ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK ROSSIISKOI VOENNO-MEDICINSKOI ACADEMII

Научно-практическое издание

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на **«ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»** обязательна.

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Редакторы
В.Я. Апчел
С.М. Ефимчик

Компьютерная верстка
Н.А. Дергачёвой

Главный редактор
А.Н. БЕЛЬСКИХ

Адрес редакции:
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, дом 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609

E-mail: vestnikrmma@mail.ru

Тираж 300 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Издат-Принт»
394033 Воронежская область,
г. Воронеж, Ленинский пр. 119А,
офис 208
Заказ 2610

ISSN 1682-7392

© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

Индекс для подписки
в агентстве «Роспечать» – 70943;
в агентстве «Прессинформ» – 15389

2017 3 (59)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Главный редактор
член-корр. РАН
д.м.н. профессор А.Н. Бельских

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** *(зам. главного редактора)*
д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** *(зам. главного редактора)*
д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** *(ответственный секретарь)*

д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. **Мироненко А.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.** (*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)
к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.**(*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Черешнев В.А.** (*Екатеринбург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.** (*Москва*)
д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Шустов С.Б.**(*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Фисун А.Я.** (*Москва*)
академик РАН д.м.н. профессор **Янов Ю.К.** (*Санкт-Петербург*)

VESTNIK ROSSIISKOI VOENNO-MEDICINSKOI ACADEMII

Editor-in-Chief
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor A.N. Belskykh

Editorial board

M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)

M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. **Mironenko A.N.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)
C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)
M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Fisun A.Ya.** (*Moscow*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цыган В.Н., Борисова Э.Г., Никитенко В.В.
Диагностика и этиопатогенетическое лечение миофасциального болевого синдрома лица 8

Фомичев А.В., Халимов Ю.Ш., Загородников Г.Г., Язенок А.В., Горичный В.А.,Кассихин А.С., Дронов К.В.
Особенности заболеваний органов пищеварения у военнослужащих, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями 12

Шихвердиев Н.Н., Пелешок А.С.,Ушаков Д.И., Кривопалов В.А., Самедов Я.С., Сизенко В.В.
Влияние старческой дряхлости на исходы лечения кардиохирургических пациентов 18

Темирханова К.Т., Цикунов С.Г., Апчел В.Я., Пятибрат Е.Д., Пятибрат А.О.
Физиологические особенности полового развития у мальчиков, матери которых пережили высокий риск террористической угрозы 22

Гайворонский И.Н., Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г.
Динамика показателей биоимпедансометрии у мужчин молодого возраста с нормальной массой тела при лечении внебольничной пневмонии 27

Сигуа Б.В., Земляной В.П., Петров С.В., Рутенбург Г.М., Козобин А.А., Данилов А.М.
Тактические и технические особенности лечения ущемленных паховых грыж 31

Синельников Л.М., Шестаев А.Ю., Протощак В.В., Бабкин П.А., Карпущенко Е.Г., Гулько А.М., Матич А.И.
Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в восстановлении донорского места у пациентов с буккальной уретропластикой 35

Костенко И.А., Александров М.В., Улитин А.Ю., Тастанбеков М.М., Фадеева Т.Н., Павловская М.Е., Архипова Н.Б.
Эффективность интраоперационной электрокортикографии при симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга 42

Цыганков К.А., Щеголев А.В., Лахин Р.Е.
Анаэробный порог – предиктор прогноза критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости 47

Бегляров Р.О.
Оценка прооксидантно-антиоксидантной системы у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита 51

Бутрин Я.Л., Чмырёв И.В.
Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица 56

Журбин Е.А., Гайворонский А.И., Железняк И.С., Декан В.С., Чуриков Л.И., Алексеев Е.Д., Алексеев Д.Е., Свистов Д.В.
Диагностическая точность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов конечностей 63

Улюкин И.М., Мурачёв А.А., Болехан В.Н., Орлова Е.С., Горичный В.А., Буланьков Ю.И., Николаев П.Г.
Диагностика, диспансерное наблюдение и специфическое лечение коморбидных и тяжелых форм заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека 69

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Tsygan V.N., Borisova E.G., Nikitenko V.V.
Diagnostics and etiopathogenic treatment of muscle-fascial pain syndrome of the face 8

Fomichev A.V., Halimov Yu.Sh., Zagorodnikov G.G., Yazenok A.V., Gorichny V.A., Kassihin A.S., Dronov K.V.
Features of diseases of the digestive system s ervicemen engaged in work with organophosphorus compounds 12

Shihverdiev N.N., Peleshok A.S., Ushakov D.I., Krivopalov V.A., Samedov Ya.S., Sizenko V.V.
Effect of frailty in outcomes of patients undergoing cardiac surgery 18

Temirkhanova K.T., Tsikunov S.G., Apchel V.Ya., Pyatibrat E.D., Pyatibrat A.O.
Physiological features of sexual development in boys whose mothers experienced a high risk of terrorist threat 22

Gayvoronskiy I.N., Khalimov Yu.Sh.,Kuzmich V.G.
Dynamics of bioimpedanceometry indices in young men with normal body weight in the treatment of community-acquired pneumonia 27

Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Petrov S.V., Rutenburg G.M., Kozobin A.A., Danilov A.M.
Tactical and technical features of the treatment of strangulated inguinal hernias 31

Sinelnikov L.M.,Shestaev A.Yu., Protoshchak V.V., Babkin P.A., Karpuschenko E.G., Gulko A.M.,Matich A.I.
The effect of platelet rich plasma on the structure of perioperative complications in patients with buccal flap urethroplasty 35

Kostenko I.A., Aleksandrov M.V., Ulitin A.Yu., Tastanbekov M.M., Fadeeva T.N., Pavlovskaya M.E., Arkhipova N.B.
Effectiveness of intraoperative electrocorticography with symptomatic epilepsy associated with brain tumors 42

Tsygankov K.A., Shchegolev A.V., Lahin R.E.
Anaerobic threshold – predictor of the prognosis of critical incidents with planned surgical interventions on the abdominal organs 47

Beglyarov P.O.
Levels of prooxidant-antioxidant balance indicators in children with the hematuric form of chronic glomerulonephritis 51

Butrin Ya.L., Chmyrev I.V.
The comparative characteristics of different methods of treatment of deep burns of the face 56

Zhurbin E.A., Gaivoronsky A.I., Zheleznyak I.S., Dekan V.S., Churikov L.I., Alekseev E.D., Alekseev D.E., Svistov D.V.
Diagnostic accuracy of ultrasound examination in injuries of peripheral nerves of limbs 63

Uliukin I.M., Muratchov A.A., Bolekhan V.N.,Orlova E.S., Gorichny V.A., Bulan'kov Yu.I., Nikolaev P.G.
To a question about the diagnosis, medical observation and specific treatment of comorbid and severe forms of the disease caused by the human immunodeficiency virus 69

Семенов А.А., Гайворонский И.В., Хоминец В.В., Семенова А.А.

Сонографические морфометрические характеристики некоторых вспомогательных элементов коленного сустава взрослого человека в различные возрастные периоды 72

Бородулина И.И., Блинов М.С., Тегза Н.В., Алексеев К.Н.

Нарушения общего и местного метаболизма костной ткани при синдроме соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава 77

Онищенко С.В., Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Лысак М.М.

Величина просвета большого сосочка двенадцатиперстной кишки – критерий оценки патоморфоза описторхозного папиллита 82

Волчков В.А., Кундиус Ю.В., Нефедов А.В., Бояркин А.А., Ковалев С.В., Щеголев А.В.

Оптимизация анестезиологического пособия у больных с ранением сердца при проведении диагностической видеоторакоскопии 86

Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Шакирова Н.А.

Гамма-фон среды в период магнитных бурь и содержание калия и натрия в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией в зависимости от темперамента и варианта антигипертензивной терапии 90

Колова И.С., Смирнова И.О., Теличко И.Н., Петунова Я.Г.

Современные особенности эпидемиологии генитального герпеса 94

Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В., Савелло А.В., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Хлыстов Ю.В.

Актуальные вопросы клинической диагностики внутригоспитального ишемического инсульта 98

Один В.И., Диденко В.И., Кочанова Е.А., Святов Д.И., Цыган В.Н., Самойлов А.А.

Типы старения и вегетативный статус у больных эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе 105

Semenov A.A., Gaivoronskiy I.V., Hominets V.V., Semenova A.A.

Sonographic morphometric characteristics of some auxiliary elements of the adult knee in different age periods 72

Borodulina I.I., Blinov M.S., Tegza N.V., Alexeev K.N.

Disorders of the general and local bone tissue metabolism in patients with temporomandibular joint connective tissue dysplasia 77

Onishchenko S.V., Darwin V.V., Ilkanich A.Ya., Lysak M.M.

The Lumen Size of the Major Duodenal Papilla as the Assessment Criterion of Opisthorchiasis Papillitis Pathomorphosis 82

Volchkov V.A., Kundius Yu.V., Nefedov A.V., Boyarkin A.A., Kovalev S.V., Shchegolev A.V.

Optimization of anaestesia for heart damage pacients underwent diagnostic video-assisted thoracoscopy 86

Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G., Schakirova N.A.

Gamma-ray background of the environment in the period of magnetic storms and the content of potassium and sodium in blood serum in patients with arterial hypertension depending on the temperament and variant of antihypertensive therapy 90

Kolova I.S., Smirnova I.O., Telichko I.N., Petunova Ya.G.

Modern features of epidemiology of genital herpes 94

Kolomentsev S.V., Voznyuk I.A., Odinak M.M., Litvinenko I.V., Savello A.V., Yanishevskiy S.N., Tsygan N.V., Khlystov Yu.V.

The topical issues of in-hospital ischemic stroke clinical diagnostics 98

Odin V.I., Didenko V.I., Kochanova E.A., Svyatov D.I., Tzygan V.N., Samoylov A.A.

Types of aging and vegetative status in patients with erectile dysfunction in late ontogenesis 105

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зацепин В.В., Шилов Ю.В.

Интерлейкин-1β в системе медицинской противорадиационной и противохимической защиты 109

Селезнев А.П., Сороколетова Е.Ф., Андриянов А.И., Кривцов А.В., Кириченко Н.Н., Ищук Ю.В., Корнеева А.А., Павлинова Е.С.

Оптимизация определения ртути в морепродуктах при проведении санитарно-гигиенических исследований в Вооруженных силах Российской Федерации 114

Андреева Г.О., Емельянов А.Ю., Барсуков И.Н.

Психопатологические нарушения у больных, страдающих заболеваниями периферической нервной системы, сопровождающимися хроническим болевым синдромом 118

Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Аксенова Н.В., Веселова О.М., Гребенюк А.Н., Духовлинов И.В., Орлов А.И.

Экспериментальная оценка противолучевой эффективности рекомбинантного флагеллина 122

EXPERIMENTAL RESEACH

Zatsepin V.V., Shilov Yu.V.

Interleukin-1β in the system of medical anti-radiation and anti-chemical protection 109

Seleznev A.P., Sorokoletova E.F., Andriyanov A.I., Krivtsov A.V., Kirichenko N.N., Ishchuk Yu.V., Korneeva A.A., Pavlinova E.S.

Optimization of mercury determination in seafood in the conduct of sanitary and hygienic research in the Armed Forces of the Russian Federation 114

Andreeva G.O., Emelyanov A.Yu., Barsukov I.N.

Psychopathological disorders in patients suffering from diseases of the peripheral nervous system, accompanied by chronic painful syndrome 118

Murzina E.V., Sofronov G.A.,Aksenova N.V., Veselova O.M., Grebenyuk A.N., Dukhovlinov I.V., Orlov A.I.

Experimental estimation of the radioprotective efficiency of recombinant flagellin 122

Быков В.Н., Ветряков О.В., Цыган В.Н., Халимов Ю.Ш., Анохин А.Г., Фатеев И.В., Калтыгин М.В., Толстой О.А.

Оценка устойчивости военнослужащих к гипоксии на фоне гипобарии и высокой физической активности 129

Степанова Э.Ф., Курегян А.Г., Печинский С.В., Жидкова Ю.Ю.

Выделение биологически активных веществ из растительных объектов в военно-полевой технологии лекарственных средств на примере крапивы двудомной (*Urtica dioica L.)*..... 134

Семенова Е.Н., Саканян Е.И., Кулешова С.И.

Сравнительная характеристика методов количественного определения, используемых при стандартизации и последующей оценке качества антибиотиков 140

Хрипков Ю.И., Михайлов В.Г., Терновой А.В.

Случайный характер биологического воздействия при математическом моделировании последствий чрезвычайных ситуаций 147

Bykov V.N., Vetryakov O.V., Tsygan V.N., Khalimov Yu.Sh.,Anokhin A.G., Fateev I.V., Kaltygin M.V., Tolstoy O.A.

Assessment of military personnel tolerance to hypoxia on the background of hypobaria and high physical activity 129

Stepanova E.F., Kuregyan A.G., Pechinsky S.V., Zhidkova Yu.Yu.

Isolation of biologically active substances from plant objects in military field technology by the example of *Urtica dioica L.*..... 134

Semyonova E.N., Sakanyan E.I., Kuleshova S.I.

Comparing the determination methods used in standardization and quality evaluation of antibiotics 140

Hripkov Yu.I., Mikhaylov V.G., Ternovoy A.V.

The casual nature of biological influence at mathematical modeling of consequences of emergency situations 147

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ивченко Е.В., Нагибович О.А., Пелешок С.А., Иванов В.С.

Современное состояние законодательной базы в области обращения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации 151

Жидик В.В., Меараго Ш.Л., Агапитов А.А., Перелыгин В.В., Кузьмин С.Г., Соловей Э.П., Зубов А.Н., Пильник Н.М.

Основы развития перспективной системы управления медицинской службой Вооруженных сил Российской Федерации 156

Карева Н.Н., Юрк О.

Зарубежный опыт государственного регулирования развития аптечного рынка на современном этапе..... 160

Наркевич И.А., Перелыгин В.В., Жидик В.В.

Развитие перспективных образовательных и научных направлений в области гигиены и экологии..... 164

Петреев И.В., Цветков С.В., Куханов А.В., Батов В.Е., Гречухина Г.Н., Стёжка С.Н., Зубов А.Н.

Актуальные проблемы радиационной гигиены в Вооруженных силах Российской Федерации..... 167

Борисов Д.Н., Мамаева С.А., Овчинников Д.В., Ивченко Е.В.

Результаты наукометрической работы в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2016–2017 гг. 171

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Ivchenko E.V., Nagibovich O.A., Peleshok S.A., Ivanov V.S.

Current state of the legislative framework in the area of biomedical cell products circulation in the Russian Federation..... 151

Zhidik V.V., Mearago Sh.L.,Agapitov A.A., Perelygin V.V., Kuzmin S.G., Solovey E.P., Zubov A.N., Pilnik N.M.

Fundamentals of the development of advanced medical service management system in the Armed Forces of the Russian Federation..... 156

Kareva N.N., Yurk O.

Foreign experience of state regulation of the development of pharmaceutical market at the present stage 160

Narkevich I.A., Perelygin V.V., Zhidik V.V.

Development of advanced educational and research directions in the field of Hygiene and Ecology..... 164

Petreev I.V., Tsvetkov S.V., Kukhanov A.V., Batov V.E., Grechukhina G.N., Styozhka S.N., Zubov A.N.

Actual Problems of Radiation Hygiene in the Armed Forces of the Russian Federation..... 167

Borisov D.N., Mamaeva S.A., Ovchinnikov D.V., Ivchenko E.V.

Results scientometric work in the Military Medical Academy in 2016–2017..... 171

ОБЗОРЫ

Москалёв А.В., Рудой А.С.,Апчел В.Я.

Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа..... 183

Гайворонский И.В., Родионов А.А., Горячева И.А., Хабибуллина Н.К.,Ничипорук Г.И.

Особенности кровоснабжения полового члена и влияние на него суточных биоритмов 189

Першко В.А., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В.

Эффективность колониестимулирующих факторов при лечении костномозгового синдрома острой лучевой болезни 195

REVIEWS

Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel V.Ya.

Role chemokines in development of the immune answer 183

Gaivoronskiy I.V., Rodionov A.A., Goryacheva I.A., Khabibullina N.K., Nichiporuk G.I.

Features of the blood supply of the penis and the impact on it of the daily biorhythms 189

Pershko V.A., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V.

Effectiveness of colony-stimulating factors in the treatment of bone marrow syndrome of acute radiation sickness..... 195

Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С.
Стеноз почечных артерий: причины, следствия, лечение 199

Омаров Г.Ж., Палтушев А.А., Панов С.А., Ионцев В.И.
Морфологические аспекты патологической перестройки длинных трубчатых костей у военнослужащих 203

Соколов В.А., Апчел А.В., Ковин В.С., Варфоломеев И.В.
Правовые аспекты медицинской деятельности 206

Петров А.Н., Войцехович К.О., Мелехова А.С., Лисицкий Д.С., Бельская А.В., Михайлова М.В., Гайкова О.Н.
Проблемы диагностики нейротоксических нарушений – последствий отравлений веществами судорожного действия 211

Кучмин А.Н., Евсюков К.Б., Казаченко А.А., Пахомова И.Г., Милованова Г.А.
Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога 218

Романенков Н.С., Мовчан К.Н., Морозов Ю.М.
Об онкологической настороженности в отношении применения клеточно-связанного липотрансфера в реконструктивной хирургии молочных желез 223

Громыко Г.А., Крюков Е.В.
Внезапная сердечная смерть пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором – нужна ли дальнейшая стратификация риска? 228

Моргошия Т.Ш., Мосоян С.С.
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: современные принципы диагностики и лечебной тактики 232

Коваленко И.Ю., Степанов А.В., Селезнёв А.Б., Сергеев С.Н., Божедомова Э.Р., Наумов В.Н.
Иммунопатологические нарушения как одна из причин развития энцефалопатии при длительном воздействии низкочастотного шума 238

НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ

Яковлев А.Г., Зрянина Н.В., Карайланов М.Г.
Использование интеллект-карт в обучении врачей медико-профилактического профиля 243

Борисова Э.Г., Никитенко В.В.
Совершенствование индивидуального стиля общения преподавателя высшего военного медицинского образовательного учреждения 249

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Хубулава Г.Г., Сизенко В.В.
П.А. Куприянов – начало творческого пути 254

Одинцова И.А., Русакова С.Э., Гаджиев С.З., Куженьязов А.А.
Доктор медицины – гистолог Вера Михайловна Данчакова (к 140-летию со дня рождения) 257

Khubulava G.G., Kozlov K.L., Shishkevich A.N., Mikhailov S.S.
Renal artery stenosis: causes, consequences, treatment 199

Omarov G.Zh., Paltushev A.A., Panov S.A., Iontsev V.I.
Morphological aspects of pathological restructuring of long tubular bones in military men 203

Sokolov V.A., Apchel A.V., Kovin V.S., Varfolomeev I.V.
Legal aspects of medical activity 206

Petrov A.N., Voitsekhovich K.O., Melekhova A.S., Lisitskiy D.S., Belskaya A.V., Mikhailova M.V., Gaikova O.N.
The problems of diagnostics of neurotoxic disorders – the effects of convulsive substances poisoning 211

Kuchmin A.N., Evsyukov K.B., Kazachenko A.A., Pahomova I.G., Milovanova G.A.
Androgen deficiency in aging males in the practice of cardiologist 218

Romanenkov N.S., Movchan K.N., Morozov Yu.M.
About oncological safety of cell-assisted lipotransfer application in the reconstructive surgery of mammary gland 223

Gromyko G.A., Kryukov E.V.
Sudden cardiac death of patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillator – a need for further risk stratification? 228

Morgoshiya T.Sh., Mosoyan S.S.
Neuroendocrine pancreatic tumors: contemporary principles of diagnostics and treatment tactics 232

Kovalenko I.Yu., Stepanov A.V., Seleznev A.B., Sergeev S.N., Bogedomova E.R., Naumov V.N.
Immunopathological disorders as one of reasons for encephalopathy development following long-term exposure by low-frequency noise 238

THE NEW IN EDUCATION

Yakovlev A.G., Zryanina N.V., Karailanov M.G.
Use of Mind-map in education of doctors of medical and preventive care profile 243

Borisova E.G., Nikitenko V.V.
The development of individual communication style of a teacher at the higher military medical an educational institution 249

HISTORY OF MILITARY MEDICINE

Khubulava G.G., Sizenko V.V.
P.A. Kupriyanov – the beginning of a creative way 254

Odintsova I.A., Rusakova S.E., Gadjiev S.Z., Kujenyazov A.A.
Doctor of medicine – the histologist Vera Mikhaylovna Danchakova (to the 140 anniversary since birth) 257

РЕЦЕНЗИИ

Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А.
Рецензия на учебное пособие
А.К. Иорданишвили «Геронтостоматология» 262

ХРОНИКА

Королюк А.М.
Научный подвиг военного микробиолога:
к 50-летию опыта самозаражения
псевдотуберкулезом.....267

ЮБИЛЕИ

Котив Б.Н., Цыган В.Н., Иорданишвили А.К.
К 60-летию профессора
Геннадия Александровича Гребнева 271

Нагибович О.А., Юсупов В.В., Самбукова Т.В.
Профессор Борис Владимирович Овчинников
(к 70-летию).....274

Правила для авторов 278

BOOK REVIEWS

Khavinson V.Kh., Rizak G.A.
Review of the manual A.K. Iordanishvili
«Gerontostomatology» 262

CHRONICLE

Korolyuk A.M.
Scientific heroism of a military microbiologist:
to the 50th anniversary
of self-inoculation with Y. pseudotuberculosis 267

JUBILEES

Kotiv B.N., Tsigan V.N., Iordanishvili A.K.
To the 60th anniversary of Professor
Gennady Aleksandrovich Grebnev 271

Nagibovich O.A., Yusupov V.V., Sambukova T.V.
Professor Boris Vladimirovich Ovchinnikov
(to the 70th anniversary) 274

Instruction to author 278

УДК 616.313-002-07-071-08-039.57-084

В.Н. Цыган, Э.Г. Борисова, В.В. Никитенко

Диагностика и этиопатогенетическое лечение миофасциального болевого синдрома лица

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Значительное количество пациентов на амбулаторном стоматологическом приеме, недостаточная изученность вопросов болевых синдромов полости рта, необычайный полиморфизм, трудности диагностики и лечения вызывают интерес к проблеме. Мышечный спазм – основа развития миофасциального болевого синдрома лица. Анализ данных анамнеза и осмотра полости рта позволили составить общее представление о стоматологическом статусе пациента, поставить предположительный диагноз, провести диагностику факторов риска развития заболевания. Под наблюдением находилось 57 пациентов, которым после комплексного обследования, в том числе рентгенологического, был поставлен диагноз «миофасциальный болевой синдром лица». Выраженность интенсивности боли оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы. Проведенное комплексное этиопатогенетическое лечение пациентов основывалось на устранении возможных причинных факторов и воздействии на патогенетические механизмы формирования болевого синдрома. Эффективность проведенного комплексного этиопатогенетического лечения подтверждена субъективными данными и результатами визуально-аналоговой шкалы. Установлено, что пациенты, страдающие миофасциальным болевым синдромом лица, причиной возникновения болей в 47,37% случаев считали проведенные хирургические операции и манипуляции в полости рта, в 21,05% – проведенное ранее эндодонтическое лечение, в 22,81% – перенесенный стресс. Основное число пациентов имело продолжительность заболевания от года до нескольких лет, что указывает на упорный характер и большую длительность заболевания и позднее обращение к сертифицированному специалисту. Проведенное комплексное этиопатогенетическое лечение пациентов основывалось на устранении возможных причинных факторов и воздействии на патогенетические механизмы формирования болевого синдрома. Статистически достоверное снижение показателя оценки боли по визуальной аналоговой шкале подтвердило эффективность проведенного комплексного этиопатогенетического лечения.*

Ключевые слова: *лицевые боли, боли в полости рта, патогенез, триггерные точки, психоэмоциональные нарушения, гипертонус жевательных мышц, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты.*

Введение. В последние годы стоматология ознаменовалась успехами, связанными с новыми технологиями. Но, несмотря на это, в стоматологические клиники все чаще обращаются пациенты с лицевыми болями, болями и парестезиями в полости рта, щелканьем в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС), заложенностью ушей, затрудненными движениями нижней челюсти [1–7,8,10]. В последние годы возросло количество публикаций в профессиональных стоматологических изданиях, вызывающих интерес к проблеме болевых синдромов лица и полости рта, что объясняется значительным количеством пациентов, недостаточной изученностью этого вопроса, необычайным полиморфизмом, трудностями диагностики и лечения [1, 2, 5, 9, 10]. Причинами этих болей могут быть нарушения функции ВНЧС. Но чаще всего диагностируется миофасциальный болевой синдром лица (МФБСЛ), проявляющийся тупой постоянной болью в околоушной области, в особенности вблизи наружного слухового прохода, иррадиирущей в затылочную область и шею, болью во фронтальной группе зубов, парестезиями в языке, ксеростомией, головокружением, головной болью, шумом в ушах, щелканьем в ВНЧС.

В настоящее время существует две основные точки зрения на этиологию МФБСЛ. Одни авторы защищают теорию окклюзионного дисбаланса, другие – психофизиологическую [1, 2, 7, 9]. По утверждению первых – первопричиной функциональных расстройств в ВНЧС являются окклюзионные нарушения, устранение которых приводит к улучшению. Но существуют пациенты с нормальной окклюзией, имеющие функциональные расстройства. Поэтому не только нарушение окклюзии может явиться причиной заболевания.

Для объяснения дисфункционального синдрома ВНЧС в 1969 г. была предложена психофизиологическая теория, согласно которой спазм жевательной мускулатуры является первичным фактором, ответственным за признаки и симптомы болевого синдрома дисфункции ВНЧС. Мышечный спазм может быть результатом травмы, патологии периодонта и пародонта, нерационального протезирования, мышечного утомления, сверхнапряжения, сверхсокращения в результате чрезмерного открывания рта при зевоте, крике, смехе, гримасах, пении; при откусывании пищи; при интенсивном кашле, чихании; при бронхоскопии или эндотрахеальном наркозе; при лечении и удалении зубов; при производстве внутриротовых снимков. Ведущим фактором в механизмах возникно-

вения такого вида нарушения функций жевательной мускулатуры, в которой обнаруживаются болезненные уплотнения с участками гиперчувствительности – мышечные триггерные точки (ТТ), являются психоэмоциональные нарушения, которые приводят к рефлекторному спазму жевательных мышц [9, 10].

С патогенетической точки зрения, после зубного протезирования МФБСЛ возникает вследствие того, что функция жевательных мышц не успевает адаптироваться к непривычной окклюзии. Изменения окклюзии могут вызвать минимальные нарушения в ВНЧС, но в результате длительных необычных движений нижней челюсти в дальнейшем могут привести к дегенеративным изменениям в одном или в обоих сочленениях. А при проведении различных стоматологических манипуляций массивное воздействие избыточного афферентного потока от слизистой оболочки ротовой полости, тканей пародонта, перерастяжение жевательной мускулатуры могут явиться пусковым, провоцирующим фактором в развитии МФБСЛ [1, 3–5].

Мышечный спазм – основа развития МФБСЛ. На первом этапе в мышце возникает остаточное напряжение, а затем стабильный локальный гипертонус. В других случаях гипертонус приводит к стабильному мышечному напряжению. При длительном фиксированном локальном гипертонусе в мышце возникают вторичные расстройства: сосудистые, обменные, воспалительные и т. д. Локальные гипертонусы становятся источником локальных и отраженных болей и превращаются в триггерные точки (ТТ). На лице ТТ обнаруживаются чаще в жевательных мышцах, височной, латеральной и медиальной крыловидных мышцах [1, 2, 6, 7]. Окклюзионные нарушения не только способствуют возникновению МФБСЛ, но и значительно осложняют его течение.

Цель исследования. Патогенетическое обоснование диагностики и лечения пациентов, страдающих миофасциальным болевым синдромом лица.

Материалы и методы. Клиническое обследование 57 пациентов, страдающих МФБСЛ, включало опрос, визуальную и пальпаторную диагностику, определение гигиенического состояния полости рта, индексную оценку тканей пародонта, оценку болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Средний возраст пациентов составил 42,1±9,4 года.

Особое внимание уделялось данным анамнеза пациентов, страдающих МФБСЛ, таким как жалобы и особенности течения заболевания, давность и возможные причины возникновения данной патологии, результаты предшествующих лечебных мероприятий (установление фактора первичности или вторичности возникновения болей и парестезий). В обязательном порядке выяснялись условия и уровень жизни, наличие соматической патологии и прием лекарственных препаратов при этой патологии.

При осмотре отмечали вид прикуса, положение зубов в зубной дуге, оценивали окклюзионные контакты, состояние жевательной мускулатуры, цвет, блеск и характер поверхности слизистой оболочки полости рта. С помощью пальпации определяли состояние жевательной мускулатуры для выявления ТТ, наличие или отсутствие болезненности. С профилактической целью осмотру подвергали все отделы полости рта.

Оценка интенсивности боли по ВАШ проводилась следующим образом: на отрезке прямой длиной 10 см пациент отмечает интенсивность боли. Начало линии слева соответствует отсутствию болевого ощущения (0 баллов), конец отрезка справа – непереносимой боли (10 баллов). Далее пациент самостоятельно отмечает интенсивность боли на участке прямой.

Для выявления травматической окклюзии накладывали на нижний зубной ряд артикуляционную бумагу (рис.) и просили пациента плотно сомкнуть зубы в положении центральной окклюзии. В норме должны быть равномерно окрашенные участки контактов на всем протяжении зубных рядов. Исследования анализировали и протоколировали.

Рис. Артикуляционная бумага фирмы «Bousch» (Германия)

Всем пациентам был проведен комплекс лучевых методов диагностики, включающий рентгенографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию.

Результаты и их обсуждение. Основными жалобами обследованных пациентов были жжение и боли в языке, усиливающиеся во время еды, при долгом разговоре, боли в щечной области лица справа или слева, иррадиирущие в ухо, иногда в шею. Боли были мучительны для пациентов. Они не были острыми, приступообразными, а чаще были незначительны. Но эта боль и сопутствующие ей неприятные ощущения мешали работать и отдыхать. Пациенты постоянно думали о ней, теряли сон и покой, страдали канцерофобией. Нередко боли сочетались с парестезией и сухостью во рту. У 84,2% пациентов боль и парестезии исчезали при разобщении зубных рядов, и, чтобы хоть на некоторое время избавиться от них, эти пациенты прокладывали между зубными рядами свернутую в несколько слоев марлю или валик из ваты.

Характерным признаком МФБСЛ являлось S-образное движение нижней челюсти при открывании и закрывании рта, нередко уклонение нижней челюсти в сторону пораженной мышцы. Помимо этого, при пальпации жевательной, латеральной и медиальной крыловидной мышц у всех пациентов были выявлены изменения в виде болезненных уплотнений (мышечные триггерные

точки), при давлении на которые возникала боль, распространяющаяся на ушную раковину, височную область, зубы верхней и нижней челюсти. Триггерные точки чаще всего выявлялись в латеральной крыловидной мышце –15 (28,8%), в нижненаружных отделах собственно жевательной мышцы – 16 (30,8%), в медиальной крыловидной мышце у места её прикрепления к внутренней поверхности угла нижней челюсти – 22 (43,3%).

Продолжительность страдания у обследованных пациентов была различной: от 3 до 6 месяцев – 17,7%; от 6 месяцев до года – 21, 4%; от 1 года до 3 лет – 38, 9%; от 3 до 5 лет – 12, 2%; более 5 лет – 9, 8%.

Таким образом, основное число пациентов имело продолжительность заболевания от года до нескольких лет, что указывает на упорный характер и большую длительность заболевания и позднее обращение к сертифицированному специалисту в этой области, который непосредственно должен осуществлять данную терапию.

Анализ данных анамнеза и осмотра полости рта позволил составить общее представление о стоматологическом статусе пациента, поставить предположительный диагноз, провести диагностику факторов риска развития МФБСЛ. Оценка таких местных факторов, как кариозный процесс, неправильно поставленные пломбы и реставрация зубов, некачественно изготовленные ортопедические конструкции, патологическая стертость эмали, заболевания пародонта, служила поводом для планирования мероприятий по их устранению и минимизации. Такие пациенты направлялись к смежным специалистам на ортодонтическое и ортопедическое лечение, санацию полости рта.

При детальном опросе пациентов удалось выявить ряд пусковых факторов, с которыми они связывали начало и развитие МФБСЛ (табл.).

Пациенты, страдающие МФБСЛ, причиной возникновения болей в 47,37% случаев считали проведенные хирургические операции и манипуляции в полости рта, в 21,05% – проведенное ранее эндодонтическое лечение, в 22,81% – перенесенный стресс.

На амбулаторном стоматологическом приеме доступным методом диагностики на сегодняшний день при МФБСЛ является рентгенологическое исследование (проведение панорамной томографии), позволяющей оценить характер межчелюстных контактов, равномерность смыкания зубов справа и слева, наличие адентии, общее состояние тканей пародонта; наличие структурных изменений в альвеолярной кости верхней и нижней челюсти.

Таблица

Причины, с которыми пациенты связывали возникновение болей

Причина боли	Абс. (%)
Эндодонтическое лечение зубов	12 (21,05)
Хроническая травма (острые края зубов, пломб, коронок)	0
Хирургические манипуляции и операции в полости рта	27 (47,37)
Анестезия при стоматологических манипуляциях	2 (3,51)
Травмы нижней челюсти (переломы)	1 (1,75)
Прием медикаментов при хронических соматических заболеваниях	0
Послеинфекционные осложнения	2 (3,51)
Перенесенный стресс	13 (22,81)

Выполнение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводилось в целях диагностики патологии ВНЧС. Анализ данных КТ позволил диагностировать у 6 (10,57%) пациентов остеоартроз ВНЧС, проявляющийся в виде субхондрального остеосклероза головок нижней челюсти, формирования остеофитов. МРТ позволила уточнить анатомо-функциональные взаимоотношения элементов ВНЧС: у 3 (5,26%) пациентов суставной диск при открывании рта деформировался в виде сжатия.

Проведенное комплексное этиопатогенетическое лечение пациентов основывалось на устранении возможных причинных факторов и воздействии на патогенетические механизмы формирования болевого синдрома:

1. Первым принципом явилось оказание квалифицированной стоматологической помощи: лечение у терапевта-стоматолога кариеса и его осложнений, заболеваний пародонта, рациональное протезирование и при необходимости консультации и лечение у стоматолога-гнатолога.

2. Обязательным принципом была медикаментозная терапия, начинающаяся с назначения психотерапевтических препаратов после консультации с психоневрологом, сочетающих назначение антидепрессантов нового поколения (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) – феварин, анксиолитиков – адаптол. Для регуляции обмена веществ, уменьшения психоэмоционального напряжения и вегетососудистых расстройств, нормализации и активизации процессов защитного торможения в центральной нервной системе назначался глицин. Учитывая активное участие в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах витамина В1, а также витамина В6, необходимого в качестве кофермента важнейших ферментов нервных тканей и участвующего в биосинтезе нейромедиаторов (адреналин, норадреналин, дофамин), применялся нейромультивит.

3. Учитывалось, что вследствие длительного напряжения жевательных мышц без их последующей релаксации в мышце возникает остаточное напряжение, приводящее к формированию локальных мышечных уплотнений, при этом межклеточная жидкость трансформируется в миогеллоидные уплотнения, развивается асептическое воспаление. Миогеллоидные узелки являются источником патологической импульсации в вышележащие отделы центральной нервной системы. С целью купирования болевого синдрома и развивающегося в мышцах асептического воспаления, возникающего вследствие каскада метаболизма арахидоновой кислоты, сопровождающегося образованием медиаторов отека и воспаления, целесообразно использовать нестероидные противо-

воспалительные средства. При выборе препарата учитывалась возможность его применения не только системно, но и локально на область уплотненного участка мышц. Применение препаратов данной группы следует проводить с учетом их фармакологических свойств, токсичности, выраженности противовоспалительной активности. При наличии факторов риска, таких как пожилой возраст, сопутствующая патология, препаратами выбора являются ингибиторы циклооксигеназы-2. Данной категории пациентов лечение проводили с использованием аркоксиа 60 мг в сутки.

4. Для уменьшения тонуса жевательных мышц проводилось назначение миорелаксантов. Баклосан – миорелаксант центрального действия, снижающий возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляющий промежуточные нейроны, угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов.

5. Для улучшения метаболизма мышцы и профилактики дегенеративно-дистрофических процессов назначали актовегин в течение месяца также в сочетании с местным применением мази или крема в области мышц для улучшения их метаболизма.

6. Локальная терапия включала физиолечение: электронейростимуляцию, либо лазеротерапию на область спазмированной мышцы.

Показатель оценки боли по ВАШ до лечения – 5,6±0,03 балла. После проведенного курсового лечения – 1,2±0,04 балла ($p<0,05$). Следовательно, статистически достоверное снижение показателя оценки боли по ВАШ подтверждает эффективность проведенного комплексного этиопатогенетического лечения.

Заключение. В алгоритм обследования при постановке диагноза МФБСЛ необходимо включать специальные методы исследования, которые служат определённым диагностическим скринингом при определении степени тяжести заболевании, дифференциальной диагностикеи и последующем назначении соответствующего патогенетического лечения.

Литература

1. Борисова, Э.Г., Никитенко В.В. Альгология в стоматологии / Э.Г. Борисова, В.В. Никитенко. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 101 с.
2. Борисова, Э.Г. Хронические болевые и парестетические синдромы языка: клиника, диагностика, лечение, профилактика и организация лечебного процесса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.Г. Борисова. – Воронеж: ВГМУ, 2014. – 48 с.
3. Гречко, В.Е. Неотложная помощь в нейростоматологии / В.Е. Гречко. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
4. Егоров, П.М. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава / П.М. Егоров, И.С. Карапетян. – М.: Медицина, 1986. –130 с.
5. Козлов, Д.Л. Этиология и патогенез синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / Д.Л. Козлов, А.Я. Вязьмин // Сиб. мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 5–7.
6. Мингазова, Л.Р. Клинико-физиологический анализ и лечение миофасциального болевого синдрома лица: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.Р. Мингазова. – М., 2005. – 25 с.
7. Орлова О.Р. Миофасциальный болевой синдром лица: патогенез и комплексное лечение с применением миофункционального трейнера и антидепрессанта Феварина (флувоксамина) / О.Р. Орлова [и др.] // Тез. докл. Росс. научн.-практ. конф. «Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли». – Нижний Новгород, 2003. – С. 112–113.
8. Пузин, М. Н. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава / М.Н. Пузин, А Я. Вязьмин. – М.: Медицина, 2002. – 160 с.
9. Thilander, B. Prevalence of temporomandibular dysfunction and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development / B.Thilander et al. // Angle Orthod. – 2002. – № 72 (2). – P. 146–154.
10. Travell, J. Identification of myofascial trigger point syndromes: a case of atypical facial neuralgia / J.Travell // Arch. Phys. Med. Rehabil. –1981. – № 62. – P. 100–106.

