – Vol. 64. №6. – P.68-72.
3. Koshcheyev M.E., Galimov S.A., Zorkaltseva E.Yu., et al. Tuberculosis epidemiology in Irkutsk Region // Byulleten VSNC SO RAMN. – 2011. – Vol. 78. №2. – P.138-142. (in Russian)
4. Kulchavenya E.V. Extra pulmonary tuberculosis control in Siberia and Far East // Problemy tuberkuleza i boleznej lyogkih. – 2008. – №9. – P.16-19. (in Russian)
5. Chikayev V.F., Bondarev Yu.V., Ziyatdinov K.M., Petukhov D.M. Diagnosis and treatment of tuberculous peritonitis // Prakticheskaya medicina. – Kazan, 2014. – Vol. 2. №4(80). – P.156-159. (in Russian)

Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Фролов Александр Петрович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом урологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: frolov7788@rambler.ru; Цоктоев Дарижаб Балданович – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с курсом урологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: osteolog.irk@mail.ru; Олейников Игорь Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с курсом урологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir Anatolyevich – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, 1 Krasnoe Vosstanie st., Irkutsk, 664003, Russia, e-mail: bva555@yandex.ru; Frolov Aleksandr Petrovich – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Surgery; Tsoktoev Darizhab Baldanovich – MD, PhD, Assistant, Department of General Surgery; Oleynikov Igor Yuryevich – MD, PhD, Assistant, Department of General Surgery.