V.N. Tsygan, E.G. Borisova, V.V. Nikitenko

Diagnostics and etiopathogenic treatment of muscle-fascial pain syndrome of the face

Abstract. *A significant number of patients on an outpatient dental appointment, insufficient knowledge of issues of oral pain syndromes, unusual polymorphism, difficulties in diagnosis and treatment cause interest in the problem. Muscle spasm is the basis for the development of muscle fascial pain syndrome of a face. Analysis of the data on anamnesis and examination of the oral cavity made it possible to draw up a general idea of patient's dental status, put a presumptive diagnosis, and diagnose the risk factors for the development of the disease. Under observation, there were 57 patients who, after a complete examination including radiological examination, were diagnosed with muscle facial pain syndrome. Severity of pain intensity was assessed by means of a visual analogue scale. The complex etiological and pathogenetic treatment of patients was based on the elimination of possible causative factors and the impact on the pathogenic mechanisms of pain syndrome formation. The effectiveness of the complex etiological and pathogenetic treatment was confirmed by subjective data and the results of a visual analogue scale. It was established that patients suffering from myofascial pain syndrome of a face, believed that surgical operations and manipulations in the oral cavity were the cause of a pain in 47,37% of cases, 21,05% – the earlier endodontic treatment and 22,81% – the transferred stress. The majority of patients had a duration of the disease from one to several years, indicating a persistent nature and a long duration of the disease and a late appeal to a certified specialist. A statistically significant decrease in the pain index from the visual analogue scale confirmed the effectiveness of the complex etiological and pathogenetic treatment.*

Key words*: facial pain, oral pain, pathogenesis, trigger points, psycho-emotional disorders, increased tone of the masticatory muscles, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants..*

Контактный телефон: +7-999-209-08-61; e-mail: pobedaest@mail.r

УДК 615.099:355.33–056.2

А.В. Фомичев, Ю.Ш. Халимов, Г.Г. Загородников,
А.В. Язенок, В.А. Горичный, А.С. Кассихин, К.В. Дронов

Особенности заболеваний органов пищеварения у военнослужащих, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проведено амбулаторное и стационарное обследование военнослужащих-мужчин, проходящих службу по контракту и занятых на работах с высокотоксичными химическими веществами фосфорорганической природы в 2014–2015 гг. Установлено, что уровни первичной и общей заболеваемости военнослужащих химически опасных объектов болезнями органов пищеварения составили 133,43 и 312,24‰ соответственно, что занимает второе ранговое место среди показателей заболеваемости терапевтической патологией военнослужащих и в 3,5 раза превышает аналогичные средние показатели по Вооруженным силам Российской Федерации. Для лиц, непосредственно занятых на работах по хранению и уничтожению фосфорорганических соединений, характерны более выраженные воспалительные изменения с эрозированием слизистой оболочки антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (по типу бульбитов и язвенной болезни), а также значительно меньшая частота встречаемости признаков дуодено-гастрального рефлюкса желчи по сравнению с пациентами контрольной группы. При помощи быстрой уреазной пробы выявлена высокая степень инфицированности Helicobacter pylori лиц, работающих с фосфорорганическими соединениями, по сравнению с контрольной группой. Выявленные патологические изменения у лиц, непосредственно занятых на работах по хранению и уничтожению фосфорорганических соединений, были ассоциированы с признаками гипермоторной дисфункции желудка. Обосновано, что основными факторами, неблагоприятно воздействующими на состояние желудочно-кишечного тракта, являются нарушение режима питания и водопотребления, нарушение режима дня вследствие сменного характера работ, высокая инфицированность Helicobacter pylori, а также возможное воздействие субпороговых доз высокотоксичных химических веществ. Показана необходимость включения фиброэзофагогастродуоденоскопии в стандарт стационарного обследования лиц, работающих с фосфорорганическими соединениями, в качестве дополнительной обязательной процедуры.*

Ключевые слова: *военнослужащие, двенадцатиперстная кишка, желудок, желудочно-кишечный тракт, заболеваемость, объекты по хранению и уничтожению химического оружия, органы пищеварения, фиброэзофагогастродуоденоскопия, фосфорорганические соединения.*

Введение. Российская Федерация планомерно претворяет в жизнь выполнение международных обязательств в области химического разоружения [8, 16]. Все промышленные предприятия, деятельность которых связана с фосфорорганическими соединениями (ФОС), относятся к опасным производственным объектам. Согласно Федеральному закону от 7 ноября 2000 г. № 136 «О социальной защите граждан, занятых на работах с химическим оружием», работы с химическим оружием (ХО) относятся к работам с вредными условиями трудами [13].

В процессе хранения и уничтожения ХО задействовано большое количество специалистов, в том числе военнослужащих, на которых возложены самые сложные, опасные и ответственные задачи. Контролю состояния здоровья лиц, занятых на работах с токсичными химикатами, относящимися к ХО, отводится приоритетное место [11, 15, 16], вследствие чего профилактика профессиональных и профессионально-обусловленных заболеваний проводится на всех этапах выполнения потенциально опасных работ.

Ежегодно на объектах по хранению и уничтожению ХО (объектов) проводятся углубленные медицинские обследования персонала, в том числе военнослужащих, проходящих службу по контракту, занятых на работах по уничтожению высокотоксичных химических веществ фосфорорганической природы. Кроме того, вышеуказанные военнослужащие 1 раз в 3 года проходят стационарное обследование в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) [9, 10].

В результате ранее проведенных исследований было установлено, что уровень первичной заболеваемости военнослужащих, занятых на работах по уничтожению ХО, превышает аналогичные показатели заболеваемости по Вооруженным силам Российской Федерации (ВС РФ) более чем 2 раза, в 1,5–1,9 раза – показатели войск радиационной, химической и биологической защиты (РХБЗ) и до 1,4 раза – по сравнению с населением соответствующих регионов [3, 7, 15].

В процессе многолетнего мониторинга установлено, что уровень и структура гастроэнтерологической заболеваемости персонала объектов по хранению и уничтожению ХО достоверно отличаются от таковых

как у сопоставимых по возрасту военнослужащих, не связанных с уничтожением ХО, так и у населения прилегающих территорий. Так, в структуре первичной заболеваемости персонала, занятого на работах с ФОС, одним из преобладающих классов являются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди военнослужащих объектов по хранению и уничтожению химического оружия (ОХУХО), проходящих службу по контракту, уровень первичной заболеваемости органов пищеварения составил 133,43‰, в то время как ВС РФ эти цифры в разные годы составляют от 23,91 до 35,82‰, а в целом по России – 42‰ [2, 7, 11].

В настоящий момент в доступной литературе отсутствует системный анализ состояния органов ЖКТ у лиц, занятых на работах с ФОС. Так, не изучалась связь заболеваний ЖКТ с профессиональной деятельностью, не определены эндоскопические и клинико-морфологические особенности гастроэнтерологических заболеваний у данной группы лиц. При этом установлен факт высокой заболеваемости по классу болезней органов пищеварения. В связи с этим оценка влияния комплекса неблагоприятных факторов химически опасных объектов на заболеваемость органов ЖКТ персонала, занятого на работах с высокотоксичными химикатами фосфорорганической природы, является актуальной научной и практической проблемой.

Цель исследования. Провести анализ заболеваемости и выявить особенности патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у персонала, работающего на объектах по хранению и уничтожению ФОС.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнялось в 2 этапа.

На первом этапе на основании данных, полученных при проведении углубленного медицинского обследования военнослужащих, занятых на работах по хранению и уничтожению химического оружия, осуществлялся анализ показателей заболеваемости. Обследование проводилось в 2014 г. сотрудниками ВМА на базе поликлиник объектов.

В ходе второго этапа, проводимого в стационарных условиях в клинике военно-полевой терапии ВМА в 2015 г., было обследовано 203 военнослужащих по контракту. Обследованный контингент был разделен на 2 группы. Первую группу составили 163 человека, занятые на работах с ФОС, которые выполняли работы в соответствующих средствах индивидуальной защиты. Среднее время работы в средствах защиты составило 3,2±0,8 ч в сутки, режим труда и приема пищи имеет сменный характер, который характеризуется деятельностью как в дневное, так и в ночное время суток. Стаж работы на объекте в среднем составил 7,7±2,1 г., средний возраст обследованных – 35,7±4,2 г. Вторую (контрольную группу) (КГ) составили 40 человек, не имевших непосредственного контакта с ФОС (химически интактные), проходивших обследование в клинике военно-полевой терапии ВМА в рамках военно-врачебной экспертизы (ВВЭ). Средний возраст обследованных составил 36,5±3,7 г.

Для изучения особенностей заболеваний ЖКТ у военнослужащих проводили комплексное обследование, включающее в себя широкий спектр лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) и экспресс-пробу на *Helicobacter pylori*. Эндоскопическая диагностика – ФЭГДС выполнялась с помощью аппарата «Olympus XQ40». Обследование проводилось в утренние часы натощак по стандартной методике. Диагностика инфицированности *Helicobacter pylori* проводилась у пациентов исследуемых групп путем оценки биоптатов антрального отдела желудка методом быстрого уреазного теста [6].

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 8.0. Для количественной критериальной оценки исследуемых показателей определялись среднее значение, ошибка среднего, параметрические методы оценки значимости различий. Для проверки близости к нормальному распределению наблюдавшихся значений, факторов и параметров были использован критерий Колмогорова – Смирнова. Сравнение в группах по показателям, не имеющим нормального распределения, проводили с применением непараметрического критерия Манна – Уитни. Анализ качественных признаков производился с использованием критерия значимости χ^2.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что показатель уровня первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения в 2014 г. составил 133,43‰ (рис. 1) и занимал второе ранговое место среди показателей уровня первичной заболеваемости терапевтической патологией военнослужащих, занятых на работах с ФОС, что более чем в 3,5 раза превышает аналогичные средние показатели по ВС РФ (35,82‰).

Показатель уровня общей заболеваемости болезнями органов пищеварения в 2014 г. составил 312,24‰ (рис. 2) и занимал второе ранговое место среди показателей общей заболеваемости терапевтической патологией обследованных военнослужащих.

Рис. 1. Показатели уровня первичной заболеваемости военнослужащих, занятых на работах с ФОС, ‰

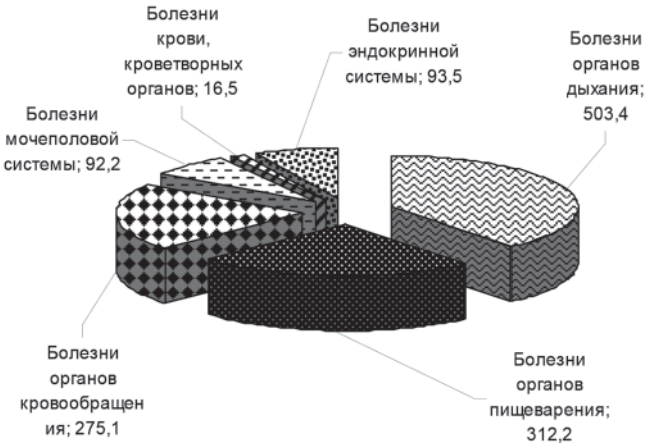


Рис. 2. Показатели уровня общей заболеваемости военнослужащих, занятых на работах с ФОС, ‰

Показатели структуры первичной заболеваемости по классу болезней органов пищеварения в 2014 г. демонстрируют стабильно высокие показатели в различных возрастных группах: 20–30 лет – 16,5%, 31–40 лет – 13,2%, 41–50 лет – 15,3% (табл. 1).

В структуре общей заболеваемости (табл. 2) в целом сохраняются выявленные ранее закономерности, что свидетельствует об актуальности патологии ЖКТ вне зависимости от возраста у данного контингента лиц.

Полученные показатели заболеваемости по классу болезней органов пищеварения явились основанием для детального обследования в условиях стационара военнослужащих, занятых на работах с ФОС.

При анализе данных, полученных при сборе жалоб на стационарном этапе обследования, было выявлено, что для лиц, относящихся к 1-й группе, характерен более скудный набор жалоб, основная масса которых составляет сочетание изжоги и отрыжки.

По данным ФЭГДС (табл. 3) выявлено, что для лиц, непосредственно занятых на работах по хранению и уничтожению ФОС, характерны более выраженные воспалительные изменения с эрозированием (по типу так называемых неполных эрозий) слизистой оболочки антрального отдела желудка (25% против 5% группы контроля; $p<0,01$), а также выраженные изменения воспалительной природы по типу бульбитов (23,3 и 15% соответственно).

Таблица 1

Структура первичной заболеваемости военнослужащих, занятых на работах с ФОС, в зависимости от возраста, %

Класс по МКБ-10	Возраст, лет		
	20–30	31–40	41–50
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	2,3	0,5	1,4
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	0,3	1,4	1,4
VI. Болезни нервной системы	2	1,8	0
IX. Болезни системы кровообращения	3,8	8,6	18,1
X. Болезни органов дыхания	38,4	31,4	13,9
XI. Болезни органов пищеварения	16,5	13,2	15,3
XIV. Болезни мочеполовой системы	2,9	5,9	5,6
Прочие	15,3	14	17,9

Таблица 2

Структура общей заболеваемости военнослужащих, занятых на работах с ФОС, в зависимости от возраста, %

Класс по МКБ-10	Возраст, лет		
	20–30	31–40	41–50
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	1,2	0,3	0,7
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	2,8	5,4	4,4
VI. Болезни нервной системы	1,7	2,8	3,3
IX. Болезни системы кровообращения	6,7	13,2	23,7
X. Болезни органов дыхания	32,1	19,3	8,9
XI. Болезни органов пищеварения	13,3	14,2	15,2
XIV. Болезни мочеполовой системы	2,8	4,8	5,6
Прочие	24,2	16,1	16,4

Таблица 3

Результаты эндоскопического исследования желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки

Выявленные изменения	Частота выявления признака, %	
	1-я группа	2-я группа
Катаральный эзофагит	9,2	5
Поверхностный гастрит	52,1	65
Эрозивный гастрит	25**	5
Активный бульбит	23,3*	15
Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки	19,6	15
Дуодено-гастральный рефлюкс желчи	15,3	20

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Кроме этого, у обследованных 1-й группы по сравнению с КГ отмечается тенденция к более частому возникновению язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки (19,6 и 15% соответственно). В то же время частота встречаемости признаков дуодено-гастрального рефлюкса желчи значительно меньше в основной группе по сравнению с КГ (15,3 и 20% соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о формировании выраженных воспалительно-эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у лиц, работающих с фосфорорганическими веществами, на фоне малосимптомного течения заболеваний.

Как известно, все воспалительные заболевания верхнего отдела ЖКТ являются полиэтиологичными и отличаются вполне определенными морфологическими изменениями. Наиболее частыми этиологическими факторами, которые способствуют развитию заболеваний верхнего отдела ЖКТ, являются хронический стресс, воздействие на слизистую оболочку химических веществ, инфицирование *Helicobacter pylori*, аутоиммунные процессы, нарушения питания, эндокринные дисфункции и многие другие [4, 5]. Однако ЖКТ обладает защитными механизмами, к которым относят слизисто-эпителиальный барьер, резистентность гликопротеидов к протеолизу, активную регенерацию, достаточное кровообращение и цепь гуморальных факторов, обеспечивающих торможение выделения соляной кислоты в момент окончания пищеварения в желудке. При этом ведущим патогенетическим механизмом в развитии наиболее часто встречающихся патологических состояний под воздействием вышеперечисленных этиологических факторов служат нарушения взаимоотношений защитных и агрессивных факторов.

Представляет интерес оценка инфицированности *Helicobacter pylori* при помощи быстрой уреазной пробы и последующего анализа гистологических препаратов. При этом обращает на себя внимание факт более высокой степени инфицированности (81,4%) у лиц 1-й группы по сравнению с КГ (63%; p<0,05), рис. 3.

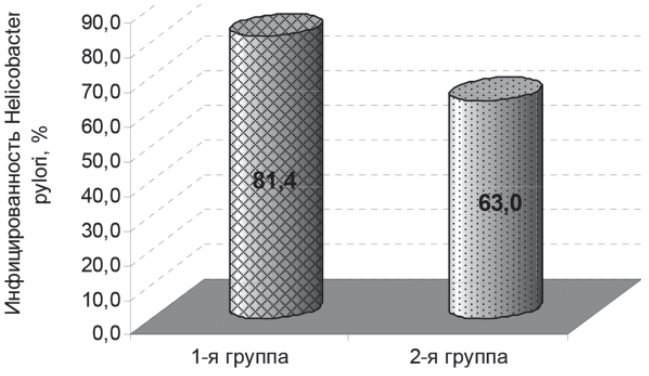


Рис. 3. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* в исследуемых группах по данным быстрой уреазной пробы, p<0,05

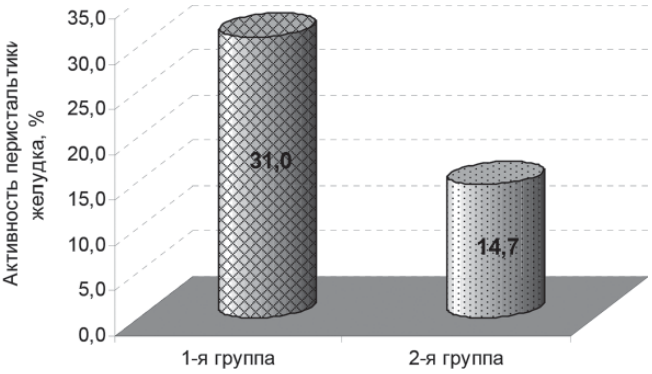


Рис. 4. Активность перистальтики желудка, p<0,05

Следовательно, в основной группе обследованных наблюдается максимальная частота хеликобактерной инфицированности, что сочетается у них с более выраженными воспалительно-эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка.

Кроме структурных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при ФЭГДС также верифицированы функциональные особенности и нарушения моторики гастродуоденальной зоны. В основной группе были выявлены признаки гипермоторной дисфункции желудка в 31% случаев, а в группе контроля эти изменения наблюдали у 14,7% (p<0,05; рисунок 4).

Возможно, что повышенная моторика объясняет меньшую встречаемость признаков дуодено-гастрального рефлюкса желчи в основной группе по сравнению с КГ.

Полагаем, что основными факторами, неблагоприятно воздействующими на состояние ЖКТ обследованного контингента, являются: нарушение режима питания и водопотребления, нарушение режима дня вследствие сменного характера работ, высокая инфицированность *Helicobacter pylori*, а также, возможное воздействие субпороговых доз высокотоксичных химических веществ.

В результате сменного графика работы, включающего периоды работ в ночное время, у персонала,

работающего на объектах по хранению и уничтожению высокотоксичных химических веществ фосфорорганической природы, происходит нарушение не только режима сна и бодрствования, но и, как следствие, нарушение режима питания. По данным ряда исследований второй половины XX в. была сформулирована концепция о «пищеварительной реакции слизистой желудка» [12]. В ходе пищеварительной реакции в слизистой оболочке верхнего отдела ЖКТ происходят четко сформированные и последовательные процессы со стороны системы кровоснабжения и секреции, а также иммунокомпетентных и эндокринных клеток ЖКТ. В результате нарушения режима питания происходит нарушение процессов регуляции вышеперечисленных процессов, что в свою очередь может приводить к возникновению и развитию воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [1].

Клиническое значение описанного процесса заключается в понимании физиологической роли правильной организации режима питания, при нерегулярности которого пищеварительная реакция слизистой оболочки желудка может принимать затяжной характер со стиранием морфологических различий между фазами секреторного процесса. В таких условиях слизистая оболочка насыщается лимфоцитами, плазматическими клетками, гранулоцитами, повышается активность тучных клеток, нарушается микроциркуляция, снижается синтез и секреция муцина, становятся более короткими сроки депонирования регуляторных пептидов и биогенных аминов в эндокринных клетках, изменяется ритм митотической активности и нарушается нормальная пролиферации эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и в целом ЖКТ. Следствием нарушения микроциркуляции является снижение выведения ионов водорода из стенки желудка – после того, как они в патогенно высокой концентрации преодолевают защитный барьер слизистой в местах нарушения его целостности (в результате той же недостаточно быстрой пролиферации эпителиоцитов), меняя, таким образом, соотношение агрессивных и защитных факторов [1, 6]. С учетом имеющегося факта высокой инфицированности *Helicobacter pylori*, вышеописанный патологический процесс нельзя рассматривать без учета этого патогенетического фактора. *Helicobacter pylori*, вырабатывая уреазу, изменяет тем самым кислотно-основное состояние в слизистой оболочке желудка в щелочную сторону. По механизму отрицательной обратной связи это вызывает компенсаторное повышение секреции соляной кислоты и пепсина с одновременным снижением секреции бикарбонатов [14, 17], что в свою очередь и приводит к выраженным воспалительно-эрозивным изменениям слизистой оболочки желудка.

Выводы

1. Статистические показатели уровня первичной и общей заболеваемости болезнями органов пищеварения у военнослужащих ОХУХО, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями, занимают 2-е ранговое место в структуре заболеваемости и в 3,5 раза превышают аналогичные средние показатели по ВС РФ.

2. Для персонала, занятого хранением и уничтожением ФОС, характерна более высокая частота эрозивных изменений слизистой оболочки желудка, активного бульбита и инфицированности *Helicobacter pylori*, чем в группе контроля, на фоне малосимптомного течения заболеваний.

3. Для лиц, работающих с ФОС, характерны нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки по гипермоторному варианту.

4. В связи с более частым выявлением признаков повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки большей выраженностью воспалительных изменений (формирование эрозий) на фоне малосимптомности клинической картины стандарт стационарного обследования лиц, работающих с ФОС, целесообразно дополнить обязательным проведением ФЭГДС.

Литература

1. Голофеевский, В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Ю. Голофеевский.– // СПб.: Фолиант, 2005. – 112 с.
2. Голофеевский, В.Ю. Эндоскопические и морфологические особенности патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, занятых на работах с фосфорорганическими соединениями / В.Ю. Голофеевский [и др.] // Биомед. журн. «Medline.ru». – 2010. – Т. 11. – С. 736–742.
3. Горичный, В.А. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза у военнослужащих, занятых на работах по хранению и уничтожению химического оружия / В.А. Горичный [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 1 (57). – С. 75–81.
4. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение функциональной диспепсии: Методические рекомендации для врачей / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М.: Росс. гастроэнтеролог. ассоц., 2011. – 28 с.
5. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: Национальное руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 754 с.
6. Калинин, А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.В. Калинин. – М., 2004. – 40 с.
7. Показатели состояния здоровья военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации, а также деятельности военно-медицинских подразделений, частей и учреждений в 1999–2013 гг. Ежегодный информационно-статистический бюллетень ГВМУ МО РФ. – М., 2014. – Т. 14. – 62 с.
8. Постановление Правительства РФ от 09.12.2010 г. № 1005 «О внесении изменений в Федеральную целевую программу «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации». // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2010. – № 51, ст. 6940. – С. 15904– 15906.
9. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». – Собрание законодательства Российской Федерации. – 2013. – № 28, ст. 3831. – С. 7486– 7508.
10. Приказ Министерства Обороны РФ от 15.02.2016 № 55 «Об организации направления военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации, граждан, проходящих военные сборы по линии Вооруженных сил Российской Федерации, на медицинское освидетельствование». – М.: МО, 2016. – 10 с.
11. Сосюкин, А.Е. Данные стационарного обследования персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия

/ А.Е. Сосюкин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 25–27.

12. Успенский, В.М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка / В.М. Успенский. – Л., 1986. – 291 с.
13. Федеральный закон от 07.11.2000 г. № 136-ФЗ «О социальной защите граждан, занятых на работах с химическим оружием»// Росс. газета. – 2000. – № 215, – С. 3.
14. Фирсова, Л.Д. Хронический гастрит / Л.Д. Фирсова [и др.] // Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. – М: Планида, 2011. – С. 52.
15. Халимов, Ю.Ш. Сердечно-сосудистая заболеваемость персонала химически опасных объектов / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 195–199.
16. Холстов, В.И. Уничтожение химического оружия – 3-й этап / В.И. Холстов // Теоретическая и прикладная экология. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
17. Konturek, P.C. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis / P.C. Konturek [et al.] // Journal of physiology and pharmacology. – 2009. – Vol. 60, № 3. – P. 3–21.

A.V. Fomichev, Yu. Sh. Halimov, G.G. Zagorodnikov, A.V. Yazenok, V.A. Gorichny, A.S. Kassihin, K.V. Dronov

Features of digestive system diseases in servicemen engaged in work with organophosphorus compounds

Abstract. *Outpatient and inpatient examination of the male servicemen, serving under contract and working with highly toxic organophosphorus chemical substances in 2014–2015 is conducted. It is established the levels of primary and total morbidity of working at chemically dangerous objects servicemen with diseases of the digestive system made up 133,43 and 312,24‰, respectively, which is the second ranking place among the incidence of therapeutic pathology in servicemen and 3.5 times higher than the average for the Armed Forces of the Russian Federation. In persons directly involved in organophosphorus compounds management there are more pronounced inflammatory changes with erosion of the mucous membrane of the antrum and duodenal bulb (by the type of bulbits and peptic ulcer disease), also there is a significantly lower incidence of duodenal gastral bile reflux symptoms in comparison with the patients of the control group. A high urease test revealed a high degree of infection of Helicobacter pylori in individuals working with organophosphorus compounds compared to the control group. The revealed pathological changes in persons directly involved in the work on storage and destruction of organophosphorus compounds were associated with signs of hypermotor dysfunction of the stomach. It is proved that the main factors adversely affecting the state of the gastrointestinal tract are: violation of the diet and water consumption, violation of the daily schedule due to the shifting nature of the work, high infection of Helicobacter pylori, and the possible impact of subthreshold doses of highly toxic chemicals. The necessity of including fibroesophagogastroduodenoscopy in the standard of in-patient examination of persons working with organophosphorus compounds is shown as an additional obligatory procedure.*

Key words: *military personnel, duodenum, stomach, gastrointestinal tract, morbidity, chemical weapons storage and destruction objects, the digestive system, fibroesophagogastroduodenoscopy, organophosphorus compounds.*

Контактный телефон: 8 (812) 542-13-08; e-mail: garik1501@mail.ru

УДК 617.089

Н.Н. Шихвердиев, А.С. Пелешок, Д.И. Ушаков, В.А. Кривопалов, Я.С. Самедов, В.В. Сизенко

Влияние старческой дряхлости на исходы лечения кардиохирургических пациентов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Заболевания системы кровообращения до сих пор остаются основной причиной смертности у лиц старшей возрастной группы. Для более адекватной оценки функционального состояния старческого организма зарубежными коллегами был предложен термин «frailty», что означает «дряхлый», «хрупкий». Эдмонтонский индекс дряхлости (Edmonton Frailty Score) был разработан как скрининговый метод определения степени старческой дряхлости. Нами оценено влияние феномена старческой дряхлости на исходы хирургического лечения пациентов с коронарной и клапанной патологией. В исследование были включены 127 пациентов старше 65-летнего возраста, которым было выполнено плановое оперативное лечение по поводу ишемической болезни сердца (88 пациентов), изолированной клапанной патологии (14 пациентов), комбинации ишемической болезни сердца и клапанной патологии (25 пациентов). В рамках предоперационного обследования всем пациентам выполнялся расчет Эдмонтонского индекса дряхлости как меры качественной оценки функциональных резервов организма. Доказано, что прогностическая ценность индекса дряхлости в дополнение к общепринятым шкалам стратификации риска позволяет более точно прогнозировать исходы лечения для кардиохирургических пациентов пожилого и старческого возраста (p<0,002). Также были проанализированы периоперационные факторы риска 30-дневной летальности. Существенный вклад в развитие 30-дневной летальности вносил как сам факт применения искусственного кровообращения (p<0,001), так и время его использования (p<0,003). Общая 30-дневная летальность составила 13,4% (17 пациентов): 30% (9/29 пациентов) в группе «выраженно дряхлых» больных, 8% (6/69 пациентов) в группе «умеренно дряхлых» пациентов и 6% (2/29 пациента) в группе «не дряхлых» пациентов.*

Ключевые слова: *кардиохирургия, индекс дряхлости, Эдмонтонский индекс дряхлости, стратификация риска, старение, пожилые пациенты, ишемическая болезнь сердца, приобретенные пороки сердца, исходы хирургического лечения.*

Введение. Заболевания системы кровообращения до сих пор остаются основной причиной смертности у лиц старшей возрастной группы. Хронологический возраст сам по себе является независимым предиктором развития смертности и входит в перечень различных методов стратификации риска в предоперационном периоде [2–4]. Тем не менее хронологический возраст не отражает функциональный резерв организма. Для более адекватной оценки функционального состояния старческого организма зарубежными коллегами был предложен термин «frailty», что означает «дряхлый», «хрупкий». Именно определение степени старческой дряхлости у лиц старше 65-летнего возраста позволяет достаточно точно прогнозировать исходы того или иного вида хирургического лечения [1, 6].

Существует довольно большое количество различных способов определения степени дряхлости, так называемых индексов дряхлости. Они различаются по набору биомаркеров, наличию или отсутствию функциональных и лабораторных проб, необходимости в использовании специального оборудования, привлечения узконаправленных специалистов и т. д. [5, 7 – 9, 11, 12].

Эдмонтонский индекс дряхлости (ЭИД) был разработан как скрининговая методика определения степени старческой дряхлости, не требующая специального оборудования и знаний гериартрии.

Цель исследования. Оценить влияние феномена «старческой дряхлости» как качественной меры оценки биологического возраста на исходы хирургического лечения пациентов с коронарной и клапанной патологией.

Материалы и методы. В исследование были включены 127 пациентов (87 мужчин и 40 женщин) старше 65-летнего возраста, которым было выполнено плановое кардиохирургическое лечение по поводу ишемической болезни сердца (88 пациентов), приобретенных пороков сердца с изолированным поражением одного и более клапанов (14 пациентов) и комбинации ишемической болезни сердца в сочетании с клапанной патологией (25 пациентов). Хирургическое лечение обследуемых больных осуществлялось на базе Первой кафедры и клиники (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и ее учебно-клинических базах за период с 2014 по 2017 г. Стратификация риска оперативного лечения относительно 30-дневной летальности проводилась по шкале Euroscore II [10]. Всем пациентам, включенным в исследование, рассчитывался индекс

дряхлости как мера качественной оценки функциональных резервов организма по шкале Edmonton Frailty Score (EFS) [6, 12]. Среди сопутствующей и фоновой патологии наиболее часто встречались хроническая артериальная гипертензия (АГ) – 101 больной, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 89 пациентов, хроническая почечная недостаточность (ХПН) – 67 пациентов, генерализованный атеросклероз (ГАС) – 56 больных, церебро-васкулярная болезнь (ЦВБ) – 54 пациента (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных, n=127

Показатель		Количество пациентов	%
Возраст, лет	Мужчины	87	68,5
	Женщины	40	31,5
Основное заболевание			
ИБС		88	69,3
Приобретенные пороки сердца (ППС)		14	11,0
ИБС + приобретенные пороки сердца		25	19,7
Сопутствующая патология			
ХСН		89	70,1
ФВ<50%		34	26,8
ХПН		67	52,7
ХОБЛ		22	17,3
АГ		101	79,5
ГАС		56	44,1
ЦВБ		54	42,5
СД		27	21,2
Значения ЭИД			
Не «дряхлый» 0–5		29	22,8
Умеренно «дряхлый» 6–8		69	54,4
Выраженно дряхлый 9–17		29	22,8

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет.

С целью выявления предикторов реализации 30-дневной летальности, что являлось конечной точкой исследования, был проанализирован комплекс периоперационных факторов. Изучаемые факторы анализировались по отдельности с целью оценки их воздействия на 30-дневную летальность (табл. 2), а затем наиболее значимые из них включались во множественный логистический регрессионный анализ, позволяющий определить степень их воздействия на 30-дневную летальность в совокупности. Прогностическая значимость каждого из подтвержденных предикторов оценивалась посредством анализа характеристических операционных кривых (ROC-curve).

Результаты и их обсуждение. У пациентов пожилого и старческого возраста выявлены следующие значимые факторы, влияющие на 30-дневную летальность: 1. Характер патологии, требующей хирургического лечения: а) операция по поводу клапанной патологии сердца; б) операция при сочетанной клапанной и коронарной патологии. 2. Использование искусственного кровообращения. 3. Время искусственного кровообращения. 4. Шкала EuroScore II 5. Шкала Edmonton frailty Scale.

Наибольшую прогностическую значимость относительно реализации 30-дневной летальности имели: фактор использования ИК, его время и шкала EFS (табл. 3, рис.).

Таблица 2

Периоперационные факторы 30-дневной летальности

Показатель	Общее количество пациентов	Количество выживших пациентов	Количество умерших пациентов	p
Количество пациентов	127	110	17	–
Возраст, лет	72,5	72,3	73,5	0,118
Мужчины	87	75	12	0,153
Женщины	40	35	5	
Основное заболевание				
ИБС	88	49	4	0,678
ППС	14	16	8	<0,001
ППС+ИБС	25	11	5	<0,001
Интраоперационные факторы				
Объем операции	127	110	17	<0,001
ИК	69	54	15	<0,001
Время ИК	69	54	15	<0,001
Стратификация риска				
Euroscore II	3,44	3,38	3,84	0,003
ЭИД	7,04	6,8	8,6	<0,001

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 3

Результаты ROC-анализа

Фактор	AUC	p
Использование ИК	0,816	0,000
Edmonton frailty Score	0,767	0,003
EuroScore II	0,554	0,568

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой.

Таблица 4

Структура летальности

Значение EFS, балл	ОСН	ОДН	ПОН
Не дряхлые, <6	2	–	–
Умеренно дряхлые, 6–8	3	–	3
Выраженно дряхлые, >8	2	2	5

Примечание: ОСН – острая сердечная недостаточность, ОДН – острая дыхательная недостаточность, ПОН – полиорганная недостаточность.

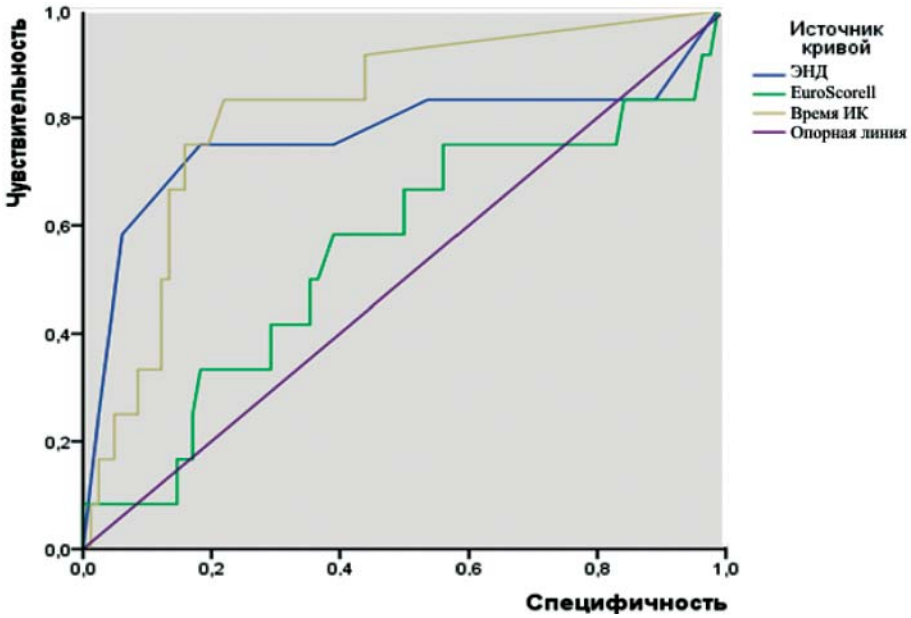


Рис. Анализ ROC-кривых

Общая 30-дневная летальность составила 13,4% (17 пациентов): 30% (9/29 пациентов) в группе «выраженно дряхлых» больных; 8% (6/69 пациентов) в группе «умеренно дряхлых» пациентов и 6% (2/29 пациента) в группе «не дряхлых» пациентов (табл. 4).

Установлено, что достоверными периоперационными предикторами 30-дневной летальности являются:

– использование ИК (увеличивает вероятность 30-дневной летальности в 6,5 раз; p=0,001);

– увеличение времени ИК на 10 мин (увеличивает вероятность 30-дневной летальности в 1,2 раза; p= 0,003);

– увеличение значения EFS на 1 балл (увеличивает вероятность летального исхода в 30-дневный срок в 1,2 раза; p=0,002).

Наиболее сильно на результаты лечения (летальности) влияли как сам факт выполнения операции в условиях искусственного кровообращения, так и время работы аппарата ИК.

При этом в группе «дряхлых» пациентов увеличение длительности искусственного кровообращения на 10 мин существенно увеличивало риск летального исхода. Другими словами увеличение времени ИК с 60 до 120 мин увеличивает риск 30-дневной летальности в 7,2 раза.

Прогностическая ценность EuroScore II была ниже, чем определение индекса дряхлости у пациентов пожилого и старческого возраста, что соответствует современным данным мировой литературы [13].

Выводы

1. Использование ЭИД в дополнение к общепринятым шкалам стратификации риска развития 30-дневной летальности позволяет более точно прогнозировать исходы лечения кардиохирургических пациентов пожилого возраста.

2. Использование ИК существенно увеличивает риск 30-дневной летальности пациентов пожилого возраста с высоким значением ЭИД.

3. Минимизация времени ИК существенно улучшает прогноз хирургического лечения у пациентов пожилого возраста.

Литература

1. Шихвердиев, Н.Н. Оценка биологического возраста в кардиохирургии / Н.Н. Шихвердиев [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – № 59 (1). – С. 20–27.
2. Arozullah, A.M., Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery / A.M. Arozullah [et al.] // Ann. Surg. – 2000. – № 232. – P. 242–253.
3. Arozullah, A.M. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery / A.M. Arozullah [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 135. – P. 847–857.
4. Detsky, A.S. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery / A.S. Detsky [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 1986. – № 1. – P. 211–219.
5. Fried, L.P. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P. Fried [et al.] // J. Gerontol. Med. Sci. – 2001. – № 56. – P. 146–156.
6. Graham, M. Frailty and Outcome in Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome / M. Graham [et al.] // Can. J. of Card. – 2013. – № 29. – P. 1610–1615.
7. Hogan, D.B. Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions and criteria of frailty / D.B. Hogan [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2003. – № 15 (3). – P. 1–29.
8. Jones, D. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians / D. Jones [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2005. – № 17. – P. 465–471.
9. Mitnitski, A. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality / A. Minitsky [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2005. – № 53 (12). – P. 2184–2189.

10. Noyez, L. Cardiac operative risk evaluation: the EuroSCORE II, does it make a real difference? / L. Noyez [et al.] // Neth. Heart J. – 2012. – Vol. – 20. – P. 494–498.
11. Rockwood, K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood [et al.] // CMAJ. – 2005. – № 173. – P. 489–495.
12. Rolfson, D.B. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale / D.B. Rolfson et al. // Age and aging. – 2006. – № 35 (5). – P. 526–529.
13. Sündermann, S.H. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age / S.H. Sündermann [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2014. – № 18 (5). – P. 580–585.

N.N. Shihverdiev, A.S. Peleshok, D.I. Ushakov, V.A. Krivopalov, Ya.S. Samedov, V.V. Sizenko

Effect of frailty in outcomes of patients undergoing cardiac surgery

Abstract. *Cardiovascular diseases are still the main cause of death in older people. By foreign colleagues for a more adequate evaluation of the functional state of the senile organism the term «frailty» was proposed. The Edmonton Frailty Score was developed as a screening method for determining the degree of senile decrepitude. We evaluated the influence of the phenomenon of senile decrepitude on the outcomes of surgical treatment of patients with coronary and valvular pathology. The study included 127 patients over 65 years of age who underwent planned surgical treatment for coronary heart disease (88 patients), isolated valvular pathology (14 patients), a combination of ischemic heart disease and valvular disease (25 patients). As part of the preoperative examination, all patients were assessed the Edmonton frailty score, as a measure of qualitative assessment of the body's functional reserves. It has been proven that the prognostic value of the frailty index, in addition to the generally accepted risk stratification scales, makes it possible to more accurately predict treatment outcomes for cardiac patients of the elderly and senile age (p<0,002). Perioperative risk factors for 30-day mortality were also analyzed. A significant contribution to the development of 30-day lethality was made both by the fact of using cardio-pulmonary bypass (p<0,001) and the time of its use (p<0,003). The overall 30-day mortality was 13,4% (17 patients): 30% (9/29 patients) in the group of «very frail» patients, 8% (6/69 patients) in the group of «moderately frail» patients and 6% (2/29 patients) in the group of «non frail» patients.*

Key words: *cardiac surgery, frailty index, Edmonton frailty score, risk stratification, aging, aged patients, ischemic heart diseases, valvular heart diseases, outcomes after surgical treatment.*

Контактный телефон: +7-921-887-47-68; e-mail: ushakovdmitrii87 @gmail.com

УДК 612.6:323.28

К.Т. Темирханова[1], С.Г. Цикунов[1], В.Я. Апчел[2], Е.Д. Пятибрат[2], А.О. Пятибрат[3]

Физиологические особенности полового развития у мальчиков, матери которых пережили высокий риск террористической угрозы

[1]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[3]Всероссийский центр экстренный и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Резюме. *Проанализированы физиологические особенности полового развития у мальчиков республики Дагестан, матери которых в догравидарном периоде, пережили высокий риск террористической угрозы. Выявлено, что в пубертатном периоде, у этих мальчиков концентрация лютеинизирующего гормона, пролактина и эстрадиола в периферической крови была достоверно выше, чем у мальчиков контрольной группы. Также характерной чертой пубертатного периода у них являются более низкие значения тестостерона, чем в контрольной группе. При этом у мальчиков 13–14 лет концентрация в периферической крови кортизола и адренокортикотропного гормона была достоверно выше, а у мальчиков 15–17 лет ниже, чем в контрольных группах аналогичного возраста. Антропометрические данные (рост и масса тела) свидетельствуют о более позднем созревании этих мальчиков до 15 лет. Формирование наружных половых органов, оволосение лобка, физическая сила и выносливость в пубертатном периоде до 15 лет у них отставали от мальчиков контрольной группы. Таким образом, мальчики, матери которых пережили витальный стресс, характеризовались более поздним и в то же время дисгармоничным половым созреванием. Для них характерны более высокие показатели эстрогенов и более низкие андрогенов, напряжение физиологических систем дыхания и кровообращения, снижение физических параметров (силы и выносливости), функциональных резервов организма и повышение индекса массы тела.*

Ключевые слова: *террористический акт, террористическая угроза, психическая травма, здоровье подростков, психологический статус, потомство, витальный стресс, дети пострадавших, половое развитие, пубертатный период.*

Введение. В настоящее время терроризм претерпел значительные изменения, если в 1990-е годы терроризм рассматривался как внутригосударственная проблема, то после теракта 11 сентября 2001 г. было провозглашено начало борьбы с терроризмом на международном уровне. На сегодняшний день стало абсолютно очевидно, что терроризм приобрел новые черты, поэтому многие исследователи рассматривают психологические и социальные последствия террористических актов с позиции его глобализации. Основной характеристикой современного терроризма является массовость жертв. При этом целью террористических атак являются не ограниченные группы, а все общество в целом. Современный терроризм не признает никаких различий между виновными и невиновными.

Небывалые по количеству жертв, масштабам и жестокости террористические акты несут не поддающиеся восстановлению разрушения материальных и духовных ценностей, сеют вражду, недоверие и ненависть между социальными и национальными группами, которые невозможно преодолеть многие годы. В связи с глобализацией терроризм вызывает не только высокий общественный резонанс, но и в целом угрожает безопасности на планете, поэтому приобретает в настоящее время глобальное значение как одна из самых острых и злободневных проблем [4].

Ю.В. Быховец и Н.В Тарабрина [2] указывают, что среди пострадавших выделяются две группы: жертвы террористического акта, оказавшиеся непосредственно в очаге, и население, связанное с терактами через влияние средств массовой коммуникации, т.е. косвенно.

Крайне негативные эмоции и высокий уровень тревоги, формирующиеся на фоне переживания террористической угрозы, приводят к нарушениям регуляции вегетативной нервной системы и развитию соматической патологии, проявляющейся в широком спектре физиологических и клинических нарушений [8, 9, 13]. В последние годы отечественными и зарубежными исследователями ведется активный поиск механизмов влияния психической травмы на развитие потомства. Результаты, представленные в литературе последних лет, в подавляющем большинстве получены экспериментально на лабораторных животных, поэтому оценка физиологических особенностей полового развития детей, родители которых перенесли психическую травму, связанную с угрозой жизни, является, безусловно, актуальной [7, 10, 12, 14, 15].

Цель исследования. Провести физиологическую оценку полового развития у мальчиков, матери которых пережили высокий риск террористической угрозы.

Материалы и методы. Проанализированы данные профилактических осмотров 1090 мальчиков Республики Дагестан, проводимых на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них» [6]. Анализируемая выборка была разделена на 2 группы: опытную и контрольную. Опытную группу (ОГ) составили 476 мальчиков, матери которых перенесли психическую травму, связанную с угрозой жизни, к контрольной группе (КГ) были отнесены 614 мальчиков, матери которых не подвергались угрозе жизни. Распределение обследованных подростков по возрасту представлено таблице 1.

Таблица 1

Распределение обследуемых мальчиков по возрасту

Возраст, лет	Группа	
	ОГ	КГ
13	116	132
14	120	125
15	96	118
16	82	123
17	62	116

К районам, население которых было подвергнуто террористической угрозе и витальному стрессу в 1999 г., отнесли Цумадинский, Ботлихский, Хасавюртовский, Новолакский и Буйнакский, к районам, не подвергавшимся данной угрозе – г. Махачкалу и Карабудахкентский район.

По данным профилактических осмотров оценивали степень выраженности вторичных половых признаков, антропометрические данные, гормональный статус и объем яичек [11]. По антропометрическим данным (рост (см), масса тела (кг)) рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Уровни пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Тс), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (Корт) и эстрадиола оценивали по данным медицинских карт.

Частоту пульса (ЧП) регистрировали пальпаторно, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление – аускультативно, по способу Н.С. Короткова. Для определения выраженности симпатического или парасимпатического влияния на систему кровообращения рассчитывали вегетативный индекс Кердо (ВИК). Для оценки функциональных резервов физиологических систем дыхания и кровообращения использовали функциональные нагрузочные пробы (Штанге и Генча).

С помощью ступенчатой функциональной пробы «Гарвардский степ-тест» определяли уровень физической выносливости. Силу кистей определяли с помощью динамометра «ДК 50» [5].

Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS 11.5. Полученные данные предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала – Уоллиса, значимость различий уточняли с помощью теста Манна – Уитни [3]. Средние арифметические величины и ошибки средних данных представлены в виде M±m.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что объем яичек у 13- и 14-летних мальчиков, матери которых испытали витальный стресс, был достоверно меньше, чем у мальчиков контрольной группы соответственных возрастов, при этом в 15–17-летнем возрасте у мальчиков во всех группах объем яичек достигал взрослых размеров (табл. 2).

У 19% 13-летних мальчиков ОГ и у 8% КГ степень развития наружных половых органов соответствовала уровню G_2, по классификации J.M Tanner [16]. В 72% случаев у 13-летних мальчиков ОГ определялась степень G_3,в 7% случаев – G_4 и 2% случаев – G_5. В КГ у 13-летних мальчиков степень G_3 определялась у 86%, а G_4 – у 5%, при этом степень G_5 – только у 3 мальчиков, что примерно составляет 1%. У 14-летних мальчиков ОГ G_3 определялась в 25% случаев, G_4 – в 69%, у мальчиков того же возраста КГ – в 18%, а G_4 – в 77% случаев ($p<0,01$). У мальчиков ОГ в 15–17 летнем возрасте развитие наружных половых органов определялось степенью G_5 в 74%, а G_4 – в 19%, при этом у мальчиков КГ степень G_5 наблюдалась в 89%, а G_4 – в 11% случаев ($p<0,01$).

У 13-летних мальчиков ОГ характер оволосения лобка в соответствии с классификацией J.M. Tanner [11] определялся как P_3 в 69% случаев, P_2 – в 26%, в то время как у мальчиков аналогичного возрас-

Таблица 2

Объем яичек у обследованных мальчиков, M±m

Показатель	Группа					
	ОГ			КГ		
Возраст, лет	13	14	15–17	13	14	15–17
Объем яичек, см^3	14,6±3,4*	20,3±5,1*	29,2±3,1	16,4±2,3	22,5±3,2	28,9±3,7

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, $p<0,01$.

та в КГ P_3 определялся в 78% случаев, а P_2 – в 16% случаев. В 14-летнем возрасте оволосение лобка, равное P_4, определялось у 71% мальчиков ОГ и у 84% – КГ (p<0,01). У 72% 15–17-летних мальчиков ОГ оволосение лобка характеризовалось степенью P_5, у мальчиков КГ – в 86% случаев. При этом степень оволосения лобка P_4 отмечалась у 21% мальчиков ОГ и 14% мальчиков КГ (табл. 3).

Таким образом, 13–14-летние мальчики, матери которых в отдаленном догравидарном периоде перенесли психическую травму, связанную с угрозой жизни, отличались от своих сверстников из КГ отставанием в половом развитии в большей мере, чем в возрасте 15–17 лет.

Концентрация гонадотропных гормонов, в периферической крови у 13–14-летних мальчиков ОГ была от 1,8 до 2,8 мЕД/мл для ФСГ и от 4,2 до 5,6 мЕД/мл для ЛГ соответственно, в то время как у мальчиков КГ концентрация ФСГ составляла от 1,5 до 2,7 МЕ/л, а ЛГ от 6,2 до 9,4 мЕД/мл (табл. 4). Уровень прогестерона у мальчиков этого возраста из ОГ был незначительно ниже, чем в КГ (2,2±0,7 и 2,6±0,8 нмоль/л соответственно). Концентрация пролактина у мальчиков 13–14 лет ОГ достоверно (p<0,01) выше, чем у мальчиков КГ (231,4±14,1 и 168,8±15,2 мЕД/мл соответственно). В ОГ 13–14-летних мальчиков показатели тестостерона (11,2±3,2 нмоль/л) были достоверно (p<0,01) ниже, чем КГ (14,7±2,3 нмоль/л). Концентрация кортизола была достоверно выше у мальчиков ОГ (497,6±21,4 нмоль/л), чем у мальчиков КГ (442,4±28,6 нмоль/л). Также в ОГ достоверно выше определялась концентрация эстрадиола (1,8±0,2 нмоль/л) при концентрации 1,4±0,3 нмоль/л в КГ.

У 15–17-летних мальчиков ОГ уровень эстрадиола был значимо выше (2,5±0,3 нмоль/л) (p<0,01), чем в КГ (1,9±0,4 нмоль/л). Уровень тестостерона у мальчиков ОГ достоверно (p<0,01) ниже, чем в КГ (18,5±4,1 и 26,8±3,8 нмоль/л соответственно).

У 15–17-летних мальчиков уровень кортизола (343,1±32,7 нмоль/л) и адренокортикотропного гормона (5,1±0,7 пмоль/л) был достоверно ниже, чем у мальчиков в КГ (427,2±24,5 нмоль/л и 6,2±0,5 пмоль/л соответственно).

Таким образом, мальчики, матери которых пережили витальный стресс характеризовались в небольшой степени дисгармоничным половым развитием с превалированием эстрогенов и снижением андрогенов, в сравнении со сверстниками из КГ. Не до конца понятным остается механизм более низких показателей кортизола и АКТГ у 15–17-летних мальчиков ОГ.

Оценка гемодинамических показателей (табл. 5) у 13–14-летних подростков ОГ и КГ свидетельствует, что мальчики ОГ достоверно (p<0,01) отличаются более высокими показателями ЧП (82,4±2 уд/мин), ДАД (62,5±1,7 мм рт. ст.), от мальчиков контрольной группы (ЧП=77,3±1,4 уд/мин, ДАД=56,2±1,4 мм рт. ст.).

Среди 15–17-летних подростков сравниваемых групп, наблюдаются такие же тенденции что и у более младших. Так, для мальчиков ОГ характерны более высокие показатели ЧП (79,2±2,3 уд/мин, ДАД 75,4±1,8 мм рт. ст.) в отличие от мальчиков КГ, у которых ЧП=72,3±1,8 уд/мин, ДАД 68,3±1,5 мм рт. ст.

Так образом, мальчики, матери которых пережили витальных стресс, характеризуются напряжением физиологических систем дыхания и кровообращения и снижением функциональных резервов организма. При этом 13–14-летние мальчики ОГ отличались от мальчиков КГ более высоким ИМТ и более низкими показателями динамометрии правой руки и степ-теста, кроме того, в 15–17-летнем возрасте у мальчиков ОГ наблюдались более низкие показатели физических качеств (табл. 6).

Таблица 3

Характер оволосения лобка (P) и степень развития наружных половых органов (G) мальчиков, %

Показатель	Группа					
	ОГ			КГ		
Возраст, лет	13	14	15–17	13	14	15–17
Наружные половые органы						
G_2	19*	–	–	8	–	–
G_3	72*	25*	8	86	18	-
G_4	7	69*	19*	5	77	11
G_5	2	7	74*	1	5	89
Лобковое оволосение						
P_2	26*	6*	–	16	–	—
P_3	69*	21*	7*	78	12	2
P_4	5	71*	21*	6	84	14
P_5	–	2*	72*	–	4	86

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, p<0,01.

Таблица 4

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови мальчиков, M±m

Показатель	Группа			
	ОГ		КГ	
Возраст, лет	13–14	15–17	13–14	15–17
ЛГ, мЕД/мл	5,2±0,6*	9,7±1,3	7,8±1,6	11,2±2,1
ФСГ, мЕД/мл	2,3±0,5	3,7±0,4	2,1±0,6	3,4±0,8
Пролактин, мЕД/мл	231,4±14,1*	252,3±19,2	168,8±15,2	228,7±17,3
Эстрадиол, нмоль/л	1,8±0,2*	2,5±0,3*	1,3±0,3	1,9±0,4
Прогестерон, нмоль/л	2,2±0,7	3,1±1,2	2,6±0,8	3,5±1,1
Тестостерон, нмоль/л	11,2±3,2*	18,5±4,1*	14,7±2,3	26,8±3,8
Кортизол, нмоль/л	497,6±21,4*	343,1±32,7*	442,4±28,6	427,2±24,5
АКТГ, пмоль/л	7,2±0,4	5,1±0,7*	6,8±1,4	6,2±0,5

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, p<0,01.

Таблица 5

Показатели гемодинамики и дыхания у мальчиков, M±m

Показатель	Группа			
	ОГ		КГ	
Возраст, лет	13–14	15–17	13–14	15–17
Пульс, уд/мин	82,4±	79,2±	77,3±	72,3±
САД, мм рт. ст.	112,4±	118,5±	110,2±	116,3±
ЧДД, (в 1 мин)	20,2±	18,3±	19,4±	17,2±
ДАД, мм рт. ст.	62,5±	75,4±	56,2±	68,3±
ВИК, у. е.	28,6±	6,7±	25,4±	6,2±
Проба Штанге, с	41,3±	52,6±	46,7±	58,7±
Проба Генча, с	21,4±2,4	26,1±2,1	24,5±1,6	26,7±1,8

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, p<0,01.

Таблица 6

Антропометрические данные и физические качества у мальчиков, M±m

Показатель		Группа			
		ОГ		КГ	
Возраст, лет		13–14	15–17	13–14	15–17
Масса, кг		45,6±	61,3±	43,4±	57,2±
Рост, см		156,7±	167,5±	157,2±	169,4±
ИМТ, кг/м^2		20,1±2,1*	21,5±1,5	17,1±1,1	19,8±1,4
Динамометрия	пр.	23,4±1,3*	39,2±1,1	26,7±1,2	41,5±1,4
	лев.	22,4±1,6	32,8±1,6*	24,6±1,3	36,7±2,1
Степ-тест, у. е.		35,8±	41,3±	39,6±	46,2±

Заключение. Установлено, что мальчики, матери которых пережили витальный стресс под влиянием высокого риска террористической угрозы, характеризуются более поздним и дисгармоничным половым созреванием. Для них характерны более высокие показатели эстрогенов и более низкие андрогенов, напряжение физиологических систем дыхания и кровообращения, снижение физических качеств, функциональных резервов организма и повышение индекса массы тела.

Это объясняется тем, что перенесенная психическая травма, связанная с угрозой жизни, даже в догравидарном периоде вызывает нарушения гормональной регуляции при беременности, что приводит к отдаленным нарушениям физиологического гомеостаза потомства. При этом нарушенная под

влиянием психоэмоционального стресса материнская гуморальная регуляция, посредством гормонов, проникающих через гематоплацентарный барьер, приводит к изменению реализации генотипа плода при формировании его фенотипических признаков.

Литература

1. Баранов, А.А. Универсальная оценка физического развития младших школьников / А.А.Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М., 2010. – 34 с.
2. Быховец, Ю.В. Психологическая оценка переживания террористической угрозы: метод. рекомендации / Ю.В. Быховец, Н.В. Тарабрина. – М.: ИП РАН, 2010. – 84 с.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Жалилов, М. Терроризм как угроза стабильности в мире, актуальность борьбы с терроризмом / М. Жалилов, // Молодой ученый. – 2013. – № 7. – С. 281–282.
5. Загрядский, В.П. Методы исследования в физиологии труда / В.П. Загрядский, З.К. Сулимо-Самуйлло. – Л.: [Б. и.], 1991. – 110 с.
6. Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них. Утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ № 1346н от 21 декабря 2012 г. – Российская газета (спец. вып.). – № 6066, 25.04.2013 г.
7. Хиразова, Е.Э. Влияние антенатального иммобилизационного стресса на постнатальное развитие крыс / Е.Э. Хиразова [и др.] // Ломоносов – 2008: XV междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – М., 2008. – С. 44–45.
8. Ястребов, В.С. Терроризм и психическое здоровье (масштаб проблемы, толерантность населения, организация помощи) / В.С. Ястребов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 6. – С. 4–8.
9. Apolone, G. Post traumatic stress disorder (letter) / G. Apolone, P. Mosconi, C. La Vecchia // New England Journal of Medichine. – 2002. – Vol. 346, № 19. – P. 1495–1498.
10. Beydoun, H. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence / H. Beydoun, A.F. Saftlas // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2008. – Vol. 22. – P. 438–466.
11. Cameron, N. The methods of auxological anthropometry / F. Falkner, J.M. Tanner // Hum an Growth. Neurobiology New York: Plenum, 1986. – Vol. 2. P. 35–90.
12. Casas, E. Sperm epigenomics: challenges and opportunities / E. Casas, T. Vavouri // Frontiers in Genetics. Bioinformatics and Computational Biology: Review. – 2014. – Vol. 5. – P. 330–331.
13. Contis, G. Depression, suicide ideation, and thyroid tumors among Ukrainian adolescents exposed as children to Chernobyl radiation / G. Contis, T.P. Foley // J. Clin. Med. Res. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 332–338.
14. Dalgaard, N.T. The transmission of trauma in refugee families: associations between intra family trauma communication style, children's attachment security and psychosocial adjustment / N.T. Dalgaard, B.K. Todd, S.I. Daniel, E. Montgomery // Attach. Hum. Dev. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 69–89.
15. Rodgers, A.B. Germ Cell Origins of Posttraumatic Stress Disorder Risk: The Transgenerational Impact of Parental Stress Experience / A.B. Rodgers, T.L. Bale // Biol. Psychiatry. – 2015. – Vol. 78, № 5. – P. 307–314.
16. Tanner, J.M. Normal growth and techniques ofgrowth assessment: Review / J.M. Tanner // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1986. – Vol. 15, № 3. – P. 411–451.

K.T. Temirkhanova, S.G. Tsikunov, V.Ya. Apchel, E.D. Pyatibrat, A.O. Pyatibrat

Physiological features of sexual development i n boys whose mothers experienced a high risk of terrorist threat

Abstract. *In the article, we analyzes the physiological characteristics of sexual maturation in boys in the Republic of Dagestan, whose mothers experienced a high risk of a terrorist threat in the period before pregnancy. It is revealed that in puberty, in boys whose mothers experienced vital stress the concentration of luteinizing hormone, prolactin and estradiol in peripheral blood were significantly higher than in boys in the control group. In addition, there are lower values of testosterone compared with those in the control group. At the same time 13–14 years old boys has significantly higher concentration in the peripheral blood of cortisol and adrenocorticotropic hormone and in the group of 15–17 years old boys it was lower than in the control groups of similar age. Anthropometric data (height and weight) indicate the later maturation of these boys up to 15 years. According to formation of the external genitalia, pubic hair, physical strength and endurance in puberty until 15 years this boys fell behind the boys in the control group. Thus, the boy, mother of whom has experienced the vital stress, is characterized by a later and at the same time disharmonious puberty. They specifically have high levels of estrogens and lower androgens, stress of physiological breathing and blood circulation systems, diminution of physical qualities and functional reserves of the body, increased body mass index.*

Key words: *Terrorist attack, terrorist threat, trauma, adolescent health, psychological status, offspring the vital stress, children victims, sexual development, puberty.*

Контактный телефон: 8-911-227-12-34; e-mail: a5brat@yandex.ru

УДК 616-056:616.24-002

И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, В.Г. Кузьмич

Динамика показателей биоимпедансометрии у мужчин молодого возраста с нормальной массой тела при лечении внебольничной пневмонии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Исследованы две группы мужчин в возрасте от 18 до 44 лет. В группу больных внебольничной пневмонией нетяжелого течения отобраны 73 мужчины с нормальной массой тела (индекс массы тела от 18,9 до 24,9 кг/м²; $\bar{X}\pm\delta=22\pm1,4$). Контрольная группа – 105 практически здоровых мужчин с нормальной массой тела (индекс массы тела от 19 до 24,7 кг/м²; $\bar{X}\pm\delta=22,5\pm1,4$). Исследование компонентного состава тела выполнено с использованием биоимпедансных весов (диагностический анализатор жировой массы «Tanita BC-545N» (Япония)). В группе больных биоимпедансометрия выполнялась при поступлении в лечебное учреждение, на 3-и, 7-е и 15-е сутки с момента заболевания, в группе контроля также в 1-е, 3-и, 7-е, 15-е сутки обследования. Анализ показателей компонентного состава тела у мужчин, больных внебольничной пневмонией нетяжелого течения, на различных этапах лечения свидетельствует о статистически значимом уменьшении общего содержания воды по сравнению с 1-ми сутками лечения болезни, которое повышалось только к 7-м суткам заболевания, но не достигало показателя 1-х суток. На определенных этапах заболевания изменялись показатели общей мышечной массы с водой, индекса массы тела, общего содержания жира. Показатель общей мышечной массы с водой имел меньшие значения по сравнению с 1-м днем заболевания, достигая минимальных значений к 3-м суткам лечения болезни. Индекс массы тела больных на 7-е сутки заболевания был достоверно ниже, чем в 1-е сутки. В динамике общего содержания жира на этапах лечения прослеживалась тенденция к изменению ее значений обратно пропорционально показателю общего содержания воды. Биоимпедансометрия позволяет адекватно и своевременно выявлять изменения компонентного состава тела у больных пневмонией, помогая тем самым оптимизировать лечение.*

Ключевые слова: *пневмония, внебольничная пневмония, биоимпедансометрия, показатели биоимпедансометрии, биоимпедансные весы, диагностический анализатор жировой массы, компонентный состав тела, общее содержание воды, индекс массы тела, водный дисбаланс.*

Введение. Медико-социальное значение внебольничной пневмонии (ВП) уже долгие годы сохраняет актуальность, что продиктовано высоким уровнем заболеваемости, сложностями диагностики и подбора схем адекватной терапии [2, 3]. В настоящее время остро стоит вопрос о необходимости оптимизации комплексных мероприятий по диагностике, лечению, а также профилактике ВП ввиду нередкой встречаемости её тяжелого течения [11]. Однако даже внебольничная пневмония нетяжелого течения (ВПНТ) представляет угрозу в связи с возможностью быстрого перехода в тяжелое течение на фоне развития таких осложнений, как инфекционно-токсический шок, плеврит, отек легких, острая сердечная недостаточность, и даже вероятностью летального исхода. Данный факт объясняет необходимость исследования изменений в организме больного ВП, в том числе осуществления анализа динамики показателей компонентного состава тела (КСТ).

Помимо лекарственной терапии при лечении ВП важно учитывать статус питания, диету, а также объем инфузионной поддержки в зависимости от выраженности интоксикации и гипертермии. Определять статус питания и функциональное состояние организма у молодых мужчин по разрозненным показателям достаточно сложно [9].

По мнению А.В. Адлер [1], большинство нарушений состояния гидратации в клинической практике зависит от изменения объёма внеклеточной жидкости. Нарушение клеточной гидратации наблюдается относительно редко (отравления, ожоги, за несколько часов до смерти у больных с полиорганной недостаточностью), в то время как внеклеточные отёки чаще встречаются при некоторых нефрологических и кардиологических заболеваниях, а также при локальных отёках конечностей. Изменение внеклеточной гидратации у здоровых людей может быть обусловлено задержкой воды или температурным воздействием [4, 7].

Биоимпедансометрия является легко выполнимой, не несущей вреда здоровью, высокоточной методикой диагностики КСТ, принцип которой основан на измерении уровня сопротивления тканей во время прохождения по ним слабого электрического импульса. Межклеточная и межтканевая жидкость, кровь и лимфа обладают хорошей проводимостью, в то время как ткани с более плотной структурой, такие как мышцы, паренхима органов, нервы, оказывают существенно большее сопротивление. Самым большим биоимпедансом (комплексным сопротивлением) обладают жировая и костная ткани. Электрическое

сопротивление живого организма имеет сильную корреляционную связь с жировым, водным компонентами и «обезжиренной» (тощей) массой. Данная взаимосвязь позволяет на основе регрессионных моделей по показателям биоимпеданса определять КСТ [4–6, 12, 13].

Цель исследования. У мужчин молодого возраста с нормальной массой тела изучить динамику изменений показателей КСТ на различных сроках лечения ВПНТ. Показать целесообразность применения биоимпедансометрии в комплексной оценке состояния больных ВПНТ.

Материалы и методы. Обследованы две группы мужчин в возрасте от 18 до 44 лет. В 1-ю группу вошли 73 больных ВПНТ мужчины с нормальной массой тела (ИМТ от 18,9 до 24,9 кг/м^2; $\bar{X}\pm\delta$=22±1,4). В данную группу отбирались больные, поступившие в первые сутки с момента заболевания на стационарное лечение в клинику военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и в пульмонологическое отделение 442-го окружного военного клинического госпиталя им. З.П. Соловьева. Больные имели палатный режим, получали диету № 15 по Певзнеру, терапию в соответствии с действующими стандартами лечения ВПНТ, в том числе внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы 400 мл и 5% раствора аскорбиновой кислоты 10 мл. 2-ю (контрольную) группу составили 105 практически здоровых мужчин с нормальной массой тела (ИМТ от 19 до 24,7 кг/м^2; $\bar{X}\pm\delta$=22,5±1,4), не предъявлявших при обследовании жалоб на состояние здоровья.

Исследование проведено с помощью биоимпедансных весов (диагностический анализатор жировой массы «Tanita BC-545N» (Япония)). Больным биоимпедансометрия выполнялась при поступлении в лечебное учреждение, затем на 3-и, 7-е и 15-е сутки лечения. В группе контроля аналогичное исследование проводилось в те же дни.

Используемые биоимпедансные весы позволяли измерять массу тела (МТ), общую мышечную массу с водой (ОММ+В) и общую костную обезжиренно-обезвоженную массу (ОКООМ) в кг, общее содержание жира (ОСЖ) и общее содержание воды (ОСВ) в процентах, а также индекс массы тела (ИМТ) в кг/м^2.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программ: «StatSoft Statistica 10.0», «Microsoft Excel 2016». Все полученные результаты обрабатывали вариационно-статистическими методами, рассчитывали среднее арифметическое ($\bar{X}$) и среднеквадратическое отклонение (δ). Для определения достоверности различий показателей исследуемых независимых выборок с нормальным распределением использовали параметрический t-критерий Стьюдента, результат считали статистически значимым при $p<0,05$. Значимость корреляции с оценкой силы связи проверяли по шкале Чеддока.

Результаты исследования и их обсуждение. Показатели биоимпедансометрии в контрольной группе в ходе сравнения измерений в 1-е, 3-и, 7-е и 15-е сутки не имели статистически достоверных отличий. Данный факт указывает на определенную стабильность КСТ у практически здоровых молодых мужчин, не модифицировавших своего образа жизни в указанный период. Усредненные показатели КСТ в контрольной группе и динамика изменений показателей КСТ у больных ВПНТ на различных этапах лечения при биоимпедансометрии приведены в таблице.

Из таблицы видно, что в первый день заболевания достоверных различий по показателям КСТ в контрольной группе и в группе больных ВПНТ не выявлено ($p>0,05$). На 3-и сутки у больных ВПНТ по сравнению с 1-ми сутками лечения отмечено статистически достоверное ($p<0,05$) изменение КСТ в виде снижения ОММ+В и ОСВ, а также нарастания ОСЖ. Данный факт можно объяснить потерей объема воды при перспирации на фоне гипертермии и интоксикации. На 7-е сутки лечения по сравнению с днем госпитализации отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение ОСВ, сопровождаемое также достоверным уменьшением

Таблица

Показатели КСТ в контрольной группе и их динамика у больных мужчин с нормальной массой тела на различных этапах лечения ВПНТ, $\bar{X}\pm\delta$

Показатель	Контрольная группа	Больные ВПНТ			
		срок лечения ВПНТ, сутки			
		1-е	3-е	7-е	15-е
МТ, кг	73,2±6,4	71,8±6,7	71±6,5	69,9±6	71,5±6,5
ИМТ, кг/м^2	22,9±0,8	22,6±0,5	21,8±1,4	21,3±0,3*1, 2	22,6±1,2
ОММ+В, кг	62,4±3,1	60,3±1,7	55,1±2*1, 2	58,3±1,1*3	57,3±1,3*1, 2
ОКООМ, кг	3,2±0,2	3,2±0,3	3,2±0,3	3,2±0,2	3,2±0,2
ОСЖ, %	11,4±0,6	11,6±0,4	12,7±0,6* 2	11,9±1,1	12,7±0,4*1, 2
ОСВ, %	64,6±3,1	63,1±2,6	55±1,2*1, 2	58,2±1*1, 2, 3	56,2±0,5*1, 2, 4

Примечание: *1 – различия по сравнению с показателем контрольной группы; *2 – различия по сравнению с показателем в 1-е сутки от начала заболевания; *3 – различия по сравнению с показателем на 3-и сутки от начала заболевания; *4 – различия по сравнению с показателем на 7-е сутки от начала заболевания, $p<0,05$.

ИМТ. Однако по сравнению с 3-ми сутками показатели ОММ+В и ОСВ стали постепенно возрастать. Это объясняется прекращением к 7-м суткам инфузионной терапии на фоне нормализации температуры тела и снижения при адекватной антибиотикотерапии проявлений интоксикации.

В сравнении с 1-ми сутками заболевания к моменту выписки из стационара, который чаще всего приходился на 15-е сутки, показатели ОММ+В и ОСВ оставались сниженными, а ОСЖ достоверно ($p<0,05$) увеличилось. На 7-е сутки лечения по сравнению с днем выписки наблюдалось некоторое уменьшение ОСВ, а ИМТ практически достигал исходных величин. Данные изменения можно объяснить постепенной нормализацией водного обмена и уменьшением двигательной активности больных ВПНТ в условиях стационара.

Представляет интерес соотношение динамики ОСВ и ОСЖ в различные сроки лечения больных ВПНТ, которое характеризовалось тенденцией к обратно пропорциональному изменению данных показателей по отношению друг к другу (рис).

Между изменениями показателей ОСВ и ОСЖ обнаружена отрицательная корреляционная связь средней силы, что подтверждает тенденцию к обратно пропорциональной динамике данных показателей.

При выписке из стационара у больных ВПНТ по сравнению с контрольной группой наблюдались достоверные ($p<0,05$) отличия значений ОММ+В, ОСЖ и ОСВ, что, в свою очередь, свидетельствует о различиях в КСТ между здоровыми мужчинами с нормальной массой тела и только что завершившим лечение ВПНТ, но еще не прошедшими медицинскую реабилитацию. Это является прямым показанием для прохождения в дальнейшем медицинской реабилитации с целью нормализации КСТ и недопущения рецидива ВП.

Д.В. Николаев и др. [6], С.Г. Руднев и др. [8], Ю.В. Торнуев и др. [10] оценивали изменения КСТ по данным биоимпедансометрии при инфекционных заболеваниях. Авторы показали возможности применения данной методики для контроля результатов лечения. Полагаем, что оценка КСТ с помощью биоимпедансометрии у больных с внебольничной пневмонией тяжелого течения, многие из которых нуждаются в более интенсивной дезинтоксикационной и регидратационной терапии, чем при ВПНТ, также представляет определенный научный интерес.

В целом, биоимпедансометрия позволяет в реальном времени контролировать состояние водного, липидного и белкового обменов в организме, а при существенном отклонении от нормативных значений своевременно проводить их коррекцию. Биоимпедансометрия наглядно отражает динамику изменений КСТ у больных ВПНТ, хотя она до сих пор не получила широкого внедрения в клиническую практику.

Выводы

У больных ВПНТ мужчин молодого возраста с нормальной массой тела, в отличие от практически здо-

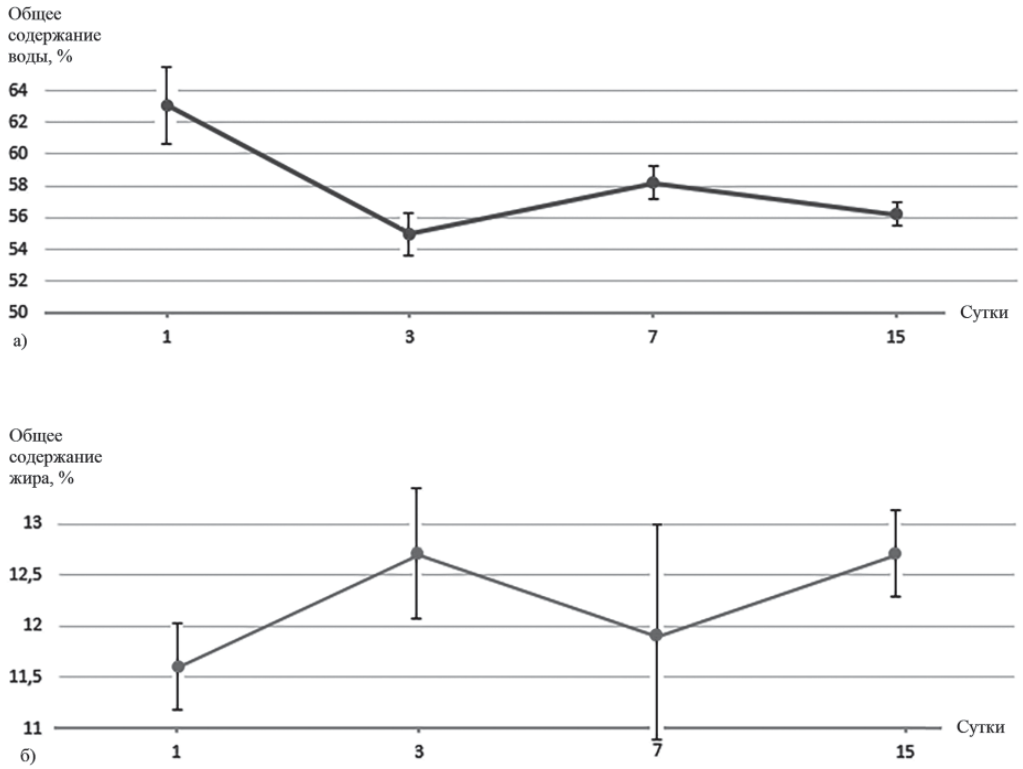


Рис. Динамика ОСВ и ОСЖ в различные сроки лечения ВПНТ у мужчин с нормальной массой тела: а – динамика ОСВ; б – динамика ОСЖ

ровых лиц, такие показатели КСТ, как ОСВ, ОММ+В, ОСЖ и ИМТ существенно изменяются.

Статистически достоверные отличия по данным показателям КСТ прослеживаются в разные сроки лечения, а некоторые из них не нормализуются даже к моменту выписки из стационара.

Биоимпедансометрию целесообразно применять в комплексной оценке состояния больных ВПНТ при лечении и дальнейшей медицинской реабилитации.

Литература

1. Адлер, А.В. Биоимпедансометрия в оценке баланса жидкости организма / А.В. Адлер // Детская хирургия. – 2003. – № 1. – С. 43–47.
2. Дворецкий, Л.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии / Л.И. Дворецкий, М.А. Александрова // Русс. мед. жур. – 2010. – Т. 18, № 9. – С. 522–530.
3. Карапетян, Т.А. Внебольничная пневмония сегодня (обзор литературы) / Т.А. Карапетян // Вестн. СПбГУ. – 2008. – №. 1. – С. 3–13.
4. Николаев, В.Г. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов / Д.В. Николаев, С.Г. Руднев // Спорт. мед.: наука и практика. – 2012. – № 2. – С. 29–36.
5. Очерки интегративной антропологии: монография / В.Г. Николаев [и др.]. – Красноярск: КрасГМУ, – 2015. – 326 с.
6. Николаев, Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев [и др.]. – М.: Наука, 2009. – 390 с.
7. Руднев, С.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С.Г. Руднев [и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 87 с.
8. Руднев, С.Г. Биоимпедансное исследование состава тела больных туберкулезом / С.Г. Руднев [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 93 (9). – С. 33–40.
9. Смирнова, Г.А. Интегральная характеристика статуса питания и функционального состояния молодых мужчин / Г.А. Смирнова, А.И. Андриянов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 170–174.
10. Торнуев, Ю.В. Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии / Ю.В. Торнуев [и др.]. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–4. – С. 782–788.
11. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин [и др.] //. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 187–225.
12. Lee, S.Y. Assessment methods in human body composition / S.Y. Lee, D. Gallagher // Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. – 2008. – Vol. 11, № 5. – P. 566–572.
13. Stobaus, N. Determinants of bioelectrical phase angle in disease / N. Stobaus [et al.] // Br. J. of Nutr. – 2012. – Vol. 107, № 8. – P. 1217–1220.

I.N. Gayvoronskiy, Yu.Sh. Khalimov, V.G. Kuzmich

Dynamics of bioimpedanceometry indices in young men with normal body weight in the treatment of community-acquired pneumonia

Abstract. *Two groups of men aged 18-44 years were studied. 73 men with normal body weight (body mass index from 18,9 to 24,9 kg/m², $\overline{X}\pm\delta=22\pm1,4$) were selected for the group of patients with community-acquired pneumonia of a mild course. Control group – 105 practically healthy men with normal body weight (body mass index from 19 to 24,7 kg/m², $\overline{X}\pm\delta=22,5\pm1,4$). The study of the body composition was performed using bioimpedance scales (fat analyzer «Tanita BC-545N» (Japan)). In the group of patients, bioimpedansometry was performed on admission to a medical institution, on the 3-rd, 7-th and 15-th days after the disease, in the control group also on the 1-st, 3-rd, 7-th, 15-th day of the examination. Analysis of the components of the body composition in men in patients with community-acquired pneumonia of a mild course at different stages of treatment suggests a statistically significant decrease in the total water content compared to the first day of treatment of the disease, which increased only by the 7-th day of the disease, but did not reach the 1 day. At certain stages of the disease, the parameters of total muscle mass with water, body mass index, total fat content changed. The index of total muscle mass with water had lower values compared with the 1st day of the disease, reaching the minimum values by the 3-th day of treatment of the disease. The body mass index of patients on the 7-th day of the disease was significantly lower than on the 1st day. In the dynamics of the total fat content at the treatment stages, the tendency to change its values was inversely proportional to the total water content. Bioimpedance measurement can adequately and timely detect changes in body composition in patients with pneumonia, thereby helping to optimize treatment.*

Key words: *pneumonia, community-acquired pneumonia, bioimpedansometry, bioimpedanceometry indices, bioimpedance scales, diagnostic analyzer of the fat mass, component body composition, total water content, body mass index, water imbalance.*

Контактный телефон: 8-960-269-14-69; e-mail: xgenom@mail.ru

УДК 616.366-003.7-089

Б.В. Сигуа[1], В.П. Земляной[1], С.В. Петров[2], Г.М. Рутенбург[2], А.А. Козобин[2], А.М. Данилов[2]

Тактические и технические особенности лечения ущемленных паховых грыж

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[2]Елизаветинская больница, Санкт-Петербург

Резюме. *Проанализированы результаты лечения 136 пациентов с ущемленными паховыми грыжами. Как в основной, так и в контрольной группе большинство были мужчины преимущественно с косыми паховыми грыжами. При оценке ретроспективного материала выявлены закономерности в развитии как осложнений ущемления, так и послеоперационных осложнений, связанных прежде всего с временными параметрами. Среди пациентов, поступивших после 8 ч. с момента ущемления, значительно возрастало количество осложненных форм ущемления, а также осложнений в послеоперационном периоде. В контрольной группе не было единого лечебно-диагностического алгоритма и не использовались эндовидеохирургические методики. Установлено, что большинство неудовлетворительных результатов лечения связано с несвоевременно выполненными оперативными вмешательствами, в том числе при редких формах ущемления. С целью улучшения результатов лечения пациентов в проспективной группе был разработан и внедрён в клиническую практику дифференцированный лечебно-диагностический алгоритм, включающий ультразвуковое исследование, спиральную компьютерную томографию передней брюшной стенки и брюшной полости, а также диагностическую лапароскопию. В ходе исследования было показано, что ущемление паховой грыжи не является противопоказанием к протезирующим методам герниопластики при условии жизнеспособности ущемленного органа. Разработаны показания и противопоказания к использованию эндовидеохирургических методик и алгоритм оценки жизнеспособности ущемленного органа. Использование предложенной лечебно-диагностической тактики позволило снизить уровень общих осложнений с 25 до 1,9%, местных осложнений с 29,8 до 5,7%, а уровень летальности с 8,3 до 0% (p<0,05).*

Ключевые слова: *ущемленная паховая грыжа, диагностический алгоритм, ультразвуковое исследование живота, диагностическая лапароскопия, операция Лихтенштейна, лапароскопическая герниопластика, послеоперационные осложнения.*

Введение. На протяжении последнего десятилетия в Российской Федерации сохраняется значительное число пациентов с ущемленными паховыми грыжами. Высокий уровень летальности, который, по некоторым данным, составляет 11%, а среди пациентов пожилого и старческого возраста достигает 18%, обусловлен осложненным течением заболевания [1, 3, 4].

Залогом успешного лечения пациентов с ущемленными паховыми грыжами является выбор адекватной хирургической тактики, основными задачами которой являются: своевременная диагностика, устранение ущемления, оценка жизнеспособности ущемленного органа, выбор способа пластики грыжевых ворот [1, 2, 5, 9, 11]. Для решения этих задач на современном этапе развития хирургии могут быть использованы эндовидеохирургические технологии [6–8, 11]. В настоящее время важным является определение показаний к применению лапароскопии в диагностике и лечении ущемленных паховых грыж.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с ущемленными паховыми грыжами путем разработки и внедрения в клиническую практику дифференцированной лечебно-диагностической тактики.

Материалы и методы. В период с 2011 по 2016 г. в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга проходили лечение 136 пациентов с ущемленными паховыми грыжами. При анализе результатов лечения пациенты были разделены на две группы. В первую (основную) группу вошли 52 человека, находившиеся на лечении с 2015 по 2016 г., из них 45 (86,5%) мужчин и 7 (13,5%) женщин. При лечении пациентов 1-й группы использовалась индивидуальная лечебно-диагностическая тактика с активным применением диагностической и лечебной лапароскопии. Вторую (контрольную) группу составили 84 человека, лечившиеся с 2011 по 2014 г., большинство (71,4%) составили мужчины. Во 2-й группе применялся традиционный подход без использования эндовидеохирургических методик. Возраст больных в исследуемых группах варьировался от 20 до 92 лет, средний возраст составил 61,7±19,1 г.

Для формирования репрезентативной выборки и проведения объективного сравнительного анализа пациентов с ущемленными паховыми грыжами важное значение имеет стандартизованный подход в оценке типа грыжи и времени ущемления. Для определения типа паховых грыж использовалась классификация L.M. Nyhus [10], которая предполагает разделение по следующим критериям: вид грыжи, степень изме-

нений внутреннего пахового кольца и задней стенки пахового канала. Среди пациентов контрольной группы I тип (косые паховые грыжи без расширения внутреннего пахового кольца, грыжевой мешок не выходит за пределы пахового канала) был диагностирован у 3 пациентов (3,6%), II тип (косые паховые грыжи, имеющие расширенное внутреннее паховое кольцо без выпячивания задней стенки пахового канала, грыжевой мешок в мошонку не опускается) – у 24 (28,6%) больных, IIIA тип (прямые паховые грыжи) – в 26 (30,9%) случаях, IIIB тип (косые паховые грыжи с расширенным внутренним паховым кольцом, грыжевой мешок часто находится в мошонке) – в 25 случаях (29,7%), IVA тип (рецидивные прямые паховые грыжи) – в 2 (2,4%) и IVB тип (рецидивные косые паховые грыжи) – в 4 (4,8%) наблюдениях. В основной группе I тип паховой грыжи установлен у 1 (1,9%) пациента, II тип – у 27 (51,9%), IIIA тип – у 7 (13,5%), IIIB тип – у 12 (23,1%), IVA тип – у 2 (3,9%) пациентов, а IVB тип – в 3 (5,7%) наблюдениях.

Большинство пациентов поступили в стационар: в сроки до 8 ч. с момента ущемления в основной группе – 71,2% случаев, в контрольной – 57,1%; в период времени с 8 до 12 ч.: в 1-й группе – 17,3% пациентов; во 2-й группе – 11,9%; а при сроках ущемления более 12 ч.: в 1-й группе – 11,5%; во 2-й группе – 31%.

Пациенты с осложненной ущемленной паховой грыжей встречались в обеих группах. В структуре осложнений ущемленных паховых грыж острая кишечная непроходимость отмечена в 5 (9,6%) наблюдениях в 1-й группе, в 18 (21,4%) – во 2-й группе; некроз тонкой кишки – в 7 (13,5%) наблюдениях в 1-й группе, в 17 (20,2%) – во 2-й группе; некрозы различных отделов толстой кишки – в 6 (7,2 %) наблюдениях во 2-й группе; некроз большого сальника – в 2 (3,8%) наблюдениях в 1-й группе, в 8 (9,5%) – во 2-й группе; а также флегмона грыжевого мешка установлена в 2 (2,4%) наблюдениях во 2-й группе.

Результаты и их обсуждение. При поступлении всем пациентам 2-й группы после физикального обследования выполнялись стандартные лабораторные исследования, по показаниям обзорная рентгенография брюшной полости. У всех пациентов 1-й группы при поступлении применялась индивидуальная лечебно-диагностическая тактика, которая заключалась в последовательном использовании инструментальных методик для проведения дифференциального диагностического поиска. В отдельных случаях, если после объективного осмотра диагноз ущемления исключить было невозможно, проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) паховой области и органов брюшной полости. При невысокой информативности УЗИ применялась спиральная компьютерная томография живота (СКТ), а чаще выполнялась диагностическая лапароскопия, которая в 100% позволяла исключить или подтвердить диагноз.

Проведенный анализ взаимоотношения частоты и характера осложнений с длительностью ущемления в контрольной группе позволил установить, что они значительно увеличивались при сроках ущемления более 8 ч. Так, при ущемлении до 8 ч осложнения ущемления были отмечены в 4,8% наблюдениях, в сроки 8–12 ч – у 14,4%, а основное количество осложнений – 41,7% пришлось на пациентов с длительностью ущемления более 12 ч.

Большинство пациентов основной группы благодаря разработанной диагностической тактике были прооперированы в сроки до 8 ч. с момента ущемления. Тогда как в контрольной группе в эти сроки прооперированы только 37% пациентов, а большинство оперативных вмешательств были выполнены в более поздние сроки от момента ущемления (табл. 1). При этом оперативное вмешательство с резекцией ущемленного органа во 2-й группе выполнено в 35,7% случаев, а в 1-й группе только в 17,3%.

Таблица 1

Сроки выполнения хирургического вмешательства у больных с ущемленными паховыми грыжами от момента ущемления

Время с момента ущемления до хирургического вмешательства	Группа			
	основная		контрольная	
	абс.	%	абс.	%
до 8 ч	29	55,8	31	36,9
8–12 ч	11	21,1	16	19,1
более 12 ч	12	23,1	37	44

В контрольной группе были использованы различные способы закрытия грыжевых ворот: у 16 (19,1%) больных пластика не выполнялась, у 59 случаев (70,2%) – осуществлена пластика местными тканями (как правило, по способу Бассини, Постемпскому, Жирару – Спасокукоцкому и др.), и лишь у 9 случаев (10,7%) выполнена операция Лихтенштейна. В 13 (15,5%) случаях выполнялись такие заведомо патогенетически не обоснованные операции, как пластика передней стенки пахового канала.

Учитывая данные ретроспективного анализа и неудовлетворенность ранее полученными результатами в лечении пациентов основной группы использовалась разработанная индивидуальная лечебно-диагностическая тактика, которая основывалась на следующих принципах.

1. Если срок ущемления паховой грыжи не превышает 8 ч, то при отсутствии противопоказаний к наложению карбоксиперитонеума выполняется диагностическая лапароскопия. При этом проводится оценка жизнеспособности ущемленного органа, диаметра грыжевых ворот и степени несостоятельности задней стенки пахового канала, а также ревизия органов брюшной полости.

2. После устранения ущемления, в случае жизнеспособности ущемленного органа выполняется трансабдоминальная предбрюшинная герниопластика по общепринятой методике. Данный подход был применен в 25 (48%) случаях.

3. Если срок ущемления превышает 8 ч или имеются противопоказания к диагностической лапаро-

скопии, то выполняется операция по устранению ущемленной паховой грыжи традиционным доступом. При жизнеспособности ущемленного органа применяли протезирующую герниопластику (операция Лихтенштейна), что было выполнено у 18 (34,6%) пациентов. В случае некроза ущемленного органа после его резекции осуществляли пластику задней стенки пахового канала по Бассини – в 9 (17,3%) случаях.

Особенностью устранения ущемления паховой грыжи с использованием эндовидеохирургических технологий является то, что в момент создания карбоксиперитонеума при общей анестезии за счет релаксации и растяжения мышц передней брюшной стенки в 80% наблюдений происходит самопроизвольное вправление ущемленных органов без рассечения ущемляющего кольца. Кроме того, использовались следующие приёмы: при выявлении ущемления тонкой или толстой кишки для обозначения пострадавшего участка на брыжейку приводящей и отводящей части кишки в пределах здоровых тканей монополярным электродом электрокоагулятора наносили коагуляционные метки. Устранение ущемления кишки достигалось тракцией органа «мягким» зажимом со стороны брюшной полости и мануальным давлением на переднюю брюшную стенку снаружи. Для определения жизнеспособности кишки оценивали цвет и состояние серозной оболочки, перистальтику и пульсацию сосудов брыжейки. Состояние кровообращения оценивали путем выполнения интраоперационно УЗИ в режиме дуплексного сканирования лапароскопическим датчиком, подводя его непосредственно к участку брыжейки кишки, обозначенной ранее нанесенными метками. После того, как участок ущемленной кишки признавался жизнеспособным, выполняли трансабдоминальную предбрюшинную пластику паховой грыжи. Оперативное вмешательство завершали установкой полихлорвинилового дренажа в предбрюшинное пространство, который выводили наружу через 5 мм порт (патент на изобретение Российской Федерации. Решение о выдаче от 28.03.2017. Заявка № 2016122406 (035081), заявл. 06.06.2016).

В послеоперационном периоде осложнения местного характера чаще встречались во 2-й группе у 25 (29,9%) пациентов и у 3 (5,7%) пациентов в 1-й группе. Причем большинство из них были прооперированы в сроки более 8 ч. с момента ущемления (табл. 2).

Осложнения общего характера встречались у 12% пациентов контрольной группы, при этом в 50% осложнения носили сочетанный характер. Возникли следующие осложнения: пневмония – 4,8%, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 2,4%, ранняя спаечная кишечная непроходимость – 2,4%, мезентериальный тромбоз – 2,4%, перитонит – 1,2%, желудочно-кишечное кровотечение – 1,2% и др. В основной группе наблюдалось только одно (1,2%) осложнение – ранняя спаечная кишечная непроходимость.

Летальные исходы были только в контрольной группе: из 84 пациентов умерли 7, что составило 8,3%. В основной группе летальных исходов не было.

Основными причинами летальных исходов во 2-й группе были полиорганная недостаточность – 3 случая (3,6%); острая сердечно-сосудистая недостаточность – 2 случая (4,2%); тромбоэмболия легочной артерии – 1 (1,2%); мезентериальный тромбоз, перитонит – 1 случай (1,2%). Отмечалась отчетливая взаимосвязь между частотой летальных исходов и временем выполнения оперативного вмешательства. Так, в 6 летальных случаях из 7, оперативное лечение было осуществлено позднее 8 часов с момента ущемления.

Выводы

Комплексный диагностический подход, включающий применение УЗИ, СКТ передней брюшной стенки и органов брюшной полости, диагностической лапароскопии, позволяет в 100% случаев своевременно поставить правильный диагноз и адекватно оценить жизнеспособность ущемленных органов.

Ущемленный характер паховой грыжи не является противопоказанием к использованию протезирующих методик герниопластик, в том числе лапароскопической, при сроках ущемления до 8 ч и сохраненной жизнеспособности ущемленного органа.

При ущемлении паховой грыжи более 8 ч и/или при наличии противопоказаний к лапароскопии при отсутствии некроза ущемленного органа целесообразно использование герниопластики по Лихтенштейну. В случае некроза ущемленного органа после его резекции целесообразно завершение оперативного

Таблица 2

Распределение больных с ущемленными паховыми грыжами по частоте местных послеоперационных осложнений в зависимости от сроков ущемления

Местные послеоперационные осложнения	Основная						Контрольная					
	до 8 ч		8–12 ч		>12 ч		до 8 ч		8–12 ч		>12 ч	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серома раны	00	00	01	01,9	70	00	00	00	10	00	07	08,3
Инфильтрат раны	00	00	40	00	51	11,9	00	00	02	01,2	14	44,8
Нагноение раны	00	00	00	00	40	00	0	00	00	00	05	06,0
Фуникулит	00	00	20	00	21	11,9	1	01,2	02	02,4	12	22,4
Водянка яичка	10	00	10	10	10	00	00	00	–1	01,2	01	01,2

вмешательства в виде пластики задней стенки пахового канала по Бассини.

Предложенный дифференцированный лечебно-диагностический алгоритм лечения пациентов с ущемленными паховыми грыжами с применением диагностической лапароскопии и лапароскопической герниопластики позволяет достоверно снизить частоту общих послеоперационных осложнений с 25 до 1,9% и местных осложнений с 29,8 до 5,7%, а также уровень летальности с 8,3 до 0% ($p<0,05$).

Литература

1. Ермолов, А.С. Общие принципы хирургического лечения ущемленных грыж брюшной стенки / А.С. Ермолов [и др.] // Мед. альманах. – 2009. – № 3. – С. 23–24.
2. Жуков, Б.Н. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки / Б.Н. Жуков [и др.] // Хирургия. – 2014. – № 8. – С. 67–70.
3. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2015 год. – СПб.: Стикс, 2016. – 16 с.
4. Коваленко, А.А. Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в ее снижении / А.А. Коваленко [и др.] // Вестн. СПбГУ. – 2007. – № 3 (11). – С. 80–94.
5. Криворучко, И.А. Осложнения лапароскопической пластики паховых грыж / И.А. Криворучко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2015. – № 3 (72) – С. 123–125.
6. Bittner, R. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal Hernia / R. Bittner [et al.] // Surg. Endosc. – 2011. – № 25. – P. 2777–2780.
7. Deeba, S. Laparoscopic approach to incarcerated and strangulated inguinal hernias / S. Deeba [et al.] // JSLS. – 2009. – № 13. – P. 327–331.
8. Legnani, G.L. Laparoscopic transperitoneal hernioplasty (TAPP) for the acute management of strangulated inguino-crural hernias: a report of nine cases / G. L. Legnani [et al.] // Hernia. – 2008. – № 12 (2). – P. 185–188.
9. Miserez, M. Update with level 1 studies of the European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients / M. Miserez [et al.] // Hernia. – 2014. – № 18 (2). – P. 151–163.
10. Nyhus, L.M. Classification of groin hernia: milestones / L.M. Nyhus // Hernia. – 2004. – № 2 (8). – P. 87–88.
11. Poelman, M.M. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias / M.M. Poelman [et al.] // Surg. Endosc. – 2013. – 29 p.

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, S.V. Petrov, G.M. Rutenburg, A.A. Kozobin, A.M. Danilov

Tactical and technical features of the treatment of strangulated inguinal hernias

Abstract. *The results of treatment of 136 patients with strangulated inguinal hernia were analyzed. As in the main and in the control group the majority were men mostly with oblique inguinal hernias. When assessing the retrospective material the regularities in development of complications prejudice, and postoperative complications are associated primarily with temporal parameters. Among patients admitted after 8 hours from the time of infringement, has significantly increased the number of complicated forms of infringement, as well as complications in the postoperative period. In the control group there was no single diagnostic and treatment algorithm and were not used endovideosurgical techniques. It was found that the majority of unsatisfactory results of treatment are associated with untimely performed surgical interventions, including with rare forms of infringement. To improve the results of treatment of patients in the prospective group was developed and introduced into clinical practice differential diagnostic and treatment algorithm that includes ultrasound, CT of the anterior abdominal wall and abdomen and diagnostic laparoscopy. In the study, it was shown that the infringement of inguinal hernia is not a contraindication to prosthetic hernioplasty methods, provided the viability of the strangulated organ. The developed indications and contraindications to the use of endovideosurgical techniques and algorithm to evaluate the viability of the strangulated organ. The use of the proposed diagnostic and treatment strategy allowed to reduce the level of complications from 25 to 1,9%, local complications from 29,8 to 5,7%, while the fatality rate from 8,3 to 0% ($p<0,05$).*

Key words**:** *strangulated inguinal hernia, diagnostic algorithm, ultrasound examination of the abdomen, diagnostic laparoscopy, Liechtenstein operation, laparoscopic hernioplasty, postoperative complications.*

Контактный телефон: 8-911-197-93-43; e-mail: dr.sigua@gmail.com

УДК 616.643–089.844

Л.М. Синельников, А.Ю. Шестаев, В.В. Протощак,
П.А. Бабкин, Е.Г. Карпущенко, А.М. Гулько, А.И. Матич

Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в восстановлении донорского места у пациентов с буккальной уретропластикой

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматривается возможность применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы у пациентов с аугментационной уретропластикой буккальным лоскутом. Установлено, что у больных, которым выполнялось ушивание ложа слизистой щеки с интраоперационным введением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в область ложа (4-я группа) болевой синдром был ниже, чем у больных без ушивания и без введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (1-я группа), у пациентов только с ушиванием раны щеки (2-я группа) и пациентов, которым проводилось введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами без ушивания щечного деу фекта (3-я группа). Медиана интенсивности болевого синдрома на 2-е сутки составила 3 балла, на 3-й день – 2,6 балла, на 4-й день – 1,9 балла (p<0,001). Статистически значимых различий среди больных 2-й, 3-й и 4-й групп до 4-го дня наблюдения не выявлено. На 5-й день в 4-й группе медиана составляла 4,2 балла, в 1-й группе – 1,6 балла, во 2-й и 3-й группах – 3,3 балла, (p<0,001). Парные сравнения групп установили статистически значимые различия болевого синдрома в 1-й и 4-й группах по сравнению с показателем 3-й группы (p<0,001 и p=0,007 соответственно). Между показателями 2-й и 3-й групп различия были несущественными (p=0,75). Трудности при открывании рта на 1-е сутки отмечали 21,9; 11,7; 21,2 и 14,7% для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (p=0,117). На 5-е сутки асимметрия лица была у 90,2, 51,4, 90,9 и 47% пациентов из 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (p<0,001). К концу первой недели вышеуказанных жалоб пациенты не предъявляли. К концу первого месяца жалобы на снижение чувствительности щеки остались у одного человека (3,2%) из 1-й группы и у одного (2,6%) из 2-й группы (p=0,623). К 6-му месяцу вышеуказанные симптомы отсутствовали. Таким образом, использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комбинации с ушиванием дефекта внутренней поверхности щеки позволило снизить послеоперационный болевой синдром в 2,5 раза по сравнению с группой пациентов без ушивания ложа щеки и введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.*

Ключевые слова: *буккальный лоскут, щечный лоскут, уретропластика, болевой синдром, качество жизни, осложнения, аутоплазма, тромбоциты.*

Введение. «Золотым стандартом» одноэтапного лечения протяженных стриктур уретры признана аугментационная уретропластика [14, 19]. По мнению ведущих мировых экспертов, буккальная слизистая является идеальным пластическим материалом для пересадки в уретру [5, 6]. В настоящее время существуют единичные публикации, содержащие сведения о характере и виде периоперационных осложнений, сопровождающих забор буккальной слизистой. Так, по данным N. Dublin и L.H. Stewart [7], в течение первой недели после операции порядка 60% пациентов предъявляют жалобы на отечность щек, около 75% испытывают трудности при открывании рта, а каждый десятый пациент отмечает сильный болевой синдром в ротовой полости. Ведется дискуссия относительно того, требуется ли ушивание ложа внутренней поверхности щеки после забора аутотрансплантата, в зависимости от этого – каков риск возникновения кровотечения, степень и продолжительность болевого синдрома, какой диеты и как долго ее следует придерживаться пациентам [15, 17, 22].

Перспективным направлением улучшения репаративных возможностей донорской зоны является использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ). В норме концентрация тромбоцитов в крови составляет 200000 (±75000) в 1 микролитре. Ангиогенный эффект проявляется при концентрации тромбоцитов около 1000000 в 1 микролитре [12, 13]. Существует множество протоколов получения богатой тромбоцитами аутоплазмы, однако единого стандарта нет. Чаще пользуются методикой двойного центрифугирования, заключающейся в отделении плазмы от красных и белых кровяных клеток с ее последующей концентрацией [23].

Механизм действия АОТ обусловлен разрушением α-гранул тромбоцитов, содержащих более 30 факторов роста, основные из них: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), три изомера тромбоцитарных факторов роста (platelet derived growth factor – PDGF-$\alpha\alpha$, PDGF-$\alpha\beta$, PDGF-$\beta\beta$), два трансформирующих фактора роста (transforming growth factor – TGF-β1, TGF-β2) и эпителиальный фактор роста (epithelial growth factor EGF), которые являются триггерами тканевой репарации [13].

Существует два метода «активации» (высвобождения) факторов роста из тромбоцита – добавлением в

АОТ препаратов, содержащих тромбин или кальций; физическим воздействием, например заморозкой или обработкой ультразвуковой волной [16, 20, 21]. Полученный продукт вводится местно в виде раствора.

Активное внедрение в клиническую практику АОТ началось в 1980–1990 г., сегодня аутоплазма эффективно применяется в травматологии, стоматологии, челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной, ортопедической, сердечно-сосудистой хирургии, в трансплантологии, оториноларингологии, офтальмологии, спортивной медицине и косметологии [4, 8, 10].

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований АОТ позволяют предполагать, что этот метод может улучшить регенерацию донорского места, снизить количество осложнений и повысить качество жизни пациентов после буккальной уретропластики.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения пациентов с аугментационной уретропластикой буккальным лоскутом путем применения АОТ.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты лечения 136 мужчин, проходивших обследование и лечение в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 2010 по 2016 г. по поводу стриктур мочеиспускательного канала, которым выполнялась увеличительная уретропластика слизистой оболочкой щеки. При этом пациенты были распределены на четыре группы. В 1-ю группу вошел 31 пациент без ушивания и без введения АОТ. 2-я группа – 38 пациентов только с ушиванием раны щеки. 3-я группа – 33 пациента, которым проводилось введение АОТ без ушивания щечного дефекта. 4-я группа – 34 мужчины, которым выполнялось ушивание ложа слизистой щеки с интраоперационным введением АОТ в область ложа. Для снижения контаминации ран и уменьшения времени манипуляции операция выполнялась бригадой из 2 групп хирургов по 2 человека. Первая группа работала на мочеиспускательном канале, вторая – на ротовой полости.

Методика забора щечного лоскута. Размер требуемого лоскута определялся интраоперационно первой группой хирургов после определения проксимальной и дистальной границ структуры уретры. С целью обеспечения свободного доступа к внутренней поверхности щеки использовалась интраназальная интубация трахеи. Для исключения повреждения выводного протока околоушной слюнной железы (проток Стенсена) проводили его маркировку. После обработки ротовой полости раствором антисептика и гидропрепаровки слизистой щеки (раствор лидокаина 0,5% – 15 мл и 10 мл раствора адреналина в концентрации 1:100000) с помощью скальпеля и ножниц производили выкройку трансплантата по заранее размеченной операционным маркером поверхности [2].

В первой и второй группах ушивание дефекта щеки осуществляли непрерывным швом рассасывающегося материала (кетгут 2/0). Электрокоагуляцию у этих групп пациентов не использовали. В третьей и четвертой группах пациентов для достижения гемостаза ложа щеки использовали монополярную коагуляцию (аппарат «Söring MBC 601 UAM», Германия).

В 3-й и 4-й группах пациентов для получения АОТ использовали общепринятую методику [1]. Для этого венозную кровь собирали в четыре стерильных вакуумных контейнера объемом по 9 мл, содержащих 0,5 мл цитрата натрия. Затем кровь центрифугировали (аппарат «VEB DDR – 7123», Германия) при скорости 4400 оборотов в мин (900 g) в течение 5 мин. Полученный верхний слой плазмы подвергали повторному центрифугированию при скорости 4700 оборотов в мин (1000 g) в течение 10 мин. После этого с помощью калиброванного дозатора из пробирок удалялся слой плазмы до отметки 1 мл. В результате получалось около 4 мл АОТ (рис. 1). Активация тромбоцитов проводилась 10% раствором кальция хлорида в соотношении 1:10. Полученную субстанцию вводили под слизистую щеки до забора донорского материала и после – в раневую поверхность с помощью инсулинового шприца емкостью 1 мл.

Для исключения хронических очагов инфекции в ротовой полости всем пациентам перед операцией проводился осмотр врачом-стоматологом. В рамках исследования проводился анализ послеоперационных осложнений (трудности при открывании рта, асимметрия лица, проблемы со слюноотделением, ограничения в характере принимаемой пищи) на 1-й и 6-й месяц после операции. В первые пять дней после операции пациенты заполняли визуальную аналоговую шкалу боли, которая представляет собой прямую линию длиной 10 см (рис. 2).

Пациентам предлагалось сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой ими боли. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли – 0, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная, невыносимая боли – 10. Расстояние между левым концом линии и сделанной отметкой измерялась в миллиметрах и для удобства подсчета переводилась в баллы (10 мм = 1 балл) [11].

Ориентировочный расчет площади S (см^2) аутотрансплантата проводили по формуле расчета площади эллипса:

$$S=\pi\times R\times r,$$

где π – математическая константа (≈3,14); R – радиус большой полуокружности; r – радиус малой полуокружности.

Математико-статистическая обработка данных осуществлялась с помощью модуля «Анализ» программы Statistica 10.0 [3]. Для описания количественных данных применяли медиану и межквартильный интервал. Сравнение показателей с нормальным распределением проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для множественного сравнения независимых групп использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна – Уитни. Величину уровня значимости «p» при

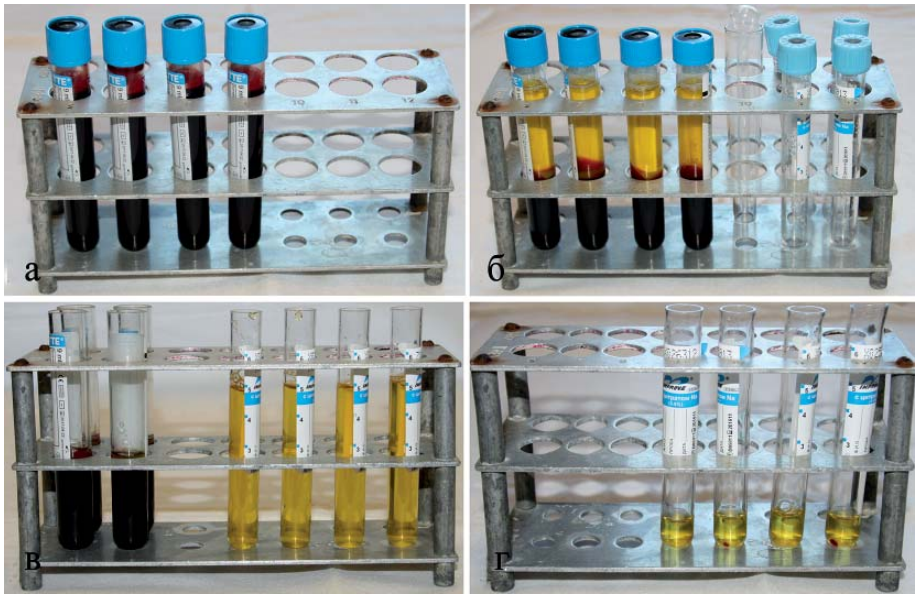


Рис. 1. Методика получения богатой тромбоцитами аутоплазмы: а – венозная кровь в стерильных контейнерах с цитратом натрия; б – разделение крови на фракции; в – забор верхнего слоя аутоплазмы; г – нижний слой аутоплазмы

проверке статистических гипотез принимали равной 0,05. Если значение «p» было меньше 0,001, то «p» выражали в виде «p<0,001».

Результаты и их обсуждение. Значимых различий по возрасту, продолжительности послеоперационного лечения и площади раневой поверхности среди исследуемых групп не выявлено (табл. 1).

Установлено, что в 4-й группе в послеоперационном периоде болевой синдром был ниже начиная со вторых суток. Медиана интенсивности болевого синдрома составила 3 балла (квартильный размах 2,1–3,9), что значимо отличалось от других групп (p<0,001). На третьи сутки медиана составила 2,6 балла (квартильный размах 1,9–3,1) (p<0,001). На четвертые сутки медиана интенсивности болевого синдрома для 4-й группы составила – 1,9 балла (квартильный размах 1,0–2,5) (p<0,001). При этом статистически значимых различий среди 1-й, 2-й и 3-й группами не выявлено.

На 5-е сутки медиана интенсивности болевого синдрома имела наименьшее значение в 4-й группе, составляя 1,6 балла (квартильный размах 0,5–2,3), во второй и третьей группах составляла 3,3 балла (квартильные размахи 2–4 и 2,1–4,5 соответственно), в четвертой группе была наивысшей и составляла 4,2 балла (квартильный размах 3,1–5,4). Наблюдаемые различия болевого синдрома были статистически значимыми (p<0,001) (табл. 2).

Парные сравнения групп с помощью критерия Манна – Уитни позволили установить статистически значимые различия болевого синдрома на пятые сутки послеоперационного периода в первой и четвертой группах по сравнению с показателем третьей группы (p<0,001 и p=0,007 соответственно). Между показателями второй и третьей групп различия были несущественными (p=0,75), рисунок 3.

Среди послеоперационных осложнений выделяли: трудности при открывании рта, асимметрию лица, проблемы со слюноотделением, ограничения в характере принимаемой пищи (табл. 3).

На 1-е сутки после операции во всех группах пациентов встречались трудности при открывании рта, составляя 22,6; 10,5; 21,2 и 14,7% для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (p=0,117). К концу первой недели вышеуказанных жалоб пациенты не предъявляли. Во всех группах у большинства пациентов в послеоперационном периоде наблюдалась асимметрия лица, связанная с отеком мягких тканей. Отечность на пятые сутки наблюдалась у 90,3; 50; 90,9 и 47% для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно. Наблюдаемые различия были статистически значимыми (p<0,001). К концу первой недели послеоперационно-

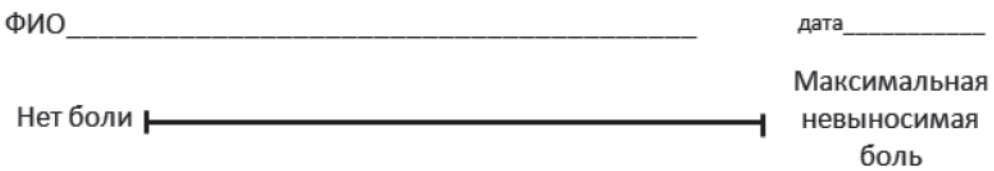


Рис. 2. Визуально аналоговая шкала боли

Таблица 1

Распределение пациентов по предоперационным параметрам, среднее ± ст. отклонение

Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Возраст, лет	58,8±16,7	60,3±16,8	59,7±15,6	63,1±15,1	0,52
Продолжительность госпитализации после операции, дни	12,3±4,8	11,9±4,7	12,1±5,5	10,6±3,6	0,5
Площадь забора лоскута, см^2					
Односторонний	4,45±1,49	3,99±1,25	4,65±1,17	4,57±1,74	0,45
Двусторонний	8,17±2,04	7,89±1,96	8,36±1,57	8,25±2,07	0,26
Сторона забора лоскута, абс (%)					
Односторонний	27 (87,1)	35 (92,1)	29 (87,9)	32 (94,1)	0,51
Двусторонний	4 (12,9)	3 (7,9)	4 (12,1)	2 (5,9)	0,47

го периода у всех прооперированных отсутствовали элементы асимметрии лица. Онемение лица на пятые сутки отмечали 16,1; 18,4; 15,2 и 11,7% пациентов из 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (p=0,924).

Возможным прием жидкой пищи на первые сутки после операции считали 85,4; 95,6; 90,9 и 97% пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (p=0,076). На третьи сутки твердая пища была приемлема для

Таблица 2

Распределение интенсивности болевого синдрома, медиана (квартильный размах)

Сутки	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	4-я	
1-е	5,4 (4,6–5,8)	4,9 (3,6–6,0)	4,9 (3,6–5,9)	3,75 (2,3–4,6)	0,014
2-е	5,1 (4,3–5,5)	4,5 (3,3–5,5)	4,5 (3,4–5,5)	3,0 (2,1–3,9)	<0,001
3-е	4,1 (3,9–5,5)	4,1 (3,2–5,5)	4,1 (3,2–5,1)	2,6 (1,9–3,1)	<0,001
4-е	4,7 (3,7–5,1)	3,6 (2,5–4,8)	3,6 (2,5–4,5)	1,9 (1,0–2,5)	<0,001
5-е	4,1 (3,2–4,7)	3,3 (2,3–4,2)	3,3 (2,1–4,5)	1,6 (0,5–2,3)	<0,001

Таблица 3

Послеоперационные осложнения, абс. (%)

Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Трудности при открывании рта					
1-е сутки	7 (22,6)	4 (10,5)	7 (21,2)	5 (14,7)	0,117
1-я неделя	–	–	–	–	–
Асимметрия лица					
5-е сутки	28 (90,3)	19 (50,0)*	30 (90,9)	16 (47)*	<0,001
1-я неделя	–	–	–	–	–
Онемение щеки					
5-е сутки	5 (16,1)	7 (18,4)	5 (15,2)	4 (11,7)	0,924
1-й месяц	1 (3,2)	1 (2,6)	–	–	0,623
Характер питания					
Жидкая пища (на 1-е сутки)	27 (87,1)	34 (89,4)	30 (90,9)	33 (97)	0,076
Твердая пища (на 3-и сутки)	11 (35,5)	31 (81,6)*	17 (51,5)	29 (85,3)*	<0,001

Примечание: * – значимые отличия 2-й и 4-й групп от 1-й и 3-й групп.

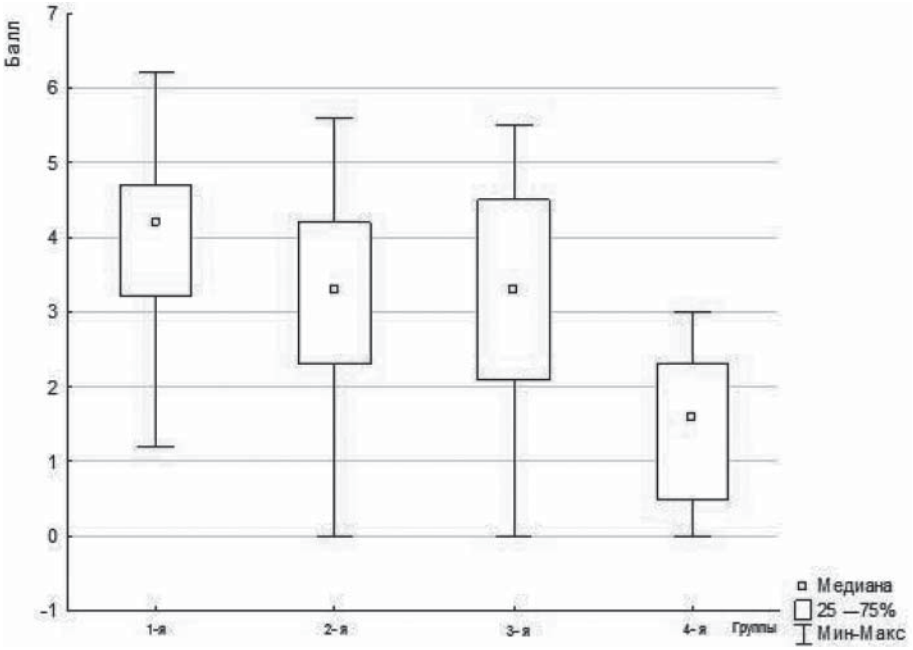


Рис. 3. Распределение баллов «Шкала интенсивности боли» по группам на 5 сутки после операции

36,6; 88,2; 51,5 и 85,3% пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно (p<0,001).

Проблем со слюноотделением, связанных с пережатием выводного протока околоушной слюнной железы, не выявлено.

Этапы заживления раны щеки у пациента с введением АОТ и без ушивания ложа представлены на рисунке 4.

При контрольном обследовании через 1 и 6 месяцев из исследования по различным причинам выбыло 7 человек, у оставшихся 129 человек ограничений в диете, нарушений открывания рта, асимметрии лица и болевого синдрома в области щек не наблюдалось. К концу первого месяца жалобы на снижение чувствительности щеки остались у одного человека (3,2%) из 1-й группы и у одного (2,6%) из 2-й группы

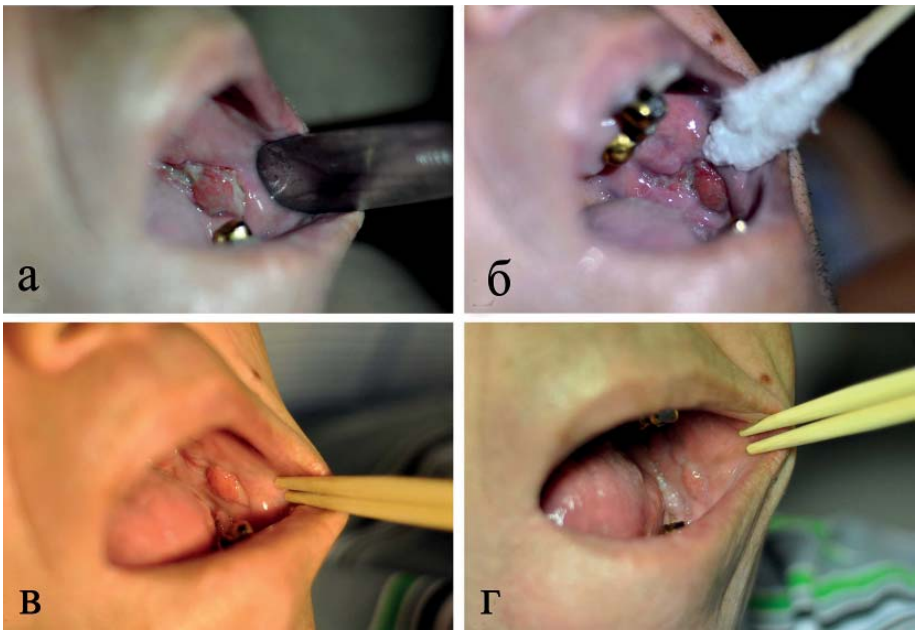


Рис. 4. Этапы заживления раны щеки без ушивания ложа: а – 1-е сутки после операции (рана покрыта фибрином); б – 3-и сутки после операции (рана с элементами замещения грануляционной тканью); в – 5-е сутки после операции (рана полностью покрыта грануляционной тканью); г – 10-е сутки после операции (замещение дефекта щечным эпителием)

(p=0,623). К 6-му месяцу вышеуказанные симптомы отсутствовали.

Взятие пластического материала с внутренней поверхности щеки при соблюдении методики и наличии достаточного опыта хирурга сопровождается минимальными интра- и послеоперационными осложнениями. По нашему мнению, донорское ложе по возможности должно быть ушито, так как это сопровождается меньшим количеством периоперационных осложнений. Если необходим широкий лоскут или забор материала распространяется на внутреннюю поверхность губы – эта зона должна оставаться не ушитой, чтобы избежать возможных косметических дефектов. Внедрение методики введения АОТ позволяет снизить болевой синдром. Механизм действия АОТ на восстановление нервных волокон является не до конца изученным. В исследованиях последних лет, посвященных вопросам регенеративного потенциала АОТ, предполагается, что комплекс факторов роста, содержащихся в α-гранулах тромбоцитов, включая фактор роста нервной ткани (nerve growth factor, NGF), нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), способствуеют восстановлению иннервации тканей [9, 18].

В группе с использованием АОТ и ушиванием донорского ложа отмечено снижение болевого синдрома начиная со вторых суток. К концу первого месяца наблюдения болевой синдром исчезал во всех исследуемых группах. Предполагаем, что преобладание пациентов с болевым синдромом в группах без ушивания донорского ложа можно объяснить термическим повреждением нервных волокон при использовании электрокоагуляции.

Среди интраоперационных осложнений у одного пациента возникло кровотечение из щечной артерии, что, по-видимому, связано с нарушением техники забора лоскута на этапах освоения методики. Наиболее распространенным послеоперационным симптомом во всех группах пациентов являлся отек мягких тканей, который на 5-е сутки встречался у каждого второго в группах с ушиванием донорского ложа и у 90% обследуемых без ушивания.

Нарушение чувствительности полости рта на пятые сутки после операции отмечали от 11 до 17% пациентов. К концу первого месяца чувствительность восстановилась менее чем у 3%, а к шестому – у всех пациентов.

Не менее важным элементом, влияющим на качество жизни, является характер питания пациентов в послеоперационном периоде. Так, жидкая пища была приемлема на первые сутки после операции для большинства пациентов всех групп, в то время как твердую пищу на третьи сутки могли употреблять более 85% пациентов группы с ушиванием ложа и менее половины пациентов из групп без ушивания ложа.

Интраоперационная маркировка выводного протока околоушной слюнной железы позволяет избежать последствий его частичного или полного пережатия – ускоренного выбрасывания слюны или образования кист протока железы.

Заключение. Использование АОТ в комбинации с ушиванием дефекта внутренней поверхности щеки позволяет снизить послеоперационный болевой синдром в 2,5 раза по сравнению с группой пациентов без ушивания ложа щеки и введения АОТ. Возвращение пациентов к обычному образу жизни после процедуры забора буккального лоскута в среднем составляет 1 месяц.

Литература

1. Пат. № 2514639 Российская Федерация, МПК A61K35/162006.01. Способ лечения эректильной дисфункции / М.Е. Чалый, Я.Ф. Вилькин, М.В. Епифанова; опубл. 27.04.2014, БИ № 12. – С. 112–114.
2. Синельников, Л.М. Аугментационная уретропластика свободными лоскутами при протяженных стриктурах передней уретры у мужчин / Л.М. Синельников [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 3 (39). – С. 29–33.
3. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
4. Фатхуллина, Л.С. Роль трансфузии концентрата тромбоцитов при кардиохирургических операциях / Л.С. Фатхуллина, Р.К. Джорджикия, И.М. Рахимуллин // Вестн. современной клин. мед. – 2014. – Т. 7, №. 5. – С. 56–58.
5. Barbagli, G. Anterior urethral strictures / G. Barbagli, E. Palminteri, M. Lazzeri // B.J.U. Int. – 2003. – Vol. 92, № 5. – P. 497–505.
6. Chapple, C. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: the management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty / C. Chapple [et al.] // Urology. – 2014. – Vol. 83, Suppl. 3. – P. 31–47.
7. Dublin, N. Oral complications after buccal mucosal graft harvest for urethroplasty / N. Dublin, L.H. Stewart // B.J.U. Int. – 2004. – Vol. 94, № 6. – P. 867–869.
8. Gentile, P. The use of adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet rich plasma in regenerative plastic surgery / P. Gentile [et al.] // Stem Cells. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 117–134.
9. Huang, Y. Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities / Y. Huang Int. J. Oral Sci. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 1–9.
10. Liddle, A.D. Platelet-rich plasma in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review / A.D. Liddle, E.C. Rodr guez-Merch n // Am. J. Sports Med. – 2014. – Vol. 43, № 10. – P. 2583–2590.
11. MacNab, I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients // J. Bone Joint Surg. – 1971. – Vol. 53. – P. 891–903.
12. Martinez-Zapata, M.J. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds / M.J. Martinez-Zapata [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 5. – 68 p.
13. Marx, R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R.E. Marx // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62. – P. 489–496.
14. Mundy, A.R. Urethral strictures / A.R. Mundy, D.E. Andrich // BJU International. – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 6–26.
15. Muruganandam, K. Closure versus nonclosure of buccal mucosal graft harvest site: A prospective randomized study on post operative morbidity // K. Muruganandam [et al.] //Indian J. Urol. – 2009. – Vol. 25, № 1. – P. 72–75.
16. Roh, Y.H. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols / Y. H. Roh [et al.] // Bone Joint Res. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 37–45.

17. Rourke, K. Effect of wound closure on buccal mucosal graft harvest site morbidity: results of a randomized prospective trial / K. Rourke, S. McKinny, B. St Martin // Urology. – 2012. – 79, № 2. – P 443–447.

18. S nchez, M. Platelet-rich plasma, an adjuvant biological therapy to assist peripheral nerve repair / M. S nchez [et al.] // Neural. Regen. Res. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 47–52.

19. Santucci, R.A. Male urethral stricture disease / R.A. Santucci, G.F. Joyce, M. Wise // J. Urol. – 2007. – Vol. 177, № 5. – P. 1667–1674.

20. Stacey, M.C. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing / M. C. Stacey [et al.] // Eur. J. Vas. Endovasc. Surg. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 296–301.

21. Weed, B. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: a pilot study using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / B. Weed [et al.] / Wounds. – 2004. – Vol. 16, № 9. – P. 273–282.

22. Wood, D.N. The morbidity of buccal mucosal graft harvest for urethroplasty and the effect of nonclosure of the graft harvest site on postoperative pain / D.N. Wood [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 580–583.

23. Wu, P.I. Platelet-rich plasma / P.I. Wu, R. Diaz, J. Borg-Stein // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 825–853.

L.M. Sinelnikov, A.Yu. Shestaev, V.V. Protoshchak, P.A. Babkin, E.G. Karpuschenko, A.M. Gulko, A.I. Matich

The effect of platelet rich plasma on the structure of perioperative complications in patients with buccal flap urethroplasty

Abstract. *The possibility of application of platelet-rich autoplasma in patients with an augmentation urethroplasty with buccal flap. It is found that patients treated with the closure of the bed of buccal mucosa with intraoperative administration of autologous platelet rich plasma in the area of the bed (group 4) had lower pain syndrome than patients treated without closure and without administration of autologous platelet rich plasma (group 1), patients only with sutured wounds of the cheek (group 2) and patients who underwent the administration of autologous platelet rich plasma without suturing of the buccal defect (group 3). The median pain intensity on the 2nd day was 3 points, on the 3rd day 2,6 points, on the 4th day of 1,9 points (p<0,001). Statistically significant differences among the 2nd, 3rd and 4th groups of up to the 4th day of observation are not revealed. On the 5th day in the 4th group, the median was 4,2 points, in the 1st group - 1,6 points, in the 2nd and 3rd groups - 3,3 points (p<0,001). Pairwise comparisons revealed statistically significant differences of pain in the 1st and 4th groups compared with the 3rd group (p<0,001 and p=0,007, respectively). In the figures between the 2nd and the 3rd groups the differences were insignificant (p=0,75). Difficulties in opening the mouth in the 1st day were observed in 21,9, and 11,7 to 21,2 and 14,7% for the 1st, 2nd, 3rd and 4th groups respectively (p=0,117). On the 5th day facial asymmetry was in 90,2, 51,4, of 90,9% and 47% patients of 1st, 2nd, 3rd and 4th groups respectively (p<0,001). By the end of the first week, the patients did not make any of the above-mentioned complaints. By the end of the first month, complaints on a decreased cheeks sensitivity remained with one person (3,2 per cent) from the 1st group and with one person (2,6 per cent) from the 2nd group (p=0,623). By the 6th month, the above-mentioned symptoms were absent. Thus, the use of autologous platelet rich plasma in combination with suturing of the defect of the inner surface of a cheek allowed to reduce postoperative pain by 2,5 times compared with patients without suturing the bed of a cheek and without the autologous platelet rich plasma administration.*

Key words: *buccal flap, buccal graft, urethroplasty, pain, quality of life, complications, autoplasma, platelets.*

Контактный телефон: + 7 (911)-788-82-01; e-mail: Z_Karpushe@mail.ru

УДК 616.831.31–079.89

*И.А. Костенко, М.В. Александров, А.Ю. Улитин,
М.М. Тастанбеков, Т.Н. Фадеева,
М.Е. Павловская, Н.Б. Архипова*

Эффективность интраоперационной электрокортикографии при симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

Резюме. *Выполнение интраоперационной электрокортикографии является «золотым стандартом» при удалении внутриполушарных опухолей, ассоциированных с эпилептическим синдромом. Так, электрокортикография – высокоэффективный метод локализации очага эпилептической активности (свыше 70%), в том числе ассоциированной с опухолями височной доли. Однако регистрация электрокортикограммы при опухолях лобных долей головного мозга оказывается менее эффективной. Известно, что низкодифференцированные глиомы (глиобластомы) гораздо чаще других видов опухолей сопровождаются эпилептическими приступами. Основной задачей интраоперационной электрокортикографии является локализация очага эпилептической активности, от радикальности удаления которого зависит прогноз ассоциированного с опухолью эпилептического синдрома. Регистрация интраоперационной электрокортикограммы выполняется в условиях сочетанного воздействия факторов, влияющих на функциональную активность нейронов коры головного мозга. По результатам интраоперационной электрокортикографии при опухолях лобной доли только в 45–55% случаев на интраоперационной электрокортикографии регистрируется устойчивая эпилептическая активность высокого индекса, что позволяет уточнить локализацию эпилептического очага и удалить его в пределах физиологической дозволенности. Остается неуточненным факт регистрации на интраоперационной электрокортикограмме эпилептической активности низкого индекса или полное отсутствие таковой при клинически выраженном эпилептическом синдроме. Так, на интраоперационной электрокортикограмме регистрируются варианты патологической биоэлектрической активности, которые не позволяют идентифицировать эпилептогенную зону. Разрядные формы активности на дооперационной электрокортикограмме зарегистрированы у 33 (53%) пациентов, на пострезекционной электрокортикограмме у 10 (23,6%) зарегистрированы единичные эпилептические разряды или альтернирующий паттерн. По результатам послеоперационной электроэнцефалографии у 4 (6%) пациентов зарегистрирована очаговая эпилептическая активность на фоне грубых диффузных изменений биоэлектрической активности. Вполне возможно, что регистрация эпилептической активности низкого индекса при интраоперационной электрокортикографии зависит от факторов, в том числе связанных с выполнением нейрохирургической операции.*

Ключевые слова: *интраоперационная электрокортикография, эпилептический синдром, опухоли головного мозга, индекс эпилептической активности, нейрофизиологический мониторинг, эффективность, альтернирующий паттерн, резекция эпилептической зоны.*

Введение. Начиная с работ G. Jasper и W. Penfield электрокортикография (ЭКоГ) стала обязательной процедурой в локализации эпилептогенной зоны при хирургическом лечении эпилепсии [7, 3]. Тем не менее интраоперационные условия регистрации биоэлектрической активности весьма специфичны и могут оказывать влияние на диагностическую эффективность нейрофизиологических методов исследования [4]. Интраоперационные исследования выполняются в условиях действия общих анестетиков и антиэпилептических препаратов, принимаемых больным [1, 12]. Учитывая, что длительность регистрации при выполнении операции ограничена, вероятность обнаружения эпилептической и эпилептиформной активности относительно невысока [6, 2]. При симптоматической эпилепсии индекс интериктальной эпилептиформной активности на ЭКоГ низок, поскольку эпилептическая система при таких заболеваниях, как внутриполушарные опухоли головного мозга, не является жестко сформированной, в отличие, например, от фармакорезистентной фокальной эпилепсии [11].

Таким образом, столь низкая вероятность регистрации эпилептиформной активности может выступать лимитирующим фактором для инвариантной локализации зоны начала приступа [5]. Резекция зоны генерации эпилептической активности является ключевым моментом в хирургии эпилепсии, в том числе симптоматической [13].

Цель исследования. Оценить диагностическую эффективность интраоперационной ЭКоГ в локализации зоны начала приступа у больных с симптоматической эпилепсией, ассоциированной с внутриполушарными опухолями головного мозга.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента (в возрасте от 26 до 76 лет, из них 36 женщин) с

симптоматической эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми опухолями лобной доли. Пациенты проходили лечение в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова в 2014–2016 гг. Средняя продолжительность заболевания составила 19,6 месяцев с момента постановки диагноза. Основу работы составил анализ данных анамнеза, результатов нейровизуализационных, патоморфологических и нейрофизиологических исследований.

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) верифицированное новообразование лобной доли; 2) эпилептические приступы, анамнестически совпадающие с прогрессирующим ростом опухоли; 3) эпилептические изменения биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

До операции пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, нейровизуализационные исследования и ЭЭГ. Регистрация ЭЭГ выполнялась на аппаратно-программном комплексе «Neurotravel» фирмы «Ates medica» (Италия). Биоэлектрическая активность регистрировалась в отведениях по системе 10/20 с усредненным референтом. Полоса пропускания – фильтр низких частот (ФНЧ) 50 Гц; постоянная времени 0,3 с.

Всем пациентам выполнено удаление опухоли с нейрофизиологическим контролем. Для верификации эпилептического очага проводилась интраоперационная ЭКоГ. Биоэлектрическая активность коры головного мозга регистрировалась на аппаратно-программных комплексах «Мицар-ЭЭГ-201» фирмы «Мицар» (Россия), «Nicolet One» фирмы «Viasis Healthcare» (Соединенные Штаты Америки) и «Isis iom» фирмы «Inomed» (Германия). Регистрация ЭКоГ проводилась пластинчатым 8-контактным электродом над областью локализации опухоли и отделами коры, непосредственно прилежащими к ней. Пострезекционную ЭКоГ регистрировали над отделами коры, прилегающими к зоне резекции. Условия регистрации: постоянная времени 0,5 с; ФНЧ 50 Гц.

После операции пациентам назначена монотерапия противоэпилептическими препаратами или проведена коррекция дозы. Всем пациентам на 10-е сутки проводилась контрольная ЭЭГ.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office и программной системы Statistica for Windows (версия 6.0).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с внутриполушарными опухолями лобной доли в 44 (70,8%) случаях причиной обращения за медицинской помощью являлось развитие парциального эпилептического приступа или вторично-генерализованного приступа. У 34 (54 %) пациентов впервые возникший эпилептический приступ впоследствии трансформировался в симптоматическую эпилепсию. Эпилептический синдром у пациентов был представлен: парциальными приступами — у 36 (58,3%) пациентов и вторично-генерализованными — у 26 (41,7%). Все пациенты с повторными приступами на догоспитальном этапе получали противоэпилептические препараты. Средняя продолжительности эпилептического синдрома на фоне терапии противоэпилептическим препаратом составила 25,5 мес.

Всем пациентам проведено удаление опухоли лобной доли. При этом тотальное удаление достигнуто у 35 (57%) пациентов, субтотальное – у 15 (24%), частичное – у 12 (19%).

Патоморфологическая характеристика опухолей лобной доли у пациентов была разнообразной. У 13 (20,7%) пациентов диагностирована глиобластома, у 17 (26,7%) пациентов – олигодендроглиома, у 8 (13,3%) – олигоастроцитома, у 8 (13,3%) – нейроцитома, у 8 (13,3%) – метастаз рака, у 4 (7%) – анапластическая астроцитома и у 4 (7%) – фибриллярно-протоплазматическая астроцитома. Таким образом, с учетом патоморфологической характеристики опухолей определяется тенденция: глиобластомы и олигодендроглиомы взаимосвязаны с эписиндромом гораздо чаще других видов опухолей.

У всех пациентов при поступлении на ЭЭГ регистрировались признаки умеренных, выраженных или грубых диффузных изменений биоэлектрической активности (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по характеру изменений биоэлектрической активности на ЭЭГ, абс. (%)

Очаговые изменения	Диффузные изменения			
	отсутствуют	умеренные	выраженные	грубые и очень грубые
отсутствуют	0	14 (23)	9 (15)	5 (8)
неэпилептические	0	14 (23)	14 (23)	5 (8)
эпилептические	5(8)	5 (8)	5 (8)	14 (23)

На этом фоне у 24 (39%) пациентов регистрировалась локальная эпилептическая активность, а у 33 (53%) больных – локальная неэпилептическая активность. В 8% случаев патологические локальные изменения не зарегистрированы.

При интраоперационной ЭКоГ над областью макроскопически неизмененного вещества коры, прилежащей к опухоли, в 53±6% случаев (33 наблюдений из 62) регистрировались различные паттерны эпилептической активности (рис. 1). Виды эпилептических паттернов были классифицированы в зависимости от регистрируемого индекса: спорадические комплексы, продолженная эпилептическая активность, альтернирующий паттерн.

В 22 (36%) наблюдениях паттерн был сформирован либо эпилептиформными комплексами, следовавшими с высокой частотой, либо непрерывно следовавшими разрядными формами. В 7 случаях паттерн ЭкоГ содержал спорадические эпилептические разряды в виде одиночных спайков или комплексов типа «пик-медленная волна». Эпилептиформная активность в

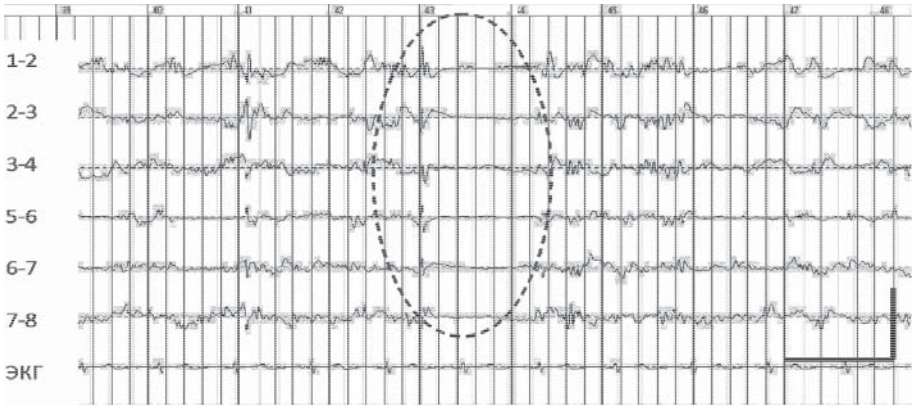


Рис. 1. Паттерн ЭКоГ, зарегистрированный на участке коры, прилегающей к опухоли: одиночные эпилептические комплексы по типу «пик-медленная волна» и постразрядная депрессия. Слева обозначены биполярные отведения электродной сетки 2×4. Справа внизу – калибровочный сигнал: амплитуда 500 мкВ, длительность 1 с

виде альтернирующего паттерна регистрировалась в 4 случаях. Наличие устойчивой эпилептиформной активности на ЭКоГ позволило локализовать эпилептический очаг и уточнить объем резекции.

В 29 случаях (47±6%) над областью коры, прилежащей к зоне резекции, была зарегистрирована патологическая неэпилептическая активность (зональная депрессия активности, вспышки тета- или дельта-волн). Непосредственно над областью опухоли регистрировалась низкоамплитудная медленноволновая патологическая активность (рис. 2).

На пострезекционной ЭКоГ у 47 (76%) пациентов специфических эпилептических изменений паттерна не было зарегистрировано. У 4 (6%) пациентов регистрировалась эпилептическая активность более низкого индекса в виде спорадических эпилептических разрядов высокой амплитуды (500–700 мкВ). В 6 (17,6%) случаях после удаления опухоли регистрировался альтернирующий паттерн биоэлектрической активности коры (табл. 2).

В послеоперационном периоде на фоне противоэпилептической терапии эпилептические приступы в обследованной группе пациентов не наблюдались.

При повторной ЭЭГ, выполненной через 10–14 суток после операции, у 4 (6%) пациентов зарегистрированы признаки локальной эпилептической активности в сочетании с выраженными или грубыми диффузными изменениями. Неэпилептические признаки изменения биоэлектрической активности головного мозга сохранялись у 23 (37%) пациентов. У 35 (57%) пациентов патологические формы активности не зарегистрированы.

Считается, что отдаленный исход хирургического лечения опухолей лобной доли, ассоциированных с эписиндромом, более благоприятен в сравнении с лобнодолевой эпилепсией неопухолевой этиологии. Однако по сравнению с опухолями другой локализации, сопровождающимися эпилепсией, опухоли лобной доли являются предиктором менее благоприятного результата хирургического лечения [14]. В

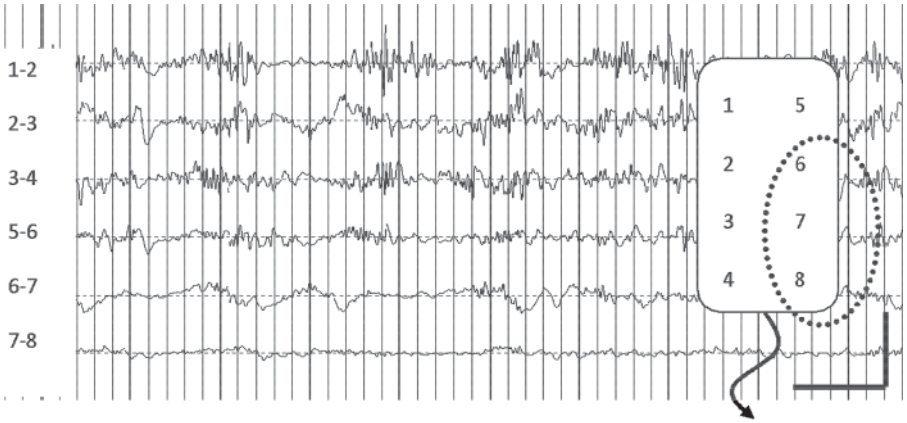


Рис. 2. Паттерн ЭКоГ с частыми разрядами высокоамплитудных высокочастотных волн, регистрируемый в перитуморозной зоне. Выпадение электрической активности в отведениях, расположенных непосредственно над опухолью. Справа: схема расположения электродов сетки 2×4, пунктиром обозначена проекция новообразования. Калибровочный сигнал: 500 мкВ, 1 с

Таблица 2

Частота регистрации паттернов ЭКоГ в обследованной группе, абс. (%)

Показатель	Эпилептическая (разрядная) активность				
	Не регистрируется	Одиночные комплексы	Частые множественные комплексы	Непрерывная	Альтернирующая
До резекции	29 (47)	7 (12)	11 (18)	11 (18)	4 (6)
После резекции	47 (76)	4 (6)	–	–	6 (17,6)

целом при хирургическом удалении новообразований лобной доли головного мозга выполнение интраоперационной ЭкоГ позволяет выявить эпилептическую активность и уточнить объем резекции эпилептического очага в 45–55% случаев. Относительно невысокая эффективность интраоперационной кортикографии может быть объяснена несколькими причинами. Во-первых, интраоперационное исследование выполняется в условиях общей анестезии [10]. Независимо от механизма действия общих анестетиков они неминуемо угнетают активность не только нормальных, но и патологически измененных нейронов, образующих эпилептическую систему. Способность нейронов эпилептической зоны к гиперсинхронной активности в условиях общей анестезии существенно снижается. Кроме того, действие анестетика суммируется с действием антиэпилептических препаратов, что также может существенно снизить индекс эпилептиформной активности на ЭКоГ.

Во-вторых, нейроны коры и глубоких структур мозга во время хирургического вмешательства существенно меняют свою реактивность, переходя по сути в состояние парабиоза. При оперативном вмешательстве на мозг действует целый ряд факторов: механическое воздействие, коагуляция, управляемая гипотония и др. Изменение реактивности нейронов снижает способность нейронных констелляций к синхронизации своей активности, что обусловливает низкий индекс эпилептиформной активности на электрокортикограмме.

В-третьих, при симптоматической эпилепсии, ассоциированной с внутримозговой опухолью, эпилептическая система существует относительно короткий срок. В обследованной группе медиана продолжительности заболевания составила 18 месяцев. Частота приступов также была невысока: три-четыре эпизода за весь период заболевания (до поступления в нейрохирургический стационар). При хирургическом лечении фармакорезистентных фокальнообусловленных форм эпилепсии диагностическая эффективность интраоперационной ЭКоГ при экстратемпоральной локализации эпилептического очага достигает 70–80%. Однако эти больные имеют длительный многолетний анамнез заболевания, очень частые судорожные приступы. Все это свидетельствует в пользу жестко детерминированной патологической системы, сформированной большими констелляциями нейронов, способных к спонтанной гиперсинхронной активности. В этом состоит отличие нейрофизиологических механизмов функционирования патологических систем при симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолью лобной доли, и фармакорезистентной фокально-обусловленной эпилепсией [8].

У пациентов с внутриполушарными одноузловыми опухолями лобной доли, сочетающимися с симптоматической эпилепсией, вероятно, для повышения эффективности хирургического лечения может выполняться продолженный инвазивный мониторинг биоэлектрической активности, который позволит уточнить локализацию эпилептогенной зоны.

Клинический пример. Пациентка Г., 49 лет, диагноз: анапластическая олигодендроглиома левой лобной доли. Длительность анамнеза – около 18 месяцев. Заболевание манифестировало с вторично-генерализованного эпилептического приступа. Впоследствии на фоне политерапии противоэпилептическими препаратами развились частые фокальные моторные приступы. На ЭЭГ регистрируется локальная эпилептиформная активность на фоне выраженных диффузных изменений. Пациентке была выполнена субтотальная резекция опухоли с нейрофизиологическим контролем. До резекции опухоли на интраоперационной ЭКоГ выявить эпилептиформную активность не удалось. При выполнении контрольной ЭКоГ были зарегистрированы признаки «пострезекционной экзальтации»: эпилептиформная активность высокого индекса в форме вспышек острых бета-волн средней амплитуды. В раннем послеоперационном периоде клинических проявлений симптоматической эпилепсии не наблюдалось. Однако на ЭЭГ в этот период сохранялась локальная эпилептическая активность высокого индекса на фоне умеренных диффузных изменений. В ближайшем послеоперационном периоде проведена коррекция противоэпилептической терапии.

Выводы

1. При хирургическом лечении симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолью лобной доли головного мозга, в 45–55% случаев на интраоперационной ЭКоГ регистрируется устойчивая эпилептическая активность высокого индекса, что позволяет уточнить локализацию эпилептического очага.

2. На эффективность интраоперационной ЭКоГ оказывают влияние факторы, связанные с выполне-

нием нейрохирургической операции (действие общих анестетиков, механическое воздействие на мозг, повторяющаяся электрокоагуляция), что существенно снижает индекс эпилептиформной активности.

Литература

1. Александров, М.В. Интраоперационная электрокортикография: возможности и перспективы / М.В. Александров, А.Ю. Улитин // – Вест. Росс. воен.-мед. акад. – 2012 – № 4. – С. 245–254.
2. Александров, М.В. Электрокортикография: методические аспекты / М.В. Александров [и др.] // VII Всеросс. съезд нейрохирургов: сб. тез. – Казань. – 2015. – С. 360–361.
3. Степаненко, А.Ю. Обоснование применения интраоперационной электрокортикографии для определения границ резекции в хирургии височной эпилепсии / А.Ю. Степаненко [и др.] // Нейрохирургия. – 2011. – №. 3. – С. 43–49.
4. Chui, J. The Anesthetic Considerations of Intraoperative Electrocorticography During Epilepsy Surgery / J. Chui [et al.] // Survey of Anesthesiology. – 2014. – Vol. 58. – №. 4. – P. 178–179.
5. Duffau, H. Brain mapping in tumors: intraoperative or extraoperative? / H. Duffau // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54. – № 9. – P. 79–83.
6. Fern ndez, I.S. Electrocorticography for seizure foci mapping in epilepsy surgery / I.S. Fern ndez, T. Loddenkemper // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2013. – Vol. 30. – №. 6. – P. 554–570.
7. Jasper, H. Electrocorticograms in man: effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus / H. Jasper, W. Penfield // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 1949. – Vol. 183, № 1. – P. 163–174.
8. Mittal, S. Systems biology of human epilepsy applied to patients with brain tumors / S.Mittal [et al.] // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54. – № 9. – P. 35–39.
9. Niedermeyer, E. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields / E. Niedermeyer, F.H.L. da Silva [ed.] // – Lippincott Williams & Wilkins. – 2005. – P. 1155–1158.
10. Ruskin, K. J. Fundamentals of neuroanesthesia: a physiologic approach to clinical practice / K. J. Ruskin, S. H. Rosenbaum , I. J. Rampil [ed.] // – Oxford University Press. – 2013. – P. 223–236
11. Southwell, D.G. Long-term seizure control outcomes after resection of gangliogliomas / D.G. Southwell [et al.] // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 70. – №. 6. – P. 1406–1414.
12. Sugano, H. Efficacy of intraoperative electrocorticography for assessing seizure outcomes in intractable epilepsy patients with temporal-lobe-mass lesions / H. Sugano, H. Shimizu, S. Sunaga // Seizure. – 2007. – Vol. 16. – № 2. – P. 120–127.
13. Yao, P. S. Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures / P.S. Yao [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2017. – P. 1–6.
14. Zaatreh, M. M. Frontal lobe tumoral epilepsy: clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome / M.M. Zaatreh [et al.] // Epilepsia. – 2002. – Vol. 43. – №. 7. – P. 727–733.

I.A. Kostenko, M.V. Aleksandrov, A.Yu. Ulitin, M.M. Tastanbekov, T.N. Fadeeva, M.E. Pavlovskaya, N.B. Arkhipova

Effectiveness of intraoperative electrocorticography with symptomatic epilepsy associated with brain tumors

Abstract. *Intraoperative electrocorticography had become the "gold standard" in surgery of intrahemispheric brain tumors associated with epilepsy. Glioblastomas and oligodendrogliomas are more frequently accompanied by epileptic seizures than other brain tumors. The primary goal of intraoperative electrocorticography is to define the focus of epileptic activity that needs to be totally resected in order to achieve the best possible seizure outcome. Electrocorticography is a highly effective method (more than 70%) in localizing the focus of epileptic activity, especially when associated with a temporal lobe tumor. However, electrocorticographic recording in frontal lobe tumor turns out to be less effective. Intraoperative electrocorticography is recorded in the presence of factors affecting the activity of neocortical neurons. Based on the results of intraoperative electrocorticography only in 45–55% of the cases persistent epileptic activity of high occurrence rate is recorded allowing the clarification of epileptic focus location and its resection within the limits of physiologic permissibility. However, it remains unspecified whether the fact of low occurrence rate of the epileptic activity or even the absence of such activity is clinically relevant. Epileptiform discharges in the preresection electrocorticography recorded in 33 (53%) cases, in the postresection electrocorticography in 10 (23,6%) patients sporadic epileptiform discharges or alternate patterns were recorded. Based on the results of postoperative electrocorticography in 4 (6%) of the cases focal epileptic activity was recorded with underlying gross diffuse changes of bioelectric activity. Probably, acquisition of epileptic activity of low occurrence rate during intraoperative electrocorticography is influenced by factors including but not limited to the neurosurgical intervention.*

Key words*: intraoperative electrocorticography, epileptic syndrome, neurophysiological monitoring, brain tumors, effectiveness, tumor-related epilepsy, epileptic activity rate, alternate pattern, epileptic zone resection.*

Контактный телефон: 9219783197; e-mail: vdmvirin@gmail.com

УДК 616–089:163:616.06:616–036.8

К.А. Цыганков, А.В. Щеголев, Р.Е. Лахин

Анаэробный порог — предиктор прогноза критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Несмотря на прогресс и все более широкое распространение интраоперационного мониторинга, совершенствование способов анестезии, успехи клинической фармакологии, сохраняется значимость хирургической, медикаментозной агрессии в проявлении механизмов хирургического стресса. В этих условиях еще более важной становится роль анестезиологов в обеспечении безопасности пациента по ходу оперативного вмешательства и анестезии, а также в раннем послеоперационном периоде. Все перечисленные обстоятельства обуславливают актуальность поиска возможностей повышения безопасности анестезии с помощью объективного прогнозирования развития критических инцидентов и осложнений. С этой целью было проведено проспективное исследование с участием 96 пациентов, которым были выполнены плановые оперативные вмешательства на органах брюшной полости. В предоперационном периоде проводили оценку функционального состояния с помощью кардиореспираторной и шестиминутной шаговой пробы. Показано, что анаэробный порог, определенный с помощью кардиореспираторной нагрузочной пробы может быть использован в качестве предиктора прогнозирования развития критических инцидентов. Снижение значения анаэробного порога менее 11,95 мл/кг/мин свидетельствует о высокой вероятности развития критических инцидентов с чувствительностью 92% и специфичностью 77%. В то же время доступная методика объективной оценки функционального состояния – шестиминутная шаговая проба оказалась неинформативной, что было доказано в ходе статистического анализа.*

Ключевые слова**:** *анаэробный порог, предоперационный осмотр, критические инциденты, гипотензия, кардиореспираторная нагрузочная проба, предупреждение осложнений, функциональное состояние, метаболический эквивалент, кардиальные осложнения, прогнозирование осложнений.*

Введение. Одной из актуальных проблем, стоящих сегодня перед врачами анестезиологами-реаниматологами, является прогнозирование и предупреждение развития осложнений на этапах анестезии и в послеоперационном периоде [1, 12]. Хирургические методы лечения остаются ведущими в лечении пациентов абдоминального профиля, однако, несмотря на развитие анестезиологии и реаниматологии, фармакотерапии, совершенствование хирургических подходов, появление малоинвазивных и роботизированных технологий, избежать периоперационных осложнений не удается [3].

В Европе ежегодно около 100 млн взрослого населения подвергается хирургическим операциям некардиохирургического профиля. При этом у 500–900 тыс. человек в периоперационном периоде развиваются осложнения со стороны системы кровообращения [3, 16]. Риск летальных исходов составляет от 0,8 до 1,5% [12]. Кардиальные осложнения составляют до 42% от всех возникающих осложнений [1, 3, 12].

Ежедневная задача анестезиолога в предоперационном периоде – оценка риска развития осложнений у пациентов. Для выполнения данной задачи используют различные методики: функциональные и фармакологические пробы, интегральные индексы кардиальных осложнений, опросники повседневной активности, расчет метаболического эквивалента, регистрацию критических инцидентов (КИ) [4, 9, 10, 13]. В Европе для решения данной задачи используют кардиореспираторную нагрузочную пробу (КРНП) [11, 12]. Практически каждому осложнению предшествует развитие КИ [2, 7]. Данная проблема остается недостаточно отраженной в научной литературе.

Таким образом, поиск эффективного метода прогнозирования КИ остается актуальным ввиду высокой клинической значимости. Прогнозирование КИ в предоперационном периоде будет способствовать повышению безопасности проводимых анестезий у пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих выраженную сопутствующую патологию.

Цель исследования. Прогнозировать развитие КИ с помощью КРНП и шестиминутной шаговой пробы (6-ШМП) на этапах индукции и поддержания анестезии.

Материалы и методы. В проспективное исследование после получения информированного согласия включено 96 пациентов. Критерием включения стало выполнение планового оперативного вмешательства в условиях общей комбинированной анестезии с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких, средний (44–59 лет) и пожилой (60–74 лет)

возраст пациентов (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения). Критерием исключения явилось наличие в анамнезе нестабильной стенокардии, тяжелого аортального стеноза, неконтролируемой сердечной аритмии, заболеваний опорно-двигательной системы (в области тазобедренных или коленных суставов), а также наличие старческого возраста у пациентов (75–89 лет).

Характеристика исследуемых пациентов по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), полу и физическому статусу представлена в таблице 1.

Определение анаэробного порога у пациентов в предоперационном периоде выполняли с помощью КРНП. Для этого использовали аппаратный комплекс «Ultima CPX» фирмы «Medical Graphics» (Соединенные Штаты Америки), рисунок 1.

Систему калибровали с помощью стандартных газовых смесей известных заданных концентраций перед каждой пробой. Дозированную нагрузку осуществляли с помощью велоэргометра. В ходе проведения пробы использовали оригинальный протокол физической нагрузки, апробированный на здоровых добровольцах [5, 6].

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель		Значения
Возраст, лет		60,85 (52; 71)
ИМТ, кг/м^2		26,5 (23,3; 29,4)
Мужчины, n		59
Женщины, n		37
Тяжесть состояния по ASA, n	II	72
	III	24

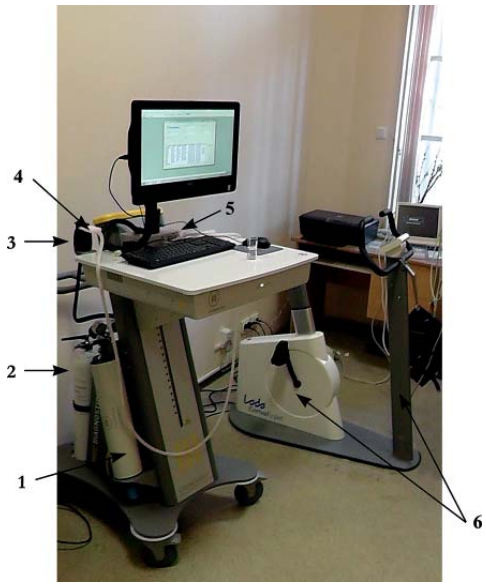


Рис. 1. Комплекс КРНП: 1 – шприц для калибровки датчика потока); 2 – баллоны для калибровки системы газоанализа; 3 – калибровочный порт; 4 – кабель контура системы газоанализа; 5 – панель соединения контура системы газоанализа и линии забора образца при дыхании пациента; 6 – велоэргометр, соединенный с системой Ultima CPX)

С помощью газоанализатора, входящего в систему «Ultima CPX», регистрировали анаэробный порог (АП), который рассчитывался системой автоматически. На следующий день проводили 6-МШП, которую выполняли в коридоре длиной 30 м. Перед началом выполнения пробы пациентов инструктировали о необходимости пройти максимальное расстояние за 6 мин, при этом разрешалось по желанию останавливаться и начинать движение.

Всем пациентам накануне операции выполняли премедикацию по стандартной схеме: бензодиазепины перед сном внутрь, утром за 30 мин до подачи в операционную внутримышечно. Индукция анестезии: наркотический анальгетик (фентанил), гипнотический компонент (пропофол), недеполяризующие миорелаксанты (рокурония бромид). Поддержание анестезии – наркотический анальгетик (фентанил) каждые 20 мин, ингаляционные анестетики (севоран). Степень миорелаксации контролировали с помощью объективного мониторинга нейромышечной передачи: четырехразрядной стимуляции – Train of Four (TOF=0).

Анализ КИ осуществляли на двух этапах: индукция анестезии и период поддержания анестезии. Выявленные КИ на данных этапах анестезии были сгруппированы по методике, предложенной Е.А. Казаковой [2, 7], в частности – относительно системы кровообращения: гипотензия (артериальное давление (АД) менее 20% от исходного или менее 90 мм рт. ст.); гипертензия (АД более 20% от исходного или более 160 мм рт. ст.); инотропная, вазопрессорная поддержка; брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 в мин);

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistiics 20.0. С целью выявления показателей прогнозирования развития КИ выполняли анализ логистической регрессии методом включения (отношения правдоподобия). Оценку прогностической значимости показателей выявляли методом построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) и определения порогового значения для оптимального соотношения чувствительности и специфичности.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты выполнили предложенный протокол, при этом АП=11 (10; 12) мл/кг/мин. P. Older et al. [16] указывают, что при снижении АП менее 11 мл/кг/мин происходит увеличение частоты развития осложнений и времени нахождения в стационаре. Пройденная пациентами дистанция при выполнении 6-МШП составила 430 (380; 487) м, что соответствует сердечной недостаточности I функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [8]. В целом, функциональное состояние

пациентов компенсировано, поэтому осложнений в послеоперационном периоде не зарегистрировано. Однако в период индукции и поддержания анестезии регистрировали эпизоды гипотензии и гипертензии, которые по критериям соответствовали КИ [2, 7]. Характер и частота распределения КИ на этапах анестезии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характер и частота распределения КИ на этапах анестезии

Этап анестезии	Гипотензия, абс. (%)	Гипертензия, абс. (%)	Всего, абс. (%)
Индукция	38 (39,5)	7 (7,6)	45 (46,8)
Поддержание	34 (35,4)	0	34 (35,4)

В период поддержания анестезии гипотензия в 12 (12,5%) случаях требовала необходимости инотропной поддержки дофамином в дозировке 3–8 мкг/кг/мин и у 2 (2%) вазопрессорной коррекции АД норадреналином в дозировке 0,05–0,2 мкг/кг/мин.

Учитывая результаты, полученные в предоперационном периоде при выполнении КРНП и 6-ШМП, принято решение о проведении статистического анализа для поиска критерия, позволяющего прогнозировать КИ. Используя значения показателей АП, определенного с помощью КРНП и пройденной дистанции, выявленной с помощью 6–ШМП, проведен анализ логистической регрессии методом включения (отношение правдоподобия). По результатам исследования выполнено прогнозирование возникновения общего количества КИ во время операции с использованием выше перечисленных показателей в качестве предикторов. Получившаяся прогностическая модель развития КИ оказалась статистически значима (chi square=38, p<0,001 с df=1). Модель позволила объяснить 80% (Nagelkerke's R^2) дисперсии зависимой переменной, что указывает на отношения умеренной силы между прогнозом и предиктором. Общая точность прогноза составила 90% (95% для группы, где КИ не было, и 87%, где они были). Критерий Вальда продемонстрировал, что значимый вклад в прогнозирование КИ вносил только АП (p<0,001). В то же время результаты 6-ШМП оказались незначимыми предикторами (p=0,225). Таким образом, для прогноза КИ возможно использование значения только АП. Учитывая данные результаты, с целью определения статистически значимой величины АП, свидетельствующей о высокой вероятности развития КИ, использовалась ROC-кривая, построение которой выполнено для общего количества КИ как на этапе индукции, так и этапе поддержания анестезии (рис. 2).

Показано, что на всех этапах анестезии площадь под кривой свидетельствует о несомненной пользе использования АП в качестве предиктора прогноза КИ. Анаэробный порог, равный 11,95 мл/кг/мин, в соответствии с существующей таблицей координат ROC-кривой при чувствительности 92% и специфичности 77% становится пороговой величиной. Учитывая данное значение АП исследуемые пациенты были разделены на две группы: первая группа – АП больше 11,95 мл/кг/мин и вторая группа – АП менее 11,95 мл/кг/мин. На этапах индукции и поддержания анестезии выполнен анализ частоты возникновения КИ в зависимости от уровня АП. Установлено, что количество пациентов у которых АП был менее 11,95 мл/кг/мин, составило 32 человека (33,3%). Значение АП данных пациентов было достигнуто при его величине, равной 8,5 (7; 10) мл/кг/мин, при этом частота развития КИ составила 56,9%. Этот показатель значительно превышал частоту развития КИ при АП более 11,95 мл/кг/мин как на этапе индукции анестезии, так и на этапе поддержания анестезии.

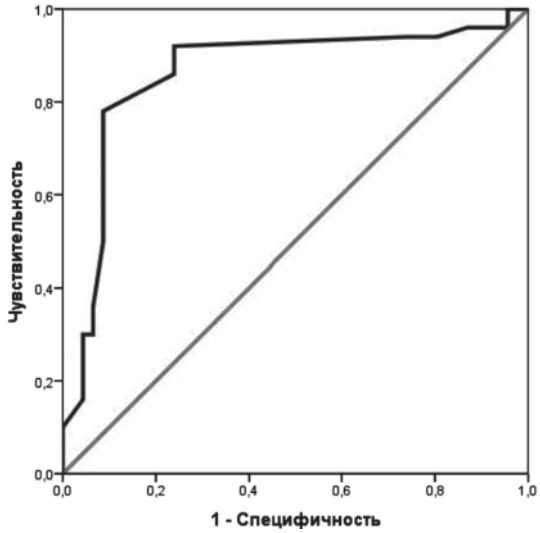


Рис. 2. ROC-кривая. Характеристика прогностической модели АП в отношении развития общего количества КИ

Таким образом, показана возможность прогноза КИ с помощью КРНП путем определения АП в предоперационном периоде. Напротив, доступная 6-МШП оценки функционального состояния оказалась для этого неинформативной.

Заключение. Показатель АП, определенный с помощью кардиореспираторной нагрузочной пробы, может быть использован в качестве критерия для прогнозирования развития критических инцидентов. Снижение значения АП менее 11,95 мл/кг/мин свидетельствует о высокой вероятности развития КИ с чувствительностью 92% и специфичностью 77%.

Литература

1. Заболотских, И.Б. Федерации анестезиологов и реаниматологов. Клинические рекомендации. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца / И.Б Заболотских, К.М. Лебединский, К.В. Григорьев // Анестезиол. и реаниматол. – 2013. – № 6. – С. 67–78.
2. Казакова, Е.А. Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники: дис. … канд. мед. наук / Е.А. Казакова. – М., 2007. – 102 с.

3. Лебединский, К.М. Ишемия и острый инфаркт миокарда в послеоперационном периоде / К.М. Лебединский, И.С. Курапеев // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2010. – № 6. – С. 36–40.

4. Субботин, В.В. Регистрация и анализ критических инцидентов как способ оценки вариантов общей анестезии в амбулаторной хирургической практике / В.В. Субботин, Н.Н. Ситников, С.Ю. Терехова // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 3. – С. 51–57.

5. Цыганков, К.А. Способ модификации протокола физической нагрузки для кардиореспираторного нагрузочного тестирования в предоперационном периоде / К.А. Цыганков, Р.Е. Лахин, А.В. Щёголев // Извест. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 37–41.

6. Цыганков, К.А. Первый опыт использования кардиореспираторного нагрузочного тестирования для оценки функционального состояния пациента в предоперационном периоде / К.А. Цыганков [и др.] // Воен-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 4. – С. 27–32.

7. Щёголев, А.В. Анализ частоты критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости / А.В. Щёголев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 29–32.

8. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 1–82.

9. Butland, R.J. Two, six, and 12 – minute walking tests in res" respiratory disease / R.J. Butland, J. Pang, E.R. Gross // Br. Med. J. – 1982. – Vol. 284, № 6329. – P. 1607–1608.

10. Cooper, J.B. Critical incidents associated with intraoperative exchanges of anesthesia personnel / J.B. Cooper, C.D. Long // Anesthesiology. – 1982. – Vol. 56, № 6. – P. 456–461.

11. Hennis, P. Cardiopulmonary exercise testing predicts postoperative outcome in patients undergoing gastric bypass surgery / P. Hennis // Br. J. Anaesth. – 2012. – Vol. 109, № 4. – P. 566–571.

12. Jose, L. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) / L. Jose, S. Maurizio // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2383–2431.

13. Menkhaus, P.G. Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans / P.G. Menkhaus [et al.] // Anesth. Analg. – 1985. – Vol. 64, № 3. – P. 327–334.

14. Myers, J. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure / J. Myers, R. Arena, F. Dewey // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 156, № 6. – P. 1177–1183.

15. Older, P. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing / P. Older, R. Smith, P. Courtney, R. Hone // Chest. – 1993. – Vol. 104, № 3. – P. 701–704.

16. Roseano, M. Evaluation of the surgical risk and preparation to major surgical intervention in geriatric surgery / M. Roseano, R. Eramo, C. Tonello // Ann. Ital. Chir. – 1997. – Vol. 68, № 1. – P. 67–72.

K.A. Tsygankov, A.V. Shchegolev, R.E. Lahin

Anaerobic threshold — predictor of the prognosis of critical incidents with planned surgical interventions on the abdominal organs

Abstract. *Despite the progress and the ever-increasing prevalence of intraoperative monitoring, improvement of the methods of anesthesia, the success of clinical pharmacology, the importance of surgical, medicamentous aggression in the manifestation of mechanisms of surgical stress remains. In these conditions, the role of anesthesiologists in ensuring patient safety during surgical intervention and anesthesia becomes even more important, as well as in the early postoperative period. All of the above circumstances determine the urgency of searching for opportunities to improve the safety of anesthesia by means of objective forecasting of the development of critical incidents and complications. To this end, a prospective study was conducted with the participation of 96 patients who underwent planned surgery on the abdominal organs. In the preoperative period, the functional condition was assessed using a cardiorespiratory and a six-minute walk test. It is shown that the anaerobic threshold, determined with the help of a cardiorespiratory loading test, can be used as a predictor for predicting the development of critical incidents. A decrease in the anaerobic threshold value of less than 11.95 ml/kg/min indicates a high probability of developing critical incidents with a sensitivity of 92% and a specificity of 77%. At the same time, the available method of objective evaluation of the functional state - a six-minute step test, was not informative, which was proved by the input of statistical analysis.*

Key words: *anaerobic threshold, preoperative examination, critical incidents, hypotension, cardiorespiratory exercise test, prevention of complications, functional status, metabolic equivalent, cardiac complications, complication forecasting.*

Контактный телефон: 8-911-162-96-84; e-mail: doctorcygankov@mail.ru

УДК 611–002

Р.О. Бегляров

Оценка прооксидантно-антиоксидантной системы у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Резюме. *Исследовано состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у 88 детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита в возрасте 13,84±1,75 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых детей. Применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивалась по уровню диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Состояние антиоксидантной системы определяли по активности каталазы, восстановленного глутатитона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. Выявлено достоверное увеличение диеновых конъюгатов в эритроцитах на 88,3% (p<0,01) и малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах соответственно на 67,5 и 83,4% (p<0,01). Обострение патологического процесса увеличивало накопление первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Концентрация каталазы в плазме и эритроцитах в среднем была ниже контрольной соответственно на 19,4 и 26,2% (p<0,05); восстановленного глутатиона – на 17,1%, в эритроцитах – на 41,9% (p<0,05). Достоверно низкий уровень глутатионпероксидазы определялся в плазме крови (20,6%) и в эритроцитах (44,9%), уровень глутатионредуктазы был снижен на 35,7% и 50,0% (p<0,05) в плазме и в эритроцитах соответственно. Нарастание продуктов перекисного окисления липидов и несоответствие в активности антиоксидантных ферментов указывает на развитие хронического напряжения антиоксидантной защиты и ослабление адаптационного потенциала у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита. В целом прогрессирование смешанной формы хронического гломерулонефрита связано со сдвигами в состоянии прооксидантно-антиоксидантного равновесия.*

Ключевые слова*: хронический гломерулонефрит, смешанная форма, дети, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, прооксидантно-антиоксидантное равновесие.*

Введение. Гломерулонефрит, характеризующийся тяжелым течением с нарушением почечной функции и ранней инвалидизацией детей, занимает одно из ведущих мест в структуре нефрологических заболеваний у детей. В настоящее время у детей чаще встречается хронический гломерулонефрит (ХГН) [6, 9]. Отмечается, что у 10% больных ХГН развивается после перенесенного острого гломерулонефрита, у 90% больных это заболевание имеет изначально хроническое, вялотекущее течение [9, 14]. Установлено, что развитию ХГН способствует нарушение взаимодействия клеток самого клубочка с пришедшими в клубочек клетками. При этом активированные моноциты и макрофаги выделяют вещества, повреждающие ткань, в частности метаболиты кислорода [10, 12]. В экспериментальных исследованиях показана роль окислительного стресса в патогенезе хронической болезни почек, включая и пролиферативный гломерулонефрит [15]. Результаты современных исследований также свидетельствуют о важной роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в повреждении структур почек [4, 9, 11]. Известно, что накопление токсических продуктов ПОЛ приводит к свободнорадикальному окислению, процессы которого составляют основу клеточного метаболизма и определяют адаптацию организма к действию повреждающих факторов. Это является необходимым звеном жизнедеятельности клетки, а также универсальным неспецифическим механизмом развития многих заболеваний, в том числе и ХГН [6, 10].

В настоящее время наблюдается возросший интерес к исследованиям ПОЛ и антиоксидантной защиты как механизмам, принимающим участие в патогенезе ХГН. Однако в доступной литературе недостаточно сведений об этих механизмах при ХГН у детей, а зачастую они противоречивы. В связи с этим представляет интерес изучение показателей ПОЛ и АОС у детей с ХГН в зависимости от формы и степени активности заболевания.

Цель исследования. Изучение состояния ПОЛ и АОС у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита.

Материалы и методы. Обследовано 118 детей. Основную группу составили 88 детей со смешанной формой ХГН, контрольную группу – 30 детей без ХГН. Из больных детей с ХГН мальчиков было 61 (69,3%), девочек – 27 (30,7%). Возраст детей колебался от 11 до 15 лет, средний возраст – 13,84±1,75 лет. В возрас-

те 11 лет обследовано 13 детей (14,8%), в возрасте 12–15 лет – 75 (85,2%) детей. В контрольной группе мальчиков было 19 (63,3%), девочек – 11 (36,7%), средний возраст – 10,7±5,11 лет.

Использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ). Интенсивность ПОЛ оценивалась по уровню первичных – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных продуктов – малонового диальдегида (МДА). Определение ДК проводили в гексановых экстрактах сыворотки крови с помощью спектрофотометрии [8]; МДА – в пробе с тиобарбитуровой кислотой [1]. Состояние АОС определяли по активности каталазы, по уровню восстановленного глутатиона (GSH), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР). Активность каталазы определяли по образованию перекиси водорода с молибдатом аммония [8]; GSH – по изменению оптической плотности по методике G.L. Ellman [13]; ГПО – по А.Р. Гавриловой [5]; ГР – по В.С. Асатиани [2]. Показатели ПОЛ и АОС определяли в плазме крови и эритроцитах.

Статистическую обработку результатов осуществляли путем использования стандартных пакетов программы Statistica version 6,0 (США).

Результаты и их обсуждение. У детей, страдающих ХГН в анамнезе встречались перинатальная и антенатальная заболеваемость. У 13 матерей (14,8%) больных детей беременность протекала с осложнениями, у 37 (42,0%) пациентов матери в течение беременности перенесли острую респираторную инфекцию, грипп; в 22,7% (20) случаев – анемию, в 17% (15) случаев – пиелонефрит. 10 (11,4%) детей родились в асфиксии, 11 (12,5%) – раньше срока. У 26 (29,5%) детей отмечался хронический тонзиллит с частыми обострениями, у 23 (26,1%) – кариес, у 14 (15,9%) – вазомоторный ринит и секреторный отит. В 70,4% (62) случаев встречались вульгарные угри. У всех детей отмечались отеки разной выраженности: у 52 (59,1%) – пастозность лица, у 36 (40,9%) детей – отеки верхних и нижних конечностей. 18 (20,4%) детей указывали на головные боли, носящие периодический характер при нормальном артериальном давлении (АД). У остальных 70 (79,6%) детей уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) в среднем составил соответственно 148,60±13,14 мм рт. ст. (в контрольной группе – 111,66±8,52 мм рт. ст.) и 96,10±5,72 мм рт. ст. (в контрольной группе – 77,20±4,18 мм рт. ст.), что достоверно выше контрольных показателей на 33,1 (p<0,05) и 24,5% (p<0,05) соответственно. 77,3% пациентов связывали начало заболевания с появлением протеинурии в моче в сочетании с микрогематурией на фоне острой респираторной вирусной инфекции или после гриппа. В 22,7% (20) случаев пациенты отмечали макрогематурию и протеинурию после вирусного гриппа.

По данным УЗИ у 56,8% пациентов отмечается неровный контур почек, у 52,3% – гиперэхогенность, а у 55,7% детей – истончение паренхимы.

У детей со смешанной формой ХГН выявлено достоверное увеличение ДК в эритроцитах на 88,3% (p<0,01), а также МДА в плазме крови и эритроцитах соответственно на 67,5% (p<0,05) и на 83,4% (p<0,01), таблица 1. При этом максимальные величины ДК в плазме и эритроцитах отмечались у детей с высоким уровнем САД (152 мм рт. ст.) и ДАД (98 мм рт. ст.) – 0,97 мкмоль/мл и 1,37 мкмоль/мл.

На момент измерения продуктов ПОЛ у 29 (33,0%) пациентов отмечалась стадия ремиссии, характеризующаяся незначительной протеинуриейя и гематурией, стабильное АД – 132/90 мм рт. ст. Остальные 59 (67,0%) пациентов находились в стадии обострения болезни: протеинурия составила 2,2±0,62 г/сут, выявлена значительная микрогематурия, АД – 144/97 мм рт. ст. У пациентов с обострением ХГН процесс накопления продуктов ПОЛ носил более интенсивный характер (табл. 2).

Содержание ДК в плазме и эритроцитах у пациентов с обострением болезни по сравнению со стадией ремиссии было выше соответственно на 8 и 11,9%. При сравнении с контрольными величинами концентрация ДК в плазме крови у детей в стадии ремиссии была выше на 8,7%, при обострении – на 17,5%, в эритроцитах соответственно – на 73,5 и 94,1% (p<0,01). Накопление вторичного продукта ПОЛ – МДА также интенсивно происходило при обострении ХГН. При этом различия уровня МДА в плазме и в эритроцитах у детей в стадии обострения и ремиссии были незначительными, но значительно

Таблица 1

Уровень ДК и МДА в крови у обследованных детей

Показатель		Дети, страдающие ХГН	Контрольная группа
ДК, мкмоль/мл	плазма	0,92±0,58	0,80±0,11
	эритроциты	1,28±0,44*	0,68±0,06
МДА, мкмоль/л	плазма	2,68±0,62*	1,60±0,34
	эритроциты	2,77±0,40*	1,51±0,08

Примечание: * – различия между группами, p<0,05.

Таблица 2

Уровень ДК и МДА в крови у пациентов с различной стадией заболевания ХГН

Показатель		Основная группа		Контрольная группа
		ремиссия, n=29	обострение, n=59	
ДК, мкмоль/мл	плазма	0,87±0,34	0,94±0,62	0,80±0,11
	эритроциты	1,18±0,18*	1,32±0,36*	0,68±0,06
МДА, мкмоль/л	плазма	2,55±0,18*	2,70±0,44*	1,60±0,34
	эритроциты	2,61±0,10*	2,82±0,38*	1,51±0,08

Примечание: * – различия между стадиями заболевания и контрольной группой, p<0,05.

выше контрольных. Концентрация МДА в плазме крови детей в стадии ремиссии и при обострении превышала контрольную величину на 59,4 и 68,7% (p<0,05), в эритроцитах – на 72,8 и 86,7% (p<0,01) соответственно.

Следовательно, обострение патологического процесса увеличивало накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ, которое уже происходило у пациентов, страдающих ХГН смешанной формы в стадии ремиссии, т. е. нарушение прооксидантного равновесия способствовало прогрессированию заболевания.

Анализ показателей АОС у детей со смешанной формой ХГН показал значительные изменения в плазме и в эритроцитах (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, у пациентов все показатели АОС были ниже контрольных. Концентрация каталазы в плазме и эритроцитах в среднем была ниже контрольной на 19,4 и 26,2% (p<0,05) соответственно. Существенное снижение выявлялось в содержании GSH в плазме – на 17,1%, в эритроцитах – на 41,9% (p<0,05). Достоверно низкий уровень ГПО определялся как в плазме крови (20,6%), так и в эритроцитах (44,9%). Другой фермент глутатионовой системы – ГР – также был снижен на 35,7 и на 50,0% (p<0,05) в плазме и в эритроцитах соответственно. В целом, активность АОС у детей, страдающих ХГН, в сравнении с контрольной была низкой.

Таблица 3

Показатели АОС у детей со смешанной формой ХГН

Показатель		Группа	
		основная	контрольная
Каталаза, ед/мл	плазма эритроциты	44,8±1,07 1508,6±17,25*	55,6±1,90 2043,1±12,5
GSH, нмоль/мл мкмоль/мл	плазма эритроциты	15,0±1,08 0,90±0,18*	18,1±1,84 1,55±0,10
ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма эритроциты	1,54±0,04* 4,12±0,65*	1,94±0,04 7,48±0,47
ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма эритроциты	0,27±0,03* 1,06±0,14	0,42±0,03 2,12±0,14

Примечание: * – различия между группами, p<0,05.

Анализ компонентов АОС у детей в периоде обострения и ремиссии и сравнение их между собой и контрольными величинами свидетельствовал и о дисбалансе в ферментативном звене (табл. 4).

Наименьшая активность каталазы выявлялась в группе детей с обострением. Между группами детей в стадии ремиссии и обострения различие плазменной активности фермента было незначительным, но в сравнении с контрольной группой у детей в стадии ремиссии активность снижалась на 17,9%, в стадии обострения – на 19,5%. Уровень каталазы в эритроцитах у больных детей в стадии обострения на 11,9%, чем в стадии ремиссии и ниже контрольных значений – на 23,1% (p<0,05). Разница концентрации каталазы в эритроцитах у детей в стадии ремиссии относительно контрольной группы составила 12,7%. Содержание восстановленного глутатиона в плазме и эритроцитах у пациентов в стадии ремиссии и обострения не различалось, но в сравнении с контрольной группой было ниже на 13,8 и 41,9% (p<0,05) соответственно. Уровень глутатионпероксидазы в плазме крови при обострении и ремиссии практически не отличался, а в эритроцитах (у пациентов в стадии обострения) был незначительно снижен. Сравнение с контрольным уровнем в плазме крови показало снижение активности фермента в среднем на 20,1% (p<0,05), в эритроцитах – на 43,6% (p<0,05). Концентрация глутатионредуктазы в плазме крови и в эритроцитах при различных стадиях не отличалась, но в сравнении с контрольной группой наблюдалось достоверное снижение на 38,1 и 46,2% (p<0,01) соответственно. Следовательно, наибольшие изменения отмечались в эритроцитах.

Таблица 4

Активность АОС у детей со смешанной формой ХГН в стадии ремиссии и обострения

Показатель		Основная группа		Контрольная группа
		ремиссия, n=29	обострение, n=59	
Каталаза, ед/мл	плазма	45,65±0,88	44,74±1,48	55,6±1,90
	эритроциты	1784,2±10,18	1572,3±21,16*	2043,1±12,5
GSH, нмоль/мл мкмоль/мл	плазма	15,60±1,14	15,18±1,26	18,1±1,84
	эритроциты	0,90±0,14*	0,90±0,22*	1,55±0,10
ГПО, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма	1,55±0,03*	1,54±0,06*	1,94±0,04
	эритроциты	4,22±0,38*	4,03±0,57*	7,48±0,47
ГР, нмоль/мин на 1 мг белка	плазма	0,26±0,04*	0,25±0,07*	0,42±0,03
	эритроциты	1,14±0,22*	1,02±0,36*	2,12±0,14

Примечание: * – различия между стадиями заболевания и контрольной группой, p<0,05.

Таким образом, состояние системы ПОЛ-АОС позволяет установить достоверно высокий уровень ДК в эритроцитах и МДА в плазме и в эритроцитах, что свидетельствует о наличии выраженного окислительного стресса.

Интенсивность процессов ПОЛ и состояния АОС рассмотрена у пациентов, разделенных на две группы: пациенты в стадии ремиссии и пациенты в стадии обострения. В обеих группах отмечена изменчивость интенсивности этих процессов. При этом достоверный рост накопления первичного и вторичного продуктов ПОЛ происходил в обеих стадиях, причем прослеживался более выраженный рост МДА как в стадии ремиссии, так и в фазе обострения.

При окислительном стрессе активность защитных механизмов связана с антиоксидантными ферментами. Защита клеточных мембран от разрушающего действия свободных радикалов осуществляется ферментами антиоксидантной системы. Одним из ферментов антиоксидантной защиты, проявляющим свою активность и в клеточной и во внеклеточной среде, является каталаза [10]. У детей со смешанной формой ХГН отмечалась низкая активность данного фермента, особенно в эритроцитах, т. е. снижается обеспеченность эритроцитов каталазой.

Установлено, что за состоятельность мембран эритроцитов ответственна система глутатиона [3]. Нами установлено, что у всех больных активность ГПО и ГР была ниже по отношению к здоровым детям. Известно, что ГПО защищает организм от оксидативного повреждения, восстанавливает перекись водорода до воды, приводит к ускоренному распаду липидных пероксидаз и перекиси водорода, вынуждает перекисные радикалы вступать в реакцию друг с другом, в результате чего образуются вода и кислород. Глутатионпероксидаза защищает от окислительной атаки белки, липиды, восстанавливает липидные перекиси, принимает участие в поддержании нормального уровня продуктов свободнорадикального окисления [3, 10]. Показано, что у детей со смешанной формой ХГН в плазме и эритроцитах снижается восстановленный глутатион, ГПО и ГР, что, возможно, существенно нарушает функцию мембран эритроцитов и транспорт кислорода. Снижение активности каталазы, ГР и ГПО позволяет предположить сбой в работе адаптационных механизмов. За счет окисления восстановленной формы глутатиона фермент ГПО восстанавливает гидроперекиси до спиртов. Снижение уровня восстановленной формы глутатиона способствует усилению процессов ПОЛ.

Выявленные изменения в процессах ПОЛ и состоянии АОС, по-видимому, можно объяснить истощением АОС организма при хроническом течении гломерулонефрита у детей.

Известно, что одним из основных механизмов развития и прогрессирования ХГН является метаболический. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени интенсивности свободнорадикального окисления, которое приводит к активации ПОЛ, на что указывает повышение содержания ДК, МДА и недостаточность системы АОС. Это составляет основу развития неконтролируемого свободнорадикального окисления, усиления окислительной деструкции и гипоксии ткани. На основе полученных данных возможно использование исследуемых показателей в комплексном обследовании детей, страдающих ХГН, и оценка степени активности патологического процесса.

Заключение. Выявленные нарушения в прооксидантно-антиоксидантной системе у детей со смешанной формой ХГН, видимо, имеют непосредственное отношение к патогенезу ХГН, поэтому их нужно учитывать при комплексном обследовании детей, страдающих ХГН. Нарастание продуктов ПОЛ и несоответствие в активности антиоксидантных ферментов указывает на развитие хронического напряжения антиоксидантной защиты и ослабление адаптационного потенциала у детей со смешанной формой ХГН. Прогрессирование смешанной ХГН связано со сдвигами в состоянии прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

Литература

1. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лабор. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа / В.С. Асатиани. – М.: Наука, 1969. – 740 с.
3. Бабак, О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения / О.Я. Бабак // Здоров'я України. – 2015. – №1 – С. 1–3.
4. Бобкова, И.Н. Система самозащиты почки: современный взгляд на механизмы, определяющие течение и исход гломерулонефрита (Обзор литературы) / И.Н. Бобкова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2013. – Том 15, № 3. – С. 174–183.
5. Гаврилова, А.Р. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов / А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 21–24.
6. Игнатова, М.С. Детская нефрология: руководство для врачей / М.С. Игнатова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. аг-тво, 2011. – 696 с.
7. Каган, В.Е. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В.Е. Каган, В.Н. Орлов, Л.Л. Прилипко. – М.: Наука, 1986. – 136 с.
8. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–17.
9. Лучанинова, В.Н. Актуальные вопросы детской нефрологии / В.Н. Лучанинова. – Владивосток: Медицина ДВ, 2012. – 196 с.
10. Плешкова Е.М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей / Е.М. Плешкова // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 9–14.
11. Ağayev, M.M. Nefrologiya / M.M. A ayev. – Bak : « bilov, Zeynalov və oğulları», 2007. – 352 s.
12. Bulbul, M. Oxidative stress in children with acute glomerulonephritis / M. Bulbul [et al.] // Renal failure. – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 209–214.
13. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82, № I. – P. 70–77.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis // Kidney Int. Suppl. – 2012. – Vol. 2. – P. 139–274.

15. Ruggenenti, P. Ramipril prolongs life and is cost effective in chronic proteinuric nephropathies / P. Ruggenenti [et al.] // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P. 286–294.

P.O. Beglyarov

Levels of prooxidant-antioxidant balance indicators in children with the mixed form of chronic glomerulonephritis

Abstract. *The condition of lipid peroxidation and antioxidant system in 88 children with the mixed form of chronic glomerulonephritis is studied at the age of 13,84±1,75. The control group consisted of 30 healthy kids. We use clinical, laboratory and instrumental study methods. The rate of lipid peroxidation was assessed by levels of diene conjugates and malondialdehyde. The condition of an antioxidant system was determined by catalase, reduced glutathione, glutathione peroxidase and glutathione reductase. A significant increase in diene conjugates in erythrocytes was detected by 88.3% (p <0.01) and malonic dialdehyde in blood plasma and erythrocytes by 67.5 and 83.4% (p <0.01), respectively. The recrudescence of the pathological process increased the accumulation of primary and secondary products of lipid peroxidation. The concentration of catalase in plasma and erythrocytes on the average was lower than in the control one by 19.4 and 26.2% (p <0.05), respectively; reduced glutathione by 17.1%, in erythrocytes - by 41.9% (p <0.05). A reliably low level of glutathione peroxidase was detected in blood plasma (20.6%) and in erythrocytes (44.9%), the level of glutathione reductase was reduced by 35.7% and 50.0% (p <0.05) in plasma and in erythrocytes respectively. Accumulation of products of lipid peroxidation and a mismatch in the activity of antioxidant enzymes indicates the development of chronic antioxidant stress and the weakening of the adaptive potential in children with a mixed form of chronic glomerulonephritis. In general, the progression of the mixed form of chronic glomerulonephritis is associated with shifts in the state of prooxidant-antioxidant equilibrium.*

Key words: *chronic glomerulonephritis, mixed form, kids, children, lipid peroxidation, antioxidant system.*

Контактный телефон: +994-505-516-832; e-mail: rjafarova@bk.ru

УДК 616–001.17-031.31-08

Я.Л. Бутрин, И.В. Чмырёв

Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проведен сравнительный анализ результатов использования биодеградируемого гидрогеля, содержащего наночастицы серебра, с кремом, включающим в себя сульфадиазин серебра 1%, при лечении пострадавших с глубокими ожогами лица после выполнения поздней некрэктомии. Работа основана на результатах обследования и лечения 27 больных (13 женщин и 14 мужчин) в возрасте 24–55 лет с глубокими ожогами лица и других областей площадью от 0,5 до 5%, получавших лечение в клинике термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2015 по 2016 г. В опытной группе (13 больных) на раны наносили биодеградируемый гидрогель «Аргакол». В контрольной группе (14 пациентов) после некрэктомии накладывали повязки с кремом сульфадиазина серебра 1%. Оценку эффективности лечения выполняли методом визуального контроля за ходом раневого процесса, характером и количеством отделяемого, временем эпителизации от начала применения исследуемых препаратов. Оценка количества микроорганизмов в расчете на 1 см^2 поверхности и на 1 г биоптата раны проводилась по методике Loeble et al. [29]. Забор биоптата делали сразу после поздней некрэктомии, на 8-е и 15-е сутки лечения. В процессе лечения изучали количество и структуру микроорганизмов ран. Доказана более высокая эффективность применения гидрогеля, которая проявляется в виде уменьшения обсемененности ран микроорганизмами, активизации формирования грануляций и ускорения краевой эпителизации. У пациентов с глубокими ожогами лица использование препарата, содержащего наночастицы серебра, сокращает сроки подготовки ран к аутодермопластике.*

Ключевые слова: *глубокие ожоги лица, «Аргакол», некрэктомия, гидрогель, сульфадиазин серебра, наночастицы серебра, аутодермопластика.*

Введение. Исторический анализ травматических поражений и методов их лечения показывает, что как в мирное [1,21], так и в военное время [10, 19, 21, 25] при лечении травм особое место занимали повреждения лица. Они вызывали серьезные нарушения функции органов данной области, что объясняет постоянное стремление исследователей разработать новые способы лечения [16, 22, 23, 29]. И в настоящее время в структуре заболеваемости военнослужащих травмы различной этиологии занимают одно из ведущих мест [7–9, 15, 18]. В современных вооруженных конфликтах частота ожогов составляет 1,5–4% всей боевой хирургической травмы [3, 13]. Среди военных ожоговых травм в 67% случаях присутствуют ожоги лица. Из них 81,3% случаевсоставляют ожоги, вызванные боевыми действиями [28]. В мирное время ожоги лица встречаются в 18–20% от всех локализаций [14]. В последние годы наблюдается увеличение числа пораженных с ожогами лица. Изолированные глубокие ожоги лица встречаются в 2–6,3% случаях в общей структуре ожоговых травм [17]. В настоящее время основным методом лечения глубоких ожогов является ранняя некрэктомия с одномоментной аутодермопластикой [2]. Однако на практике не всегда оперативно-тактическая обстановка позволяет выполнить эвакуацию военнослужащих в короткие сроки, а в гражданском здравоохранении часто наблюдается поздняя обращаемость за медицинской помощью пострадавших. Это приводит к тому, что пострадавшие попадают на этап специализированной помощи с наличием инфекционного процесса в ранах, что является противопоказанием к выполнению некрэктомии с одномоментной аутодермопластикой. Из-за отсутствия возможности выполнить одномоментную пластику возникают трудности при решении вопроса о временном закрытии ран после некрэктомии. Современным подходом в лечении ожогов является создание условий для протекания раневых процессов во влажной среде. Это помогает избежать высыхания подкожно-жировой клетчатки, способствует более быстрому созреванию грануляций и эпителизации [30]. Большинство из имеющихся раневых покрытий или мазей не способствуют сохранению влажной среды в ране [24]. Подготовка ран после поздней некрэктомии к оперативному восстановлению кожного покрова требует длительного лечения. За это время в ране появляются госпитальные штаммы микроорганизмов устойчивых к антибиотикам. С целью создания благоприятных условий во влажной среде необходимо подавление роста патогенной микрофлоры. Для решения этой задачи со второй половины XX в. наиболее часто применяется крем сульфадиазина серебра 1% [32]. Для сохранения активности препарат должен применяться 2 раза в сутки. Однако в последнее время в научной литературе описаны факты появления устойчивых форм микроорганизмов к сульфадиазину

серебра при местном лечении ожогов [26]. Наличие одновременной резистентности микробов к антибиотикам и препаратам серебра не зафиксировано [31]. Помимо этого, при длительном использовании сульфадиазина серебра у пациентов может наблюдаться острая транзиторная лейкопения, аргерия, жировая дегенерация печени, почек [27].

В последнее время разработаны наноформы серебра. Они отличаются от цельного серебра и его солей наличием большего количества атомов, которые находятся во взаимодействии с окружающей средой. Это обеспечивает высокую эффективность несмотря на низкую концентрацию препарата. Известно, что раневой процесс представляет собой сложный комплекс воспалительных и регенераторных реакций организма человека в котором выделяют 3 фазы. Все фазы раневого процесса идут параллельно. Деление на стадии показывает лишь преобладание одних процессов над другими [5]. Таким образом, препараты, которые могут воздействовать на все раневые процессы одновременно, будут максимально способствовать подготовке раны к операции или полной ее эпителизации. Кроме этого, большое значение имеет непереносимость и отсутствие боли при нанесении средства на рану [6].

Цель исследования. Сравнить эффективность применения биодеградируемого гидрогеля, содержащего наночастицы серебра, с кремом сульфадиазина серебра 1% при лечении пострадавших с глубокими ожогами лица после выполнения поздней некрэктомии.

Материалы и методы. Работа основана на результатах обследования и лечения 27 больных (13 женщин и 14 мужчин) в возрасте 24–55 лет с глубокими ожогами лица и других областей площадью от 0,5 до 5%, получавших лечение в клинике термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2015 по 2016 г. У всех больных осуществлялась поздняя некрэктомия (в сроки от 5 до 10 суток) после травмы. Некротизированные ткани удаляли до подкожно-жировой клетчатки или фасции.

В опытной группе (13 больных) на раны наносили биодеградируемый гидрогель «Аргакол». В контрольной группе (14 пациентов) после некрэктомии накладывали повязки с кремом сульфадиазина серебра 1%. Обе группы сопоставимы по возрасту, полу, локализации глубокого ожога и площади вмешательства, что позволяет рассчитывать на достоверность полученных результатов ($p<0,05$).

В состав стерильного препарата «Аргакол» входят гелеобразующая основа – гидролизат белковый, натрия альгинат; антисептики – катапол (бензалкония хлорид), диоксидин, повиаргол; консерванты, вспомогательные вещества, вода очищенная. Препарат представляет собой коллоидную пленкообразующую композицию для наружного применения в виде раневого покрытия. При комнатной температуре от 3 до 20 мин на поверхности геля образуется водо- и воздухопроницаемая эластичная пленка, которая легко смывается водой или физиологическим раствором. Повиаргол – это антимикробный препарат, состоящий из полимер-стабилизированных нанокластеров металлического серебра. Обладает широким спектром действия, активен к антибиотикоустойчивой микрофлоре. Сочетание антимикробных препаратов, таких как катапол, диоксидин и повиаргол, обеспечивает широкий спектр антимикробного воздействия в отношении стафилококков (включая метициллинрезистентные), стрептококков, грамотрицательных бактерий (кишечная и синегнойная палочка, клебсиеллы и др.), анаэробных бактерий и грибов. Помимо этого гидролизат белковый и натрия альгинат являются неспецифическими стимуляторами процесса роста грануляций и регенерации эпителия. Форма гидрогеля дает возможность препарату одновременно гидратировать рану и абсорбировать раневой экссудат [4]. Таким образом, «Аргакол» обладает способностью воздействовать на все раневые процессы одновременно.

1 крема сульфадиазина серебра 1% содержит 10 мг сульфадиазина серебра. В состав вспомогательных веществ входят цетиловый спирт, арахисовое масло (гидрогенизированное), полисорбат-60, пропиленгликоль, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, вода очищенная. Антимикробный эффект сульфадиазина серебра обусловлен взаимодействием с сывороткой или другими жидкостями, содержащими натрия хлорид, которое приводит к высвобождению ионов серебра в рану.

На следующий день после выполнения оперативного лечения раны в контрольной группе обрабатывали 0,9% раствором натрия хлорида, накладывали крем сульфадиазина серебра 1% и закрывали марлевыми повязками. В основной группе туалет ран также выполняли 0,9% раствором натрия хлорида и накладывали биодеградируемый гидрогель «Аргакол». Благодаря способности гидрогеля образовывать на поверхности пленку в течение 3–20 мин раны лица вели «открытым» способом. Перевязки выполнялись ежедневно в контрольной и в основной группах до тех пор, пока не сформируется грануляционная ткань и не будет выполнено оперативное восстановление целостности кожного покрова. В основной группе при перевязках гидрогель легко растворялся в физиологическом растворе, перевязки были безболезненны. В контрольной группе при применении крема с сульфадиазином серебра 1% происходило высыхание препарата в течение суток, наблюдалась адгезия повязок. При удалении повязок пациенты ощущали выраженную болезненность.

Оценку эффективности лечения выполняли методом визуального контроля за ходом раневого процесса, характером и количеством отделяемого, временем эпителизации от начала применения исследуемых препаратов. Оценка количества микроорганизмов в расчете на 1 см^2 поверхности и на 1 г биоптата раны проводилась по методу Loeble et al. [29], который

был усовершенствован в лаборатории микробиологии и иммунологии Института хирургии им. А.В. Вишневского. Забор биоптата делали сразу после поздней некрэктомии, на 8-е и 15-е сутки лечения. В процессе лечения изучали количество и структуру микроорганизмов ран.

Результаты и их обсуждение. В первом посеве из биоптатов ран микрофлора обнаружена у всех пораженных, при этом у 11 (79%) больных пациентов из контрольной группы их количество равнялось 10^5 и более КОЕ/г ткани (рис. 1). Во втором посеве на 8-е сутки после некрэктомии микроорганизмы обнаружены у 10 (71%) больных. «Критический» уровень обсемененности микроорганизмами (10^5 и более КОЕ/г ткани) выявлен у 7 из 10 пораженных. На 15-е сутки после операции в посевах из ран выделены микроорганизмы у 8 (43%) пациентов контрольной группы, при этом у 29% из них обсемененность ран составила 10^5 и более КОЕ/г.

Средняя степень контаминации ран у больных в контрольной группе при первом, втором и третьем посевах составила соответственно 5,2±0,04 10^7 КОЕ/г, 8,1±0,03 10^6 КОЕ/г и 6,0±0,04 10^5 КОЕ/г ($p<0,05$), что подтверждало значимость выделенных микроорганизмов в развитии и поддержании инфекционного процесса.

Показатели первого посева из ран больных, использовавших при лечении гидрогель «Аргакол», существенно не отличались от контрольной группы. Бактерии были выделены из биоптатов ран у 13 (100%) больных. Из них у 10 (77%) пострадавших количество бактерий в ранах составило 10^5 и более КОЕ/г (рис. 2). Во втором посеве (на 8-е сутки) в исследуемой группе микроорганизмы в ранах определялись у 8 пациентов (62%), при этом у 3 из них микроорганизмы выделены в количестве, недостаточном для поддержания инфекционного процесса ($<10^2$ КОЕ/г). Однако у остальных 5 (38%) пациентов основной группы концентрация микроорганизмов всё ещё сохраняла свою этиологическую значимость, но максимальная обсемененность при этом не была больше 10^7 КОЕ/г.

На 15-е сутки в посеве основной группы число бактерий в ранах у 3 (23%) пострадавших основной груп-

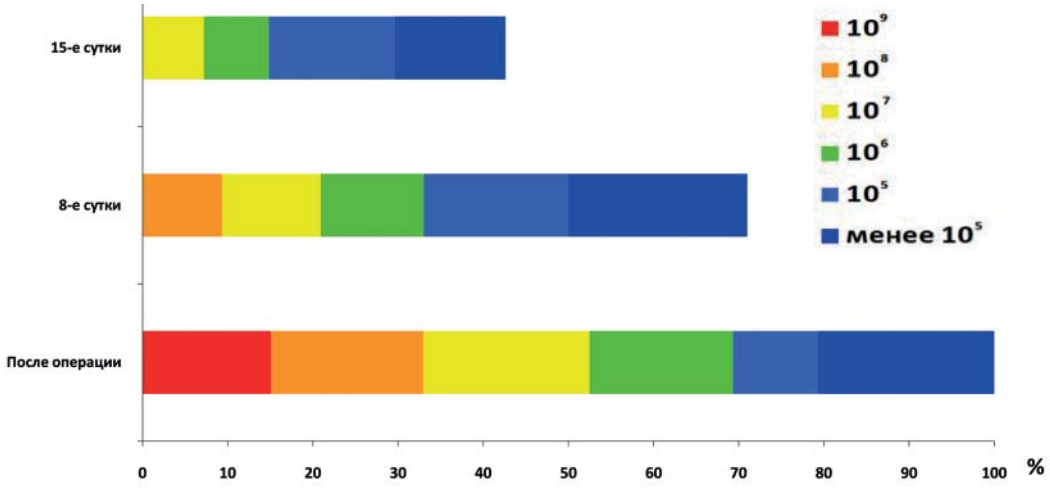


Рис. 1. Результаты посевов из ран больных контрольной группы

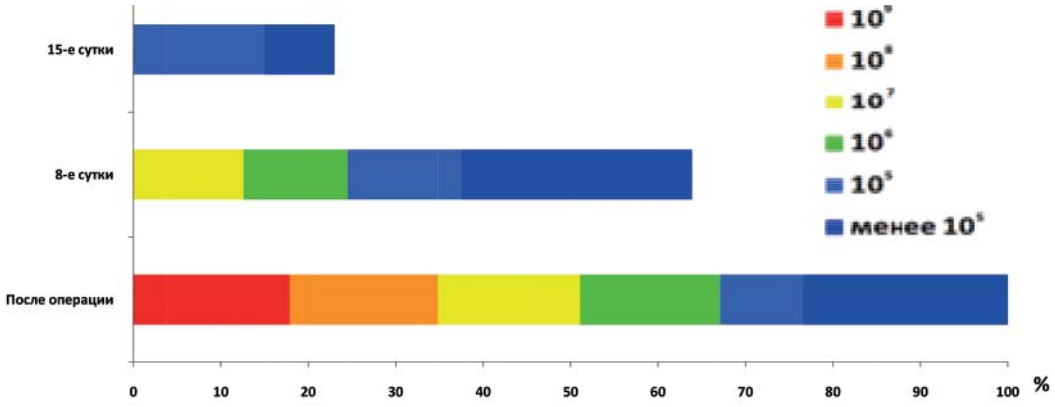


Рис. 2. Результаты посевов из ран больных основной группы

пы значимо снизилось: количество микроорганизмов не превышало 10^5 КОЕ/г, у 2 (15%) больных – менее 10^5 КОЕ/г, что подтвердило завершение инфекционного процесса в ране.

При первом посеве у пациентов основной группы количество микроорганизмов в 1 г биоптата составило $6,1\pm0,05\times10^7$ КОЕ/г, $3,2\pm0,03\times10^5$ КОЕ/г – при втором посеве, $2,5\pm0,03\times10^3$ КОЕ/г – при третьем посеве. Отличия между количеством микроорганизмов в ранах у больных основной группы с аналогичными показателями группы контроля во втором и третьем посевах были статистически достоверны ($p<0,05$).

Выявлено, что на 8-е сутки после некрэктомии микрофлора в ранах сохранялась примерно у одинакового количества больных в обеих группах (71% – контрольная и 62% – основная группы). Однако при использовании биодеградируемого геля «Аргакол» в 62% случаев у пострадавших микроорганизмы в ранах либо не выявлены, либо определены в количестве $<10^2$ КОЕ/г ткани. Данное количество микробов не вызывает инфекционный процесс. В контрольной группе только у 29% больных отсутствовал рост микроорганизмов в тканях. На 15-е сутки применение препарата «Аргакол» привело к почти полному прекращению инфекционного процесса, а у 23% пораженных концентрация микроорганизмов в ране не превышала 10^5 КОЕ/г ткани. В контрольной группе у 43% больных определялась микрофлора в ранах, и только у 14% пострадавших инфекционный процесс прекратился. Таким образом, использование биодеградируемого гидрогеля «Аргакол» после поздней некрэктомии дает возможность в ранние сроки значительно уменьшить микробную контаминацию ран.

Наиболее частыми представителями микрофлоры инфицированных ожоговых ран были микроорганизмы рода *Staphylococcus*, неферментирующие грамотрицательные бактерии и энтеробактерии. Среди стафилококков наблюдались *S. epidermidis*, *S. hominis, S. aureus*. Чаще всех встречался *S. aureus*. Среди энтеробактерий обнаружены *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*. Грамотрицательные неферментирующие бактерии были представлены *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Состав микрофлоры ожоговых ран значительно менялся во время лечения. Самыми частыми микроорганизмами являлись представители рода *Staphylococcus* (84% в контрольной группе и 87% в основной группе). Реже определялась грамотрицательная микрофлора (неферментирующие бактерии и энтеробактерии). Через 8 суток после некрэктомии в контрольной группе на фоне общепринятой антибактериальной терапии частота встречаемости стафилококков в ранах снизилась и увеличилось количество грамотрицательных микроорганизмов – *P. aeruginosa, A. Baumannii*. Это являлось признаком вторичного инфицирования ран. В основной группе, где применяли гидрогель «Аргакол» увеличения в процентном соотношении грамотрицательных микроорганизмов в посевах к 8-м суткам не наблюдалось.

В первый день госпитализации микрофлора ран пораженных контрольной группы в 83% случаев состояла преимущественно из монокультур. На 8–9-е сутки доля монокультур в группе сравнения сократилась до 58%, на 14–16-е сутки до 39%. Появление новой микрофлоры в посевах биоптатов больных группы сравнения скорее всего связано с контаминацией ран госпитальными штаммами микроорганизмов или собственной условно-патогенной флорой на фоне снижения реактивности организма. В основной группе на протяжении всего времени бактериологического исследования отношение монокультур и ассоциаций достоверно не изменялось.

При поступлении у больных, которым выполнялась поздняя некрэктомия, глубокие ожоги лица чаще всего были представлены сухим струпом. В то же время по периферии струп частично отторгался, что являлось признаком начала демаркационного воспаления. После некрэктомии дно ран было представлено подкожно-жировой клетчаткой и фасцией. Кровотечения не наблюдались.

Во время первой перевязки у пострадавших контрольной группы определялись участки высыхания подкожно-жировой клетчатки. Количество некротизированных участков достигало максимума к 8-м суткам. После этого рана начинала очищаться от погибших тканей и заполнялась грануляционной тканью. Таким образом, видно, что у больных контрольной группы наблюдалось высыхание ран.

При использовании гидрогеля «Аргакол» на первой перевязке после некрэктомии высыхания подкожно-жировой клетчатки не было, но при этом отмечался фибриновый налет, слабо прикрепленный к тканям, и серозно-фибринозное отделяемое. После применения гидрогеля «Аргакол» уже к 10–15-м суткам у больных отмечалось уменьшение явлений воспаления, раны были представлены яркими мелкозернистыми грануляциями с умеренным количеством отделяемого. Отмечалась активизация процессов краевой и островковой эпителизации, что приводило к уменьшению площади раневой поверхности. Таким образом, применение биодеградируемого гидрогеля «Аргакол» давало возможность вести рану во влажном состоянии без использования повязок (открытым способом). Это помогало сохранять жизнеспособность дна раны, сокращало количество перевязок. Широкий спектр антимикробного действия препарата помогал купировать развитие процессов воспаления путем снижения обсеменённости микроорганизмами.

Подготовка ран к аутодермопластике после поздней некрэктомии потребовала 19,2±1,6 суток в основной группе и 24,9±2,1 суток в контрольной соответственно ($p<0,05$). При оперативном закрытии гранулирующих ран применяли расщепленные трансплантаты. При сравнении результатов аутодермопластики у больных обоих групп определялись практически одинаковые результаты приживления трансплантатов. Это говорит об отсутствии отрицательного воздействия препарата «Аргакол» на раны (табл.).

Таблица

Результаты аутодермопластики при лечении глубоких ожогов лица IIIб степени, абс. (%)

Группа	Приживление трансплантатов			Количество пострадавших
	полное	неполное	неприживление трансплантата	
Основная	11 (84)	1 (8)	1 (8)	13 (100)
Контрольная	12 (85)	1 (7,5)	1 (7,5)	14 (100)

В качестве наглядного примера приводим клинический случай.

Пациентка И., 47 лет с диагнозом: ожог пламенем S=4,5%/ IIIb степени лица, ушных раковин. 9-е сутки после травмы (рис. 3). На 10-е сутки на S=4,5% произведена поздняя некрэктомия электроножом и острым путем. При перевязках использовался гидрогель «Аргакол» (рис. 4). На 8-е сутки после поздней некрэктомии отмечается умеренное количество фибрина, некрозы подкожно-жировой клетчатки (рис. 5). На 15-е сутки после некрэктомии сохраняется небольшое количество некрозов, отмечается рост грануляций (рис. 6). На 19-е сутки после некрэктомии образовались ярко-розовые мелкозернистые грануляции. Раны подготовлены к аутодермопластике (рис. 7). Выполнена аутодермопластика расщепленными сплошными трансплантатами S=4,5%, полное приживление (рис. 8).

Выводы

Использование биодеградируемого гидрогеля «Аргакол» после выполнения поздней некрэктомии повышает эффективность лечения пострадавших с глубокими ожогами лица путем оптимизации течения всех фаз раневого процесса. В результате этого наблюдается скорейшее очищение раны от некрозов подкожно-жировой клетчатки и активизация краевой эпителизации.

Препарат «Аргакол» по сравнению с кремом сульфадиазина серебра 1% снижает бактериальную обсе-

Рис. 3. Пациентка И.,47 лет с ожогом пламенем S=4,5%/ IIIb ст. лица, ушных раковин

Рис. 5. Та же пациентка. 8-е сутки после некрэктомии. Умеренное количество некрозов подкожно-жировой клетчатки, рана покрыта слоем фибрина

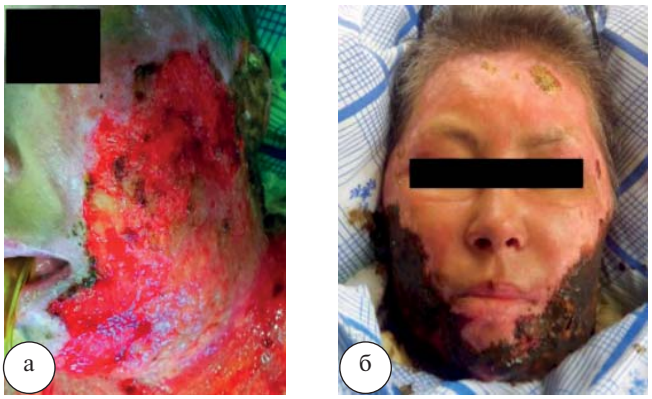


Рис. 4. Та же пациентка. Через 10 суток после травмы на S =4,5%: а- выполнена поздняя некрэктомия; б- раны покрыты гидрогелем «Аргакол»

Рис. 6. Та же пациентка. 15-е сутки после некрэктомии. Сохраняются участки некрозов

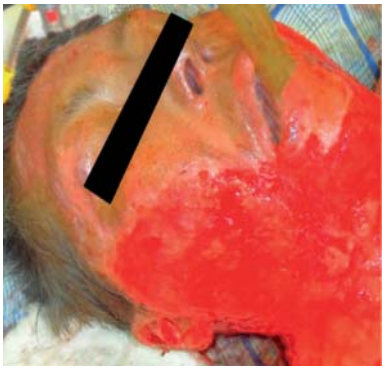


Рис. 7. Та же пациентка. 19-е сутки после некрэктомии. Рана представлена ярко-розовыми мелкозернистыми грануляциями. Перед операцией.

Рис. 8. Выполнена аутодермо- пластика расщепленными сплошными трансплантатами, S=4,5%, полное приживление.

мененность ран у пострадавших с глубокими ожогами лица в $2{,}25\times10^2$ раза.

При использовании гидрогеля «Аргакол» у пострадавших с глубокими ожогами лица сроки формирования грануляций перед аутодермопластикой после поздней некрэктомии составили 19,2±1,6 суток, в отличие от контрольной группы (24,9±2,1 суток).

Гидрогель «Аргакол» возможно использовать самостоятельно, без дополнительного наложения повязок, при этом в ране сохраняется влажная среда, способствующая более быстрому созреванию грануляций и эпителизации.

Литература

1. Аланичев, А.Е. Военно-морская терапия: учебник / А.Е. Аланичев [и др.]. – СПб., 2015. – 456 с.
2. Алексеев, А.А. Новые технологии хирургического лечения ожогов / А.А. Алексеев [и др.] // Проблемы лечения тяжелой термической травмы: тез. докл. VIII Всеросс. науч.-практич. конф. – Нижний Новгород, 2004. – С. 129–130.
3. Алексеев, Е.Д. Указания по военно-полевой хирургии / Е.Д. Алексеев [и др.]. – 8-е изд., перераб. – М., 2013. – 474 с.
4. Афиногенов, Г.Е. Аргакол: сб. материалов по применению раневого покрытия / Г.Е. Афиногенов [и др.]. – СПб.: Сирена, 2008. – 29 с.
5. Безуглая, Е.П. Теория и практика местного лечения гнойных ран: пробл. лекарств. терапии / Е.П. Безуглая [и др.]. – Київ: Здоров'я, 1995. – 383 с.
6. Богданец, Л.И. Концепция влажного заживления венозных язв / Л.И. Богданец, С.С. Березина, А.И. Кириенко // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60–63.
7. Борисов, Д.Н. Контроль за состоянием здоровья военнослужащих в ходе проведения лечебно-эвакуационного обеспечения войск (сил) с использованием современных средств информатизации / Д.Н. Борисов [и др.] // Воен. мысль. – 2017. – № 4. – С. 47–56.
8. Борисов, Д.Н. Основные закономерности состояния здоровья военнослужащих в многолетней динамике и совершенствование подходов к ведению информационно-статистической деятельности в Вооруженных силах Российской Федерации / Д.Н. Борисов [и др.] // Изв. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 3–7.
9. Борисов, Д.Н. Структура и динамика заболеваемости военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации в 2004–2013 гг. / Д.Н. Борисов [и др.] // Medline.ru. – 2015. – Т. 16, ст. 54. – С. 587–595.
10. Джанелидзе, Ю.Ю. Ожоги / Ю.Ю. Джанелидзе, Б.Н. Постников // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. – М., 1951. – С. 332–425.
11. Захаров, Ю.М. Перспективы использования современных информационных технологий в обработке медицинской информации о раненых и больных на основании опыта Великой Отечественной войны и боевых действий в Афганистане / Захаров Ю.М. [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2. – С. 210–216.
12. Иванов, В.В. Актуальные вопросы использования информационных технологий в медицинском обеспечении войск / В.В. Иванов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 8–13.
13. Ивченко, Е.В. Комбинированные ожоги в структуре современной гражданской и боевой ожоговой травмы / Е.В. Ивченко [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 22–25.
14. Короткова, Н.Л. Реконструктивно-восстановительное лечение больных с последствиями ожогов лица : автореф. дис. … д-ра. мед. наук / Н.Л. Короткова – Нижний Новгород, 2014. – 42 с.
15. Лемешкин, Р.Н. Проблемные вопросы организации взаимодействия медицинских сил и средств различных министерств и ведомств в Единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций / Р.Н. Лемешкин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 176–183.
16. Матвеенко, А.В. Определение тяжести состояния обожженных с помощью координатных сеток вероятности летального исхода / А.В. Матвеенко, И.В. Чмырев, С.А. Петрачков // Скорая мед. помощь. – 2013. – Т. 14. № 1. – С. 34–43.
17. Савчин, В.С. Опыт раннего хирургического лечения глубоких ожогов лица / В.С. Савчин // Актуальные проблемы термической травмы: материалы междунар. конф. – СПб., 2002. – С. 293–295.
18. Сиващенко, П.П. Основные показатели состояния здоровья военнослужащих-женщин в 2008–2013 гг. / П.П. Сиващенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3. – С. 166–172.
19. Скворцов, Ю.Р. Проблема термической травмы в годы Великой Отечественной войны и ее решение в послевоенное время / Ю.Р. Скворцов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 1. – С. 237–240.
20. Скворцов, Ю.Р. Кафедре термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 55 лет / Ю.Р. Скворцов, И.В. Чмырёв, М.Ю. Тарасенко // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 252–256.
21. Соколов, В.А. Опыт лечения ожогов в английских войсках в годы Второй мировой войны (1939–1945) / В.А. Соколов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2. – С. 204–209.

22. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – СПб.: Гэотар-Медиа, 2016. – 684 с.

23. Чмырёв, И.В. Некрэктомия у обожженных: инновационные подходы при оказании специализированной медицинской помощи: автореферат дис. ... доктора медицинских наук / И.В. Чмырёв. – СПб.: ВМА, 2014. – 32 с.

24. Чмырев, И.В. Ультразвуковая диссекция при оперативном лечении глубоких ожогов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Чмырев. – СПб., 2005. – 25 с.

25. Шелепов, А.М. Определение показателей лечебно-эвакуационной характеристики и оценка их влияния на организацию оказания медицинской помощи раненым (больным) хирургического профиля в военной полевой медицинской организации / А.М. Шелепов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2015. – № 1. – С. 173–177.

26. Ballard, K. Avance: silver hydropolymer dressing for critically colonized wounds / K. Ballard, F. McGregor // Br. J. Nurs. – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 208–211.

27. Drake, P.L. Exposure–related health effects of silver and silver compounds : a review / P.L. Drake, K.J. Hazelwood // Ann. Occup. Hyg. – 2005. – Vol. 49, № 7. – P. 575–585.

28. Johnson, B.W. Combat–related facial burns: analysis of strategic pitfalls / B. W. Johnson [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2015. – Vol. 73, № 1. – P. 106–111.

29. Loebl, E.C. The method of quantitative burn–wound biopsy cultures and its routine use in the care of the burned patient / E.C. Loebl [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 1974. –Vol. 61, № 1. – С. 20–24.

30. Lohmeyer, J.A. Use of gene–modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect / J. A. Lohmeyer [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2011. – Vol. 396, № 4. – P. 543–550.

31. Maple, P.A. Comparison of the in–vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid nitroftnazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin–resistant Staphylococcus aureus / P. A. Maple, J. M. Hamilton-Miller, W. Brumfitt // J. Antimicrob. Chemother. – 1992. – Vol. 29, № 6. – P. 661–668.

32. Melaiye, A. Silver and its applicaton as an antimicrobial agent / A. Melaiye, W. J. Youngs // Expert Opin. Ther. patents. – 2005. – Vol. 15, № 2. –P. 125–130.

Ya.L. Butrin, I.V. Chmyrev

The comparative characteristics of different methods of treatment of deep burns of the face

Abstract. *A comparative analysis of the results of the use of a biodegradable hydrogel containing nanoparticles of silver, cream, including silver sulfadiazine 1%, in the treatment of victims with deep burns of face after running late necrectomy. The experiment was based on the results of examination and treatment of 27 patients (13 women and 14 men), aged 24–55 years with deep burns of face and other areas ranging from 0.5 to 5%, which were being treated in the clinic of thermal damages in S.M. Kirov Military Medical Academy in the period from 2015 to 2016. In the experimental group (13 patients) the wounds were applied with biodegradable hydrogel «Argakol». In the control group (14 patients) after necrectomy a bandage with the sulfadiazine silver 1% cream was applied. The treatment assessment of efficacy was performed by visual monitoring of the wound healing process, nature and amount of discharge, epithelization time from the start of application of the drugs studied. The estimated number of microorganisms per 1 cm2 surface and 1 g of wound biopsy was carried out according to the method of Loeble et al. [29]. Biopsy sampling was done immediately after late necrectomy, on 8th and 15th days of treatment. In the treatment process, the number and structure of microorganisms were studied. It is proved that the hydrogel is very effective, which manifests itself in a reduction of the wounds contamination by microorganisms, enhancement of the granulation formation and acceleration of boundary epithelialization. In patients with deep burns of a face the use of the drug containing nanoparticles of silver, reduces the time of preparation of the wounds to the autodermoplasty.*

Key words: *deep burns, face, «Argakol», escharectomy, hydrogel, silver sulfadiazine, silver nanoparticles, autodermoplasty.*

Контактный телефон: +7-911-747-10-93; e-mail: butrin_ial@mail.ru

УДК 617-089.844

Е.А. Журбин, А.И. Гайворонский, И.С. Железняк, В.С. Декан, Л.И. Чуриков, Е.Д. Алексеев, Д.Е. Алексеев, Д.В. Свистов

Диагностическая точность ультразвукового исследования при повреждениях периферических нервов конечностей

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются результаты диагностики и лечения 154 пациентов с посттравматической невропатией периферических нервов конечностей, проходивших лечение в клиниках нейрохирургии, военной травматологии и ортопедии, нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2012 по 2017 гг. Установлено, что использование ультразвукового исследования является эффективным методом диагностики при повреждениях периферических нервов, позволяет в полном объёме оценить локализацию и характер повреждения, а также определиться с дальнейшей тактикой лечения. По результатам ультразвукового исследования были прооперированы 122 пациента, консервативное лечение проведено 32 больным. По методике качественной оценки референтного (оперативное вмешательство или положительное консервативное лечение) и изучаемого метода (ультразвуковое исследование) определили диагностическую эффективность ультразвуковой диагностики при травматических повреждениях периферических нервов конечностей. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в выявлении повреждений периферических нервов составили 93,6 и 68,2% соответственно. Точность ультразвукового исследования равна 86,4% при уровне ложноотрицательных и ложноположительных ответов – 6,4 и 31,8% соответственно. Показано, что общая информативность ультразвукового метода в выявлении травматических повреждений периферических нервов конечностей составляет более 80%, что в свою очередь позволяет рассматривать его в качестве одного из ведущих в диагностике данной патологии.*

Ключевые слова: *хирургия периферических нервов, ультразвуковое исследование нервных стволов, диагностика повреждений нервов, лечение травм периферических нервов, интраоперационная диагностика, информативность ультрасонографии.*

Введение. Повреждения периферических нервов составляют от 1,5 до 12% от всех травм [2, 16]. В виду особой специфики анатомо-топографических взаимоотношений травма нерва далеко не всегда бывает изолированной. В 20–22% случаев она сочетается с повреждением сухожилий, в 12–15% – крупных сосудов, в 14–25% – трубчатых костей. Зачастую она сопровождается одномоментным повреждением всех анатомических структур конечности (кости, магистральные сосуды, мышцы и сухожилия) [6].

Ежегодно в России в проведении операций по поводу травм периферических нервов нуждается от 4 до 7 тысяч человек [5]. Наиболее частыми причинами являются транспортный, производственный и бытовой травматизм, а также огнестрельные ранения как в мирное, так и в военное время. Около 45% повреждений нервов приходится на молодой возраст от 21 до 30 лет, что обусловливает высокую социальную значимость данной проблемы [11]. Конечно, такие травмы не представляют угрозы для жизни больного в изолированной форме, но, к сожалению, практически в 65% случаев приводят к длительной потере трудоспособности [3, 10].

Различные варианты анатомии периферической нервной системы и разнообразие клинических проявлений при её патологии приводят к большому количеству диагностических, тактических и технических ошибок [22]. Особые трудности в оценке степени тяжести патологического процесса и места его локализации создаёт отсутствие специфической симптоматики при различных клинических формах повреждений нервов. В остром и раннем периодах течения травмы по клинико-электрофизиологическим данным практически невозможно отличить аксонотмезис от нейротмезиса. Следовательно, существует потребность в доступном и неинвазивном методе диагностики, который способен не только визуализировать нервные стволы, но и определять различные признаки повреждения нервов.

За последние десятилетия усовершенствовались методы инструментальной дооперационной диагностики: электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография. В современных реалиях показания, сроки и объём оперативного вмешательства на повреждённом нерве могут быть определены лишь после детального клинико-неврологического обследования с применением ЭНМГ и УЗИ, а в определённых случаях

и других методов диагностики [8]. Однако даже после лечения в узкоспециализированных учреждениях порядка 30% больных становятся инвалидами или вынуждены сменить профессию [4, 13]. По мнению Ш.М. Айтемирова и др. [1], повышение эффективности хирургического лечения повреждений периферических нервов напрямую зависит от качества и средств предоперационной диагностики.

УЗИ на сегодняшний день является одним из наиболее быстро развивающихся методов лучевой диагностики. Появление новых аппаратов, датчиков и программного обеспечения, а также совершенствование методик ультразвукового сканирования расширяют возможности его применения. В ходе УЗИ периферических нервов могут быть диагностированы сопутствующие повреждения сухожилий, мышц, магистральных сосудов. Возможность многократно применять метод в динамике, быстрота, доступность и экономичность являются его весомыми преимуществами. В отечественных и зарубежных работах достаточно подробно рассмотрена ультразвуковая картина периферических нервов в норме и при различной патологии. По данным различных авторов, составлена ультразвуковая семиотика повреждений нервных стволов [12, 21]. Однако, несмотря на достижения и возможности ультрасонографии, результаты дооперационного УЗИ во многих случаях расходятся с интраоперационными находками [16, 19]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для улучшения результатов ультразвуковой диагностики при травматических поражениях периферических нервов.

Цель исследования. Определить диагностическую эффективность УЗИ при травматических повреждениях периферических нервов.

Материалы и методы. Обследовано 154 пациента с повреждениями периферических нервов конечностей, обратившихся за помощью в клиники нейрохирургии, военной травматологии и ортопедии, нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в 2012–2017 гг. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование на кафедре рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) ВМА и в Клинической больнице № 122 им. С.Г. Соколова. У всех пострадавших был установлен диагноз посттравматической невропатии различных нервных стволов. Давность травматического поражения нервов составила от 1 недели до 12 месяцев. В исследование не включали пациентов с невропатиями другой этиологии, в т.ч. компрессионно-ишемическими, развившимися вследствие дегенеративных изменений тканей, окружающих периферический нерв. Также в виду сложного анатомического строения в группу обследования не включали повреждения плечевого сплетения.

УЗИ проводили с использованием линейных датчиков с диапазоном частот от 7 до 15 МГц. Перед началом УЗИ изучали анамнез пациента, данные клинико-неврологического обследования и результаты ЭНМГ. Ультразвуковое исследование проводили без специальной подготовки, по стандартной методике в В-режиме в продольной и поперечной плоскостях сканирования [20]. Для контроля результатов ультрасонографии в обязательном порядке производили сканирование неизменённого нерва на противоположной конечности.

У пациентов, которым было выбрано хирургическое лечение (n=122), проводили сравнение результатов дооперационного УЗИ и данных, полученных непосредственно во время операции.

С целью оценки эффективности диагностики повреждений периферических нервов конечностей с помощью УЗИ использовали статистический анализ чувствительности, специфичности и точности (безошибочности). Вычисление операционных (чувствительности и специфичности) и интегральной (точности) характеристик проводили по методике качественной оценки референтного (оперативное вмешательство или положительное консервативное лечение) и изучаемого метода (УЗИ) [9].

Результаты и их обсуждение. После статистической обработки данных обследованных пациентов установлено, что среди пострадавших преобладали лица наиболее трудоспособного возраста – от 18 до 54 лет (79,2%). Травмы чаще встречались у мужчин (70,8%). Схожие сведения о половозрастной характеристике пациентов с повреждениями периферических нервов встречаются в работе И.Г. Чуловской и др. [14]: 79,8 и 71,5% соответственно.

По данным анамнеза, были проанализированы причины повреждений нервных стволов. В изученной группе доминировал бытовой травматизм (59,7%) случаев. Повреждения периферических нервов вследствие дорожно-транспортных происшествий – 10,4%. Различные ятрогенные повреждения были выявлены у 29 (18,8%) пациентов. По данным D. Hak [18], ятрогенные повреждения только лучевого нерва после лечения диафизарных переломов плечевой кости встречаются в 10–20% случаев. Открытые травмы имели 129 (83,8%) пациентов, закрытые – 25 (16,2%). Повреждения нескольких нервов отмечены у 18 пострадавших, мононевропатии – у 136. Сочетанные травмы нервов, сухожилий, сосудов и костно-суставного аппарата были у 23 (14,9%) больных, что отличается от частоты сочетанных ранений периферических нервов по данным Н.А. Еськина [7] – 41,8%. Всего у 154 пациентов проведено УЗИ 172 периферических нервов с клиническими признаками повреждения (у 18 пациентов травма двух нервов). В таблице 1 представлены сведения о частоте повреждений отдельных нервных стволов в исследуемой группе и по данным F. Eser [17].

При УЗИ 172 функционально страдающих периферических нервов были выявлены морфологические признаки повреждения 158 (91,9%) нервных стволов. 122 пациента были прооперированы в течение 1–2 месяцев после выполнения первичного УЗИ.

Таблица 1

Частота встречаемости повреждений различных периферических нервов

Нерв	Частота повреждений нерва, % (абс.) (наши данные)	F. Eser [17], %
Срединный	25,6 (44)	21
Локтевой	19,2 (33)	27
Лучевой	23,8 (41)	21,9
Седалищный	10,5 (18)	11
Большеберцовый	7 (12)	0,6
Малоберцовый	13,9 (24)	6,8

Таблица 3

Диагностическая эффективность УЗИ при повреждениях периферических нервов, %

Показатель	Значение
Чувствительность	93,6
Специфичность	68,2
Точность (безошибочность)	86,4
Ложноотрицательный ответ	6,4
Ложноположительный ответ	31,8

Консервативное лечение было проведено 32 пациентам. В таблице 2 представлено сравнение данных дооперационного УЗИ с выявленными изменениями в процессе оперативного вмешательства, а также с результатами консервативного лечения.

Диагностическая эффективность УЗИ при травматических повреждениях периферических нервов представлена в таблице 3.

Из 129 пациентов с открытыми повреждениями у 89 были обнаружены признаки полного анатомического перерыва, у 8 нервы были повреждены частично. В 6 случаях последствий огнестрельных ранений конечностей с развитием невропатии того или иного нерва были выявлены только признаки отёка в виде снижения эхогенности с потерей волокнистой дифференцировки без нарушения анатомической целостности нервного ствола, что свидетельствовало о контузионном характере повреждения нерва и позволило отказаться от ревизионного оперативного вмешательства в ранние сроки после травмы. В 5 случаях из 6 нейротропная консервативная терапия привела к регрессу неврологического дефицита без выполнения операции. У одного пациента при контрольном УЗИ локтевого нерва на уровне нижней трети плеча выявилось вовлечение нервного ствола в выраженный посттравматический рубцово-спаечный процесс, что явилось показанием для выполнения операции невролиза. При УЗИ 19 пострадавших установлено, что анатомическая непрерывность нервных стволов сохранена, однако были выявлены признаки внутриствольного повреждения нерва.

При полном повреждении нервного ствола на эхограмме визуализировались два конца нерва с отсутствием непрерывных контуров эпиневрия между ними и наличием гипоэхогенной зоны дефекта (рис. 1). В зависимости от сроков травмы на центральном конце нерва имелась посттравматическая неврома различных размеров, которая определялась в виде гипоэхогенного образования булавовидной формы. Чем более застарелая травма, тем ярче были выражены признаки дистрофических изменений как центрального, так и периферического концов нерва, которые проявлялись снижением эхогенности и нарушением дифференциации внутренней структуры.

С точки зрения предоперационного планирования УЗИ позволяло определить не только точное местонахождение концов нерва и диастаз между ними, но и измерить истинный диастаз – с учётом резекции посттравматических невром. В результате дооперационного УЗИ 89 пациентов с полным перерывом нервного ствола у большей части (n=72) была спланирована операция по мобилизации и сопоставлению концов нерва с резекцией повреждённых участков и наложением микрохирургических эпиневральных швов. 17 пациентам была изначально запланирована аутопластика в связи со значительным дефектом нерва (более 6 см), который заведомо нельзя было устранить. По

Таблица 2

Сравнение данных УЗИ с интраоперационными находками и результатами консервативной терапии при различных вариантах повреждения нервных стволов

Повреждение нервных стволов	УЗИ	Интраоперационная находка	Положительное консервативное лечение	Несовпадение данных
Полный анатомический перерыв нервного ствола	89	78	–	11
Частичный анатомический перерыв	8	7	–	1
Грубое внутриствольное повреждение с наличием внутриствольных невром	13	13	–	–
Внутриствольный отёк с нарушением дифференциации внутренней структуры нерва, в т.ч. вследствие огнестрельной контузии	23	–	18	5
Сдавление под пластиной	7	5	–	2
Невропатии без признаков повреждения нервных стволов при УЗИ	14	–	12	2

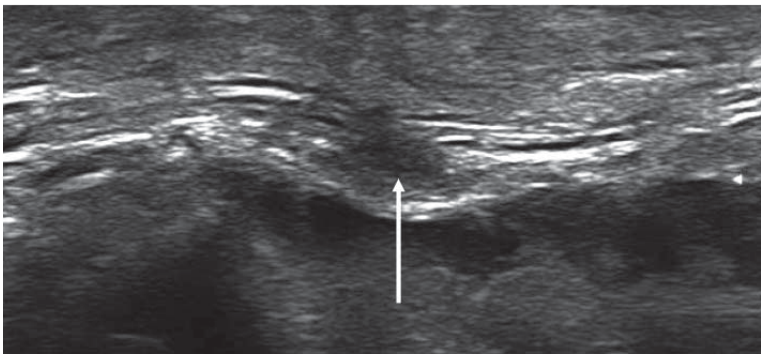


Рис. 1. Продольная эхограмма. Полное повреждение локтевого нерва на уровне нижней трети предплечья с наличием гипоэхогенной зоны дефекта (стрелка) между концами нервного ствола

результатам оперативных вмешательств установлено, что совпадение предоперационных предположений с выявленными интраоперационными изменениями составило 84,7% у пациентов с небольшим диастазом и 94,1% у пациентов со значительным дефектом нервного ствола. У 11 (15,3%) пациентов интраоперационно нервы оказались морфологически целыми, однако были вовлечены в рубцово-спаечный процесс, который при УЗИ создавал картину нарушения анатомической целостности нервного ствола. Таким пациентам был выполнен невролиз. У 1 (5,9%) больного со значительным дефектом нервного ствола удалось провести операцию шва нерва без использования аутоневральных трансплантатов. Средний диастаз между концами поврежденного нерва по данным УЗИ в группе с незначительным дефектом составил 2,2±0,3 см; в группе пациентов, которым была выполнена аутопластика, – 6,4±0,4 см. По результатам интраоперационных находок диастаз между концами поврежденных нервов составил соответственно 2,9±0,3 и 7,3±0,4 см. Выявленные различия между измерениями подтверждаются статистическими методами: в группе пациентов с небольшим диастазом $t=3,3$ ($p<0,05$), в группе больных со значительным дефектом $t=4,1$ ($p<0,05$). Отличия в размерах диастаза между УЗИ и интраоперационными измерениями объясняются тем, что при подготовке к наложению шва нерва происходит выделение фрагментов нервного ствола и их мобилизация. При этом свободно лежащие концы нерва сокращаются, уменьшается их длина и итоговый диастаз интраоперационно оказывается больше, чем по данным дооперационного УЗИ.

Визуализация проксимальной культи нерва при полном повреждении, как правило, не вызывала затруднений. При выполнении УЗИ в срок до 3 недель с момента травмы у 12 (13,5%) пациентов проксимальная культя нерва визуализировалась в виде нормального нервного ствола с резко обрывающимся ходом. При УЗИ 66 (74,2%) пострадавших с давностью поражения более 3 недель на центральном конце нерва выявлялась посттравматическая концевая неврома. Однако у 3 больных (3,4%) при оперативном лечении определялись рубцово-спаечные изменения тканей вокруг центрального фрагмента нерва, которые при УЗИ были ошибочно приняты за наличие концевой невромы.

Визуализация дистальной культи нерва у 16 (20,5%) пациентов была затруднена из-за акустической тени рубцово-спаечных изменений области травматического поражения тканей, окружающих нервный ствол, которые определялись в виде конгломерата с участками различной эхогенности.

С увеличением временного промежутка от момента УЗИ до выполнения операции отмечалось увеличение диастаза между концами повреждённого нерва и их осевое отклонение относительно анатомического расположения. При выполнении оперативного вмешательства у 54 (69,2%) пациентов через 3–5 недель после УЗИ (при общей давности травмы нерва до 6 мес.), по данным интраоперационных измерений, отмечено увеличение диастаза между концами поврежденного нервного ствола в среднем на 1,1±0,1 см. По результатам операций, выполненных 24 (30,8%) больным в течение первых трёх недель после УЗИ, установлено, что расстояние между концами нервов в среднем увеличилось на 0,5±0,1 см.

При УЗИ 8 пациентов с частичным повреждением выявлялось отсутствие или нечёткость контуров одной из поверхностей нервного ствола на продольном или поперечном срезе, гипоэхогенная зона дефекта внутриствольной структуры с уменьшением толщины нерва на этом уровне. В 3 случаях, у пациентов с давностью повреждения более двух месяцев, визуализировалась боковая неврома. Все 8 пациентов с частичным повреждением нервов были прооперированы. Во время операции результаты дооперационного ультразвукового исследования совпали с окончательным диагнозом в 7 (87,5%) случаях. У 1 (12,5%) больного нечёткая визуализация локального участка эпиневрия и части нерва из-за вовлечения нервного ствола в рубцовый процесс после травмы была ошибочно принята во время УЗИ за частичное повреждение с наличием боковой невромы.

У 7 пациентов дооперационно была диагностирована причина нарушения функции лучевого нерва – сдавление нервного ствола под пластиной после лечения диафизарного перелома плечевой кости (рис. 2). Однако во время операций было установлено, что

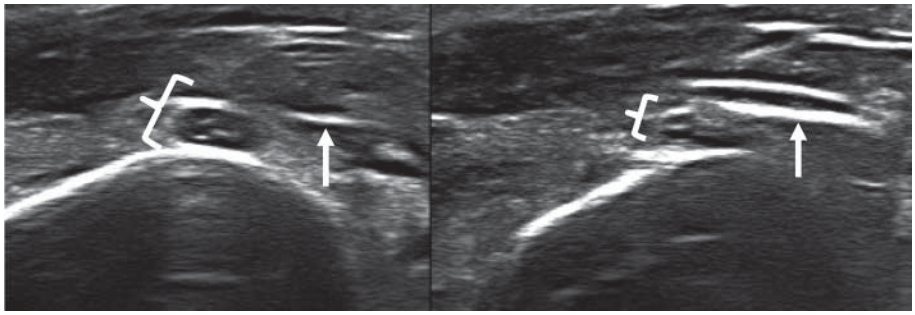


Рис. 2. Поперечные эхограммы лучевого нерва (фигурная скобка) на уровне средней трети плеча с наличием пластины (стрелка) над нервным стволом

у двух пациентов нервный ствол не находился под пластиной, а проходил сбоку от неё, плотно прилегая к краю пластины. Ошибочное заключение УЗИ связано с частичным экранированием нервного ствола акустической тенью от металлической пластины.

Из 25 пациентов с закрытой травмой у 14 пострадавших при первичном УЗИ не были выявлены морфологические признаки повреждения периферических нервов, они прошли курс консервативной терапии и реабилитации, в ходе которых у 12 пострадавших отмечалась положительная динамика. При повторной ультрасонографии через 2 месяца у 2 больных определялось локальное увеличение диаметра нерва с нарушением внутренней структуры нервного ствола и снижением эхогенности. Во время оперативного лечения была выявлена внутриствольная неврома.

Мы объединили 11 (36,7%) пациентов с внутриствольными повреждениями при закрытой травме в одну группу с 19 (63,3%) пострадавшими с аналогичными изменениями при открытой травме. Всего у 30 пациентов с внутриствольными повреждениями нервов определялись следующие ультразвуковые признаки изменения нервных стволов: у 83,3% больных – снижение эхогенности нервного ствола, в 76,7% случаев – увеличение диаметра нерва, 56,7% – неровные и нечёткие наружные контуры, в 86,7% случаев – отсутствие чёткой внутренней дифференцированной структуры нерва (рис. 3).

Ввиду неэффективности консервативного лечения, а также отсутствия положительной динамики восстановления нормальной эхографической картины нервного ствола в течение 2–3 месяцев 13 (43,3%) пациентов этой группы были прооперированы после выполнения повторного УЗИ, которое в 9 (69,2%) случаях выявило картину, отличавшуюся от первого исследования. В частности, на месте локального нарушения внутренней дифференцированной структуры нерва со снижением эхогенности выявлялась типичная картина внутриствольной невромы. Во время операции выполнялось иссечение обнаруженной невромы с наложением эпиневральных швов.

У 4 (13,3%) пациентов этой группы отсутствовала положительная динамика восстановления функций нерва, в виду чего им была выполнена эксплоративная операция, при которой ультразвуковое заключение внешней непрерывности нерва с наличием внутриствольных изменений не совпало с интраоперационными находками. Оказалось, что концы нерва плотно срослись с рубцовой тканью и были спаяны между собой, имитируя внешнюю непрерывность нервного ствола.

Заключение. УЗИ, также как и ЭНМГ, является «методом выбора» в диагностике повреждений периферических нервов, позволяющим определить показания к оперативному вмешательству. Помимо этого, УЗИ – один из немногих доступных методов визуализации, который может выявить анатомическую целостность нервного ствола и предотвратить выполнение ревизионной операции. Чувствительность

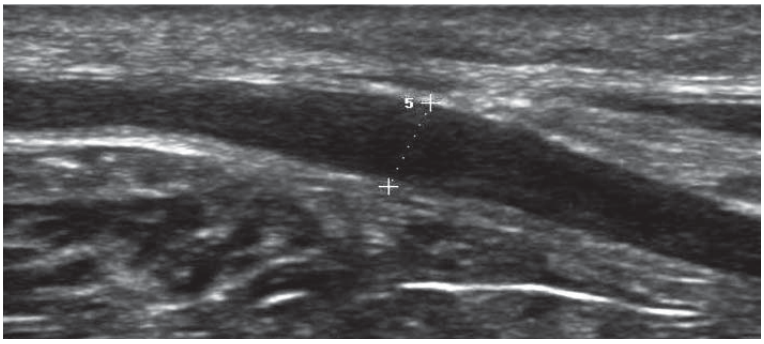


Рис. 3. Продольная эхограмма тракционного повреждения общего малоберцового нерва (метки) на уровне подколенной ямки с наличием диффузного утолщения нервного ствола и потерей волокнистой внутренней структуры

и специфичность УЗИ в выявлении повреждений периферических нервов составили 93,6 и 68,2% соответственно. Точность УЗИ равна 86,4% при уровне ложноотрицательных и ложноположительных ответов – 6,4 и 31,8% соответственно.

Полученные данные показывают, что общая информативность ультразвукового метода в выявлении повреждений периферических нервов конечностей, составляющая более 80%, позволяет рассматривать его в качестве одного из ведущих в диагностике данной патологии.

Литература

1. Айтемиров, Ш.М. Высокоразрешающая ультрасонография в диагностике и хирургии периферических нервов конечностей (обзор литературы) / Ш.М. Айтемиров [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 3. – С. 116–125.
2. Акимов, Г.А. Дифференциальная диагностика нервных болезней / Г.А. Акимов, М.М. Одинак. – М: Гиппократ, 2000. – 663 с.
3. Берснев, В.П. Практическое руководство по хирургии нервов / В.П. Берснев, Г.С. Кокин, Т.О. Извекова. – СПб.: ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2009. – Т. 1. – 296 с.
4. Гайворонский, А.И. Интраоперационное ультразвуковое исследование в хирургии периферических нервов верхней конечности / А.И. Гайворонский [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 56–59.
5. Говенько, Ф.С. Хирургия повреждений периферических нервов / Ф.С. Говенько. – СПб.: Феникс, 2010. – 384 с.
6. Григорович, К.А. Хирургическое лечение повреждений нервов / К.А. Григорович. – Л.: Медицина, 1981. – 301 с.
7. Еськин, Н.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике повреждений и заболеваний периферических нервов верхней конечности / Н.А. Еськин, Н.Ю. Матвеева, С.Г. Приписнова // Вестн. травматол. и ортопед. – 2008. – № 2. – С. 82–87.
8. Малецкий, Э. Ю. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных / Э.Ю. Малецкий [и др.] // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С. 78–86.
9. Оганов, Р.Г. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / Р.Г. Оганов – М.: Силицея-Полиграф, 2010. – 136 с.
10. Одинак, М.М. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта) / М.М. Одинак, С.А. Живолупов. – СПб.: СпецЛит. – 2009. – 367 с.
11. Одинак, М.М. Нарушение невральной проводимости при травматической невропатии (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение) / М.М. Одинак [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 28–39.
12. Салтыкова, В.Г. Ультразвуковая диагностика состояния периферических нервов (норма, повреждения, заболевания): автореф. дис. … д-ра мед. наук / В.Г. Салтыкова – М., 2011. – 48 с.
13. Худяев, А.Т. Малоинвазивные методы лечения повреждений периферических нервов / А.Т. Худяев [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 1. – С. 85–88.
14. Чуловская, И.Г. Возможности ультрасонографии в диагностике повреждений периферических нервов верхней конечности / И.Г. Чуловская [и др.] // Радиология-практика. – 2005. – № 3. – С. 11–16.
15. Чуриков, Л.И. Современные аспекты хирургии повреждений лучевого нерва / Л.И. Чуриков [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 14–18.
16. Campbell, W.W. Evaluation and management of peripheral nerve injury / W.W. Campbell // Clin. Neurophysiol. – 2008. – Vol. 119. – P. 1951–1965.
17. Eser, F. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries / F. Eser [et al.] // Neurology India. – 2009. – Vol. 57. – № 4. – P. 434–437.
18. Hak, D.J. Radial nerve palsy associated with humeral shaft fracture / D.J. Hak // Orthopedics. –2009. – Vol. 39. – P. 111–114.
19. Lee, F.C. High-resolution ultrasonography in the diagnosis and intraoperative management of peripheral nerve lesions / F.C. Lee [et al.] // Neurosurg. – 2011. – Vol. 114. – P. 206–211.
20. Mota, S. Peripheral nerve ultrasound – anatomy and technique for diagnosis and procedures / S. Mota [et al.] // ECR 2014, Educational exhibit. – 2014. – Vol. 112. – P. 1–48.
21. Peer, S. High resolution sonography of the peripheral nervous system / S. Peer, G.Bodner // Springer. –Berlin, 2008. – 136 p.
22. Sunderland, S. Nerves and Nerves injuries / S. Sunderland // Churchill Livingstone, 1978. – 1062 p.

E.A. Zhurbin, A.I. Gaivoronsky, I.S. Zheleznyak, V.S. Dekan, L.I. Churikov, E.D. Alekseev, D.E. Alekseev, D.V. Svistov

Diagnostic accuracy of ultrasound examination in injuries of peripheral nerves of limbs

Abstract. *The results of diagnostics and treatment of 154 patients with posttraumatic neuropathy of the peripheral nerves of the extremities are considered. They were treated in clinics of neurosurgery, military traumatology and orthopedics, nervous diseases of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov in the period from 2012 to 2017. It is established that the use of ultrasound is an effective diagnostic method for injuries to peripheral nerves, it allows to fully assess the localization and nature of a damage, as well as determine the further tactics of treatment. Based on the ultrasound results, 122 patients were operated, conservative treatment was performed in 32 patients. By the method of qualitative assessment of the reference (surgical intervention or positive conservative treatment) and the method studied (ultrasound), the diagnostic effectiveness of ultrasound diagnostics was determined for traumatic injuries of the peripheral nerves of the extremities. The sensitivity and specificity of ultrasound in detecting lesions of peripheral nerves were 93,6 and 68,2%, respectively. The accuracy of the ultrasound is 86,4% at the level of false-negative and false-positive responses – 6,4 and 31,8%, respectively. The data obtained in the course of the study shows that the total informative value of the ultrasound method in detecting traumatic injuries of the peripheral nerves of the limbs is more than 80%, which in turn allows this method to be considered as one of the leading in the diagnosis of the pathology.*

Key words*: surgery of peripheral nerves, ultrasound examination of nerve trunks, diagnosis of nerve damage, treatment of peripheral nerve injuries, intraoperative diagnosis, informativeness of ultrasonography.*

Контактный телефон: 8-906-226-46-46, e-mail: leon-doc89@mail.ru

УДК 159.9.072

И.М. Улюкин[1], А.А. Мурачёв[2], В.Н. Болехан[1], Е.С. Орлова[1], В.А. Горичный[1], Ю.И. Буланьков[1], П.Г. Николаев[3]

Диагностика, диспансерное наблюдение и специфическое лечение коморбидных и тяжелых форм заболевания, вызванного вирусом иммунодефицита человека

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]1586-й Клинический военный госпиталь, Подольск
[3]736-й Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Москва

Резюме. *В настоящее время тенденция по заболеванию, вызванному вирусом иммунодефицита человека, неблагоприятна, в нашей стране продолжает ухудшаться эпидемическая ситуация по данной болезни. Начальная коморбидность «заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека + наркомания» дополнилась новыми для эпидемии контингентами, формирующими большую группу больных с полиморбидностью (заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека + туберкулез + вирусные гепатиты + вторичные и сопутствующие инфекции на фоне имевшихся ранее либо впервые появившихся соматических и психоневрологических болезней). На сегодняшний день имеет место этап массового возникновения коморбидных и тяжелых форм этой патологии, который сопровождается сохраняющейся высокой летальностью и низкой продолжительностью жизни этих больных, даже несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии. Показатель летальности в отделениях интенсивной терапии составляет более 60%, что обусловлено рядом неблагоприятных прогностических факторов, основными из которых являются поздняя диагностика заболевания (по причине позднего обращения больных за медицинской помощью), длительные сроки пребывания в отделениях интенсивной терапии. Проведен анализ научной литературы по проблеме коморбидных и тяжелых форм заболевания. Показано, что проблема своевременного выявления и лечения пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, сложна, что зачастую объясняется особенностями её лабораторной диагностики, отсутствием по тем или иным причинам мотивации больного к обследованию и лечению. Рассмотрен клинический случай больного NN, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, который подчёркивает необходимость регулярного и тщательного диспансерно-динамического наблюдения больных с коморбидной основному заболеванию патологией в соответствии с существующими нормативными документами. Важным также является своевременное назначение индивидуально подобранной схемы антивирусной терапии, для предупреждения развития ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека заболеваний.*

Ключевые слова: *заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека, коморбидные и тяжелые формы заболевания, диагностика, диспансерное наблюдение, специфическое лечение, комплаентность проводимой терапии, адекватная социальная адаптация больных.*

Введение. В настоящее время высокая пораженность населения нашей страны (более 0,5% от всей популяции) заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), зарегистрирована в 30 наиболее крупных и преимущественно экономически успешных регионах, где проживает 45,3% населения страны [1, 7, 10]. И сегодня, спустя многие годы от начала первой волны эпидемии, значимо изменились клинические проявления болезни у лиц, живущих с этой патологией. Начальная коморбидность (одновременная встречаемость у больного разных болезней или патологических состояний) «ВИЧ-инфекция + наркомания» дополнилась новыми для эпидемии контингентами, формирующими большую группу больных с полиморбидностью (ВИЧ-инфекция + туберкулез + вирусные гепатиты + вторичные и сопутствующие инфекции, на фоне имевшихся ранее либо впервые появившихся соматических и психоневрологических болезней), причём инфицирование вирусами гепатита С и ВИЧ может происходить независимыми путями [5]. То есть на сегодняшний день имеет место новый знаменательный момент – этап эпидемии коморбидных и тяжелых форм ВИЧ-инфекции, который сопровождается сохраняющейся высокой летальностью и низкой продолжительностью жизни таких больных, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [2, 8, 9, 16].

Показано, что в возрастной группе «20–40 лет» летальный исход у ВИЧ-инфицированных пациентов наступал в 79,4% случаев; в 54,7% случаев – на стадии вторичных заболеваний; в 73,1% случаев – при сроке наблюдения в специализированном медицинском учреждении до 40 месяцев; в 59,1% случаев регистрация пациентов имела место уже на стадии вторичных заболеваний; в 58,7% случаев, несмотря на доступность необходимой терапии, больные умирали по причине прогрессирования ВИЧ-инфекции, туберкулеза, бактериальных инфекций различной этиологии (при этом основной причиной смерти у 51,2% пациентов явилось прогрессирование ВИЧ-инфекции); кроме того, более 10% ВИЧ-инфекцированных больных ежегодно умирают недообследованными, поэтому их постановка на учет осуществляется посмертно [11]. Показатель летальности в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) превышает 60%, что обусловлено такими неблагоприятными прогностическими факторами, как поздняя диагностика заболевания (по причине его позднего обращения за медицинской помощью), длительные сроки пребывания в ОИТ и в ряде случаев – отсутствие специфической те-

рапии [4]. Но даже в случаях ее назначения ВААРТ была вирусологически эффективна в 97,5% случаев, иммунологически – в 95,5%, клинически – у 90,9% больных, приверженных специфической терапии. Тем не менее у 4,5% пациентов к концу наблюдения сохранялись признаки глубокого иммунодефицита, у 9,1% отмечались признаки прогрессирования основного заболевания, у 2,5% развилась устойчивость ВИЧ к препаратам ВААРТ [6]. Однако проблема коморбидности ВИЧ-инфекции в настоящее время изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности развития коморбидных заболеваний при ВИЧ-инфекции, продолжительность жизни и причины смерти больных, определить факторы, влияющие на выживаемость и препятствующие адекватному медико-психологическому сопровождению пациентов.

Материалы и методы. Анализ истории болезни пациента NN, страдавшего ВИЧ-инфекцией, которая при длительном сроке заболевания в отсутствие динамического врачебного наблюдения и медикаментозного лечения осложнилась обострением коморбидной патологии. Проведен анализ научной литературы по проблеме коморбидных состояний, содержащейся в отечественных и зарубежных базах данных. Работа выполнена в соответствии с положениями «Конвенции о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных» [12].

Результаты и их обсуждение. Больной NN, 36 лет, состоял на медицинском учете по месту службы в связи с заболеванием ВИЧ-инфекцией с 2008 г., длительность и причины инфицирования установить не удалось. Последнее стационарное обследование и военно-врачебная экспертиза проведены по месту службы в августе 2014 г. Пациент признан годным к военной службе с незначительными ограничениями. В дальнейшем по месту службы в связи с основным заболеванием стационарно не обследовался, от контрольных амбулаторных осмотров, проведения необходимых лабораторных исследований уклонялся. На учете в региональном центре по профилактике и борьбе с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) и инфекционными заболеваниями не состоял.

Ухудшение самочувствия пациент отмечал с конца апреля 2016 г., когда начали беспокоить выраженная слабость, кашель, повышение температуры до фебрильных цифр, одышка при минимальной физической нагрузке. Лечился самостоятельно антибиотиками без клинического эффекта. 11 мая 2016 г. самостоятельно прибыл в территориальный стационар, госпитализирован в инфекционное отделение. Проведено обследование, установлен основной диагноз – ВИЧ-инфекция, стадия 4Б (стадия вторичных заболеваний, фаза прогрессирования на фоне отсутствия антиретровирусной терапии). Правосторонняя очаговая пневмония. Распространенный кандидоз. Вторичная кардиомиопатия. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С, межпозвонковый остеохондроз, состояние после удаления секвестрированной грыжи (L5–S1).

21 мая 2016 г. в отсутствие клинического улучшения на фоне проводимой терапии для дальнейшего лечения и обследования больной авиатранспортом доставлен в инфекционный центр 1586-го клинического военного госпиталя в состоянии средней тяжести с жалобами на слабость, головокружение, шаткость походки, боли в грудной клетке, кашель с мокротой, неустойчивый стул. После клинического обследования специалистами госпиталя, выполнения комплекса лабораторных, инструментальных и рентгенологических исследований больному был установлен основной диагноз: ВИЧ-инфекция в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (стадия 4В, стадия вторичных заболеваний на фоне отсутствия антиретровирусной терапии); цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма (энцефаловентрикулит, ретинит, пневмония, колит); кандидоз, распространенная форма; себорейный дерматит. Сопутствующие заболевания: миокардитический кардиосклероз с сердечной недостаточностью 2-го функционального класса; хронический вирусный гепатит С в стадии нестойкой ремиссии; хроническая дискогенная двухсторонняя радикулопатия, рецидивирующее течение с умеренным нарушением функций нижних конечностей.

В инфекционном центре проводилась комплексная интенсивная терапия, направленная на купирование воспалительных процессов, стабилизацию состояния (общеукрепляющая, симптоматическая, инфузионно-дезинтоксикационная, антибактериальная, противовирусная, противотуберкулезная, противогрибковая). Были назначены флуконазол, цефтриаксон, амикацин, мерексид, цимивен, интраконазол, флуконазол, бисептол, полиглобулин, антиретровирусная терапия (ламивудин, абакавир, калетра), проведены переливание эритроцитарной массы, оксигенотерапия. Несмотря на проводимую терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось: нарастала слабость, снижалась масса тела, сохранялись боли в животе, появились неустойчивый стул, нарушения зрения, волнообразная лихорадка, тошнота, неустойчивость гемодинамики. 13.08.2016 г. (94-й день нахождения в стационаре) в 19 ч появилась одышка, наросла слабость, снизилось артериальное давление. Дополнительно назначены гормонотерапия, ингаляции кислорода. В отсутствие положительной клинической динамики в 22 ч 40 мин произошла остановка дыхания, сердечной деятельности. Начаты реанимационные мероприятия в палате, которые не принесли положительного эффекта. В 23 ч 10 мин. наступила биологическая смерть, причиной которой явилась полиорганная недостаточность.

Заключение. Проблема своевременного выявления и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией сложна, что зачастую объясняется особенностями её лабораторной диагностики [13], отсутствием по тем или иным причинам мотивации больного к обследованию и лечению [15, 17]. Рассмотренный клинический случай подчёркивает значимость регулярного и тщательного диспансерно-динамического наблюдения таких больных в соответствии с существующими нормативными документами

и важность своевременного назначения индивидуально подобранной схемы ВААРТ для предупреждения развития ВИЧ-ассоциированной патологии при выработке у пациента комплаентности лечению. Искоренение поздней диагностики заболевания, обусловленной поздней обращаемостью людей за медицинской помощью, при полноценном медико-психологическом сопровождении пациентов может улучшить выживаемость больных ВИЧ-инфекцией. Это требует расширения среды лекарственного обеспечения больных (в том числе ведомственного) в амбулаторных и стационарных условиях для лечения коморбидных состояний, качественно новой подготовки и вовлечения в лечебный процесс, помимо врачей-инфекционистов, других специалистов [3, 14].

Литература

1. Беляков, Н.А. Опасность или реальность распространения новой волны эпидемии ВИЧ-инфекции на Северо-Западе РФ / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 73–82.
2. Беляков, Н.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9–25.
3. Буланьков, Ю.И. Нерешенные вопросы диагностики и диспансеризации призывников и военнослужащих силовых ведомств Российской Федерации при ВИЧ-инфекции / Ю.И. Буланьков, И.М. Улюкин, Е.С. Орлова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 127–131.
4. Вознесенский, С.Л. Предикторы выживания тяжелых больных ВИЧ-инфекцией в отделениях интенсивной терапии / С.Л. Вознесенский [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – Прилож. – С. 36.
5. Еремин, В.Ф. Расшифровка вспышки ВИЧ-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные психотропные препараты, с использованием методов молекулярной эпидемиологии / В.Ф. Еремин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 66–74.
6. Конов, В.В. Факторы, влияющие на эффективность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, приверженных к лечению / В.В. Конов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – Прилож. – С. 51–52.
7. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2016 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ: Мат. Междунар. научн.-практ. конф., 05–06.06.2017 г., Санкт-Петербург. – СПб.: Человек и его здоровье, 2017. – С. 3–9.
8. Мазус, А.И. Анализ смертности и выживаемости среди ВИЧ-инфицированных на территории Московского мегаполиса / А.И. Мазус [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 6. – С. 9–13.
9. Мордык, А.В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А.В. Мордык, Л.В. Пузырёва, С.В. Ситникова // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 51–55.
10. Нешумаев, Д.А. Моделирование динамики эпидемии ВИЧ-инфекции с использованием частоты встречаемости ранних случаев заражения / Д.А. Нешумаев [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 53–60.
11. Пузырёва, Л.В. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012–2015 годах / Л.В. Пузырёва [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59–64.
12. Совет Европы. Конвенция о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. – 2-е изд., доп. – СПб.: Гражданский контроль, 2002. – 36 с.
13. Улюкин, И.М. Проблемы лабораторного определения гемоконтактных инфекций / И.М. Улюкин [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2013. – № 3 (43). – С. 182–189.
14. Улюкин, И.М. Проблемы раннего выявления ВИЧ-инфекции и медико-психологического сопровождения ВИЧ-инфицированных военнослужащих / И.М. Улюкин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2015. – Т. 336, № 1. – С. 45–49.
15. Barroso, J. It's Not Just the Pills: A Qualitative Meta-Synthesis of HIV Antiretroviral Adherence Research / J. Barroso, N.M. Leblanc, D. Flores // J. Assoc. Nurses AIDS Care. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 462–478.
16. Chen, M.F. Neuropathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders: roles for immune activation, HIV blipping and viral tropism / M.F. Chen, A.J. Gill, D.L. Kolson // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 559–564.
17. Nolan, S. HIV-infected individuals who use alcohol and other drugs, and virologic suppression / S. Nolan [et al.] // AIDS Care. – 2017. –- № 17. – P. 1–8.

I.M. Ulyukin, A.A. Murachev, V.N. Bolekhan, E.S. Orlova, V.A. Gorichny, Yu.I. Bulankov, P.G. Nikolaev

To the question about the diagnosis, medical observation and specific treatment of comorbid and severe forms of disease caused by the human immunodeficiency virus

Abstract. *Currently, the trend of a disease caused by the human immunodeficiency virus is unfavorable, the epidemic situation in our country on this disease continues to worsen. Starting comorbidity «disease caused by the human immunodeficiency virus + drug addiction» was added by new epidemic contingents which forms a large group of patients with polymorbidity (disease caused by the human immunodeficiency virus + tuberculosis + viral hepatitis, and related secondary infections, against previously existing or firstly appeared and somatic and neuropsychiatric diseases). To date, there is a mass emergence of comorbid and severe forms of this pathology, which is accompanied by high mortality and low life expectancy of these patients, even despite the use of highly active antiretroviral therapy. The fatality rate in intensive care units is high (more than 60%), which is due to a number of unfavorable prognostic factors, the main of which are late diagnosis of the disease (due to late health encounters of patients), long periods of staying in intensive care units. The clinical case of the person named NN who was affected by a disease caused by the human immunodeficiency virus is discussed. This clinical case underscores the regular and thorough clinical follow-up of patients with a comorbid to the main disease pathology in accordance with existing regulatory documents and the importance of the timely appointment of an individually selected antiretroviral therapy regimen, without waiting for the development of a disease caused by the human immunodeficiency virus associated illnesses.*

Key words: *disease caused by the human immunodeficiency virus, comorbid and severe forms of the disease, diagnosis, dispensary observation, specific treatment, compliance of the therapy, adequate social adaptation of patients.*

Контактный телефон: +7–921–926–16 21; e mail: igor_ulyukin@mail.ru

УДК 611.72

А.А. Семенов[1], И.В. Гайворонский[1, 2],
В.В. Хоминец[1], А.А. Семенова[1]

Сонографические морфометрические характеристики некоторых вспомогательных элементов коленного сустава взрослого человека в различные возрастные периоды

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме. *Проведено комплексное ультразвуковое исследование 300 коленных суставов без явных функциональных нарушений у 150 человек в разные возрастные периоды (от 21 до 75 лет). Визуализированы следующие вспомогательные элементы: надколенник, связка надколенника, менски и крестообразные связки. При сонографии каждого элемента сустава изучали его размеры, контуры, структуру и эхогенность. При исследовании надколенника и связки надколенника установлено, что в 76% надколенник имел четкие и ровные контуры, в 24% наблюдений выявлены хондромаляции, свидетельствующие о возрастных изменениях. Сравнительная оценка морфометрических параметров менисков показала, что с возрастом происходит увеличение ширины и уменьшение наибольшей толщины менисков, причем наиболее резкие изменения приходятся на конец второго периода зрелого возраста и на пожилой возраст и в большей степени затрагивают медиальный мениск. При изучении форм латерального и медиального менисков выделено три их формы в зависимости от длины рогов. При сонографии крестообразных связок у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с лицами зрелого возраста выявлено два варианта изменений. В 62,7% наблюдений отмечалась более высокая эхогенность связок, при относительно ровных контурах и однородной структуре, при этом уменьшалась их толщина. В 37,3% наблюдений выявлено увеличение толщины, понижение эхогенности крестообразных связок и наличие в их структуре мелких гиперэхогенных включений, что свидетельствует о наличии признаков деформирующего артроза.*

Ключевые слова: *коленный сустав, вспомогательные аппараты сустава, морфометрия, надколенник, менски, крестообразные связки, сонография, возрастные периоды.*

Введение. Известно, что только коленный сустав имеет самое большое количество вспомогательных элементов, которыми являются надколенник, передняя и задняя крестообразные связки, медиальный и латеральный менски, крыловидная складка и многочисленные синовиальные сумки [3]. Данные элементы в самом крупном суставе человеческого тела выполняют самостоятельно и в комплексе различные функции. Надколенник является блоком для сухожилия четырехглавой мышцы бедра, при сокращении которой легко и дозированно происходит разгибание в коленном суставе. Менски обеспечивают конгруэнтность суставных поверхностей, а крестообразные связки – их удерживание относительно друг друга. Крыловидные складки совместно с менисками и внутрисуставными связками уменьшают полость сустава, тем самым способствуют «сцеплению» суставных поверхностей. Синовиальные сумки, содержащие синовиальную жидкость, обеспечивают скольжение суставных поверхностей и трофику синовиального хряща и вспомогательных элементов.

По различным данным частота повреждения коленного сустава составляет до 20% от всех травм нижних конечностей [1, 2, 6]. При этом в 94% случаев выявляются изменения мягкотканых структур, лишь в 6% определяется костная патология [3, 8, 9]. Ряд авторов повреждение вспомогательных элементов коленного сустава связывает с их дегенеративными изменениями, в то время как другие авторы причиной повреждений считают механические травмы [4, 5, 12]. Последние чаще всего встречаются у людей трудоспособного возраста, а дегенеративно-воспалительные изменения связочного аппарата и хряща являются прерогативой людей пожилого возраста [7, 10]. Следовательно, заболевания и травматические повреждения вспомогательных элементов коленного сустава выходят на первый план. Диагностика патологических изменений данных элементов нередко вызывает трудности.

Ультразвуковой метод исследования ввиду наличия большого числа преимуществ (высокой информативности, низкой стоимости, безвредности для пациента) является методом выбора и предоставляет прекрасные возможности для изучения вспомогательных элементов коленного сустава [4, 11, 13].

Цель исследования. Используя сонографию, изучить вариантную анатомию вспомогательных элементов коленного сустава взрослого человека в различные возрастные периоды.

Материалы и методы. Комплексное ультразвуковое исследование 300 коленных суставов у 150 человек в возрасте от 21 до 75 лет проведено на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Исследование выполнялось на обеих конечностях с помощью ультразвуковых сканеров «Sonoline G-60» фирмы «Siemens» (Германия), «A1oka 5500 ProSound» (Япония), «Hitachi EUB 7500B» (Япония) и «Mindray DC-8» (с применением цветного допплеровского и энергетического картирования). В процессе работы использовался линейный датчик с частотой 10 мГц, а в ряде случаев и конвексный датчик с частотой 3,5 мГц, в режимах Ortho, Carotid и Abdomen с функцией «ZOOM», позволяющей детально изучить составные элементы коленного сустава. Распределение обследованных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Для первичной оценки состояния коленных суставов использовался ряд клинических приемов, включающих в себя анамнез жизни и заболевания, пальпацию, определение объема движений в суставе, а также ряд специальных тестов. Варус- и вальгус-пробы применялись для оценки состояния наружной и внутренней боковых связок, а также капсулы сустава, симптом Байкова – для менисков, симптом переднего выдвижного ящика для передней крестообразной связки, симптом заднего выдвижного ящика – для задней крестообразной связки. Сонография проводилась только тем лицам, у которых по результатам клинического осмотра не было выявлено повреждений указанных структур коленного сустава.

Основным условием проведения ультразвукового сканирования являлась строгая параллельность и перпендикулярность датчика по отношению к исследуемым объектам. Сканирование производилось в двух взаимно перпендикулярных плоскостях: продольной и поперечной. При этом изучение вспомогательных аппаратов коленного сустава осуществлялось из четырех доступов: переднего, заднего, латерального и медиального.

При исследовании каждого элемента сустава изучали его размеры, контуры, структуру и эхогенность. Результаты оценивали по степени отражения ультразвука. Эхографическая характеристика этих компонентов напрямую зависела от ультразвуковой плотности исследуемых объектов. Гиперэхогенные структуры обладали высокой ультразвуковой плотностью и, следовательно, значительной способностью отражать ультразвук, гипоэхогенные – низкой плотностью и соответственно слабым отражением, изоэхогенные занимали промежуточное положение, а анэхогенные не отражали ультразвуковой луч вообще.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе ультразвуковое сканирование проводили в положении пациента лежа на спине с согнутым коленным суставом под углом 90°. Данное положение позволяло визуализировать надколенник, а также связку надколенника на всем ее протяжении. При сонографическом исследовании надколенник визуализировался в виде гиперэхогенной структуры овальной формы, расположенной в переднем отделе сустава, дающей за собой четкую ультразвуковую тень. При этом четко определялся верхний полюс, медиальный отдел, а также нижний полюс надколенника. В 76% надколенник имел четкие и ровные контуры. Сонографическое исследование надколенника включало в себя измерение продольного и поперечного размеров.

При продольном сканировании связки надколенника производили измерение ее длины по внутреннему краю от нижнего полюса надколенника до бугристости большеберцовой кости (продольный размер). А при повороте датчика на 90° – поперечного её размера на уровне средней трети (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что существует большой диапазон различий между максимальными и минимальными значениями, что свидетельствует о выраженной вариантной анатомии надколенника и связки надколенника.

В 24% наблюдений выявлены разнообразные деформации контуров надколенника. Наличие дефектов контура в проекции верхнего полюса и медиального

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту лиц, обследованных с помощью сонографии

Возрастные периоды	Мужчины	Женщины	Количество
Первый период зрелого возраста 22–35 лет (мужчины) 21–35 лет (женщины)	21	22	43
Второй период зрелого возраста 36–60 лет (мужчины) 36–55 лет (женщины)	20	22	42
Пожилой возраст 61–74 года (мужчины) 56–74 года (женщины)	22	24	46
Старческий возраст 75–90 лет	11	8	19

Таблица 2

Морфометрическая характеристика надколенника и связки надколенника у взрослого человека, мм*

Показатель	Min	Max	M±x
Продольный размер надколенника	38,1	58,3	46,7±0,1
Поперечный размер надколенника	35,0	55,2	45,2±0,2
Продольный размер связки надколенника	55,3	66,2	60,7±0,2
Поперечный размер связки надколенника	26,4	33,5	29,9±0,1

Примечание: * – в таблице приведены данные общей выборки, так как указанные анатомические образования с возрастом практически не изменяются.

отдела, а также ступенькообразная деформация нижнего полюса надколенника соответствовали различной степени его хондромаляции, которая протекала бессимптомно и свидетельствовала о возрастных изменениях. Размеры остеофитов медиального отдела не превышали 3 мм, а глубина деформации – 1,5 мм. Первые признаки хондромаляции выявляются уже в первом периоде зрелого возраста (6,9% от общего количества выявленных хондромаляций), постепенно процент распространенности увеличивается и к концу второго периода зрелого возраста достигает своего максимума (51,7% от общего количества выявленных хондромаляций ($p<0,05$).

В 2 случаях (1,5% от общего количества деформаций) был выявлен двудольчатый надколенник – врожденная аномалия окостенения, при которой он состоит из двух фрагментов. Дольчатый надколенник часто путают с его переломом. При обзорной рентгенографии не удается достоверно установить, являются ли полученные изменения признаками перелома или аномалией развития. В связи с этим возникает необходимость проведения ультразвукового исследования. При этом надколенник визуализируется в виде двух фрагментов с четкими, ровными, закругленными контурами.

При оценке передних рогов и тела медиального и латерального менисков пациент находился также в положении лежа на спине, а угол сгибания в коленном суставе был равен 30°.

Исследование менисков включало в себя измерение длины рогов, наибольшей толщины рогов, а также степени пролабирования из суставной щели в проекции переднего и заднего рогов. Длина рога мениска определялась как максимальное расстояние между его внутренней и наружной частями, а наибольшая толщина – между верхней и нижней поверхностями. Степень пролабирования приравнивалась к длине перпендикуляра, опущенного из наиболее выступающей части наружной поверхности мыщелков бедренной кости к линии, соединяющей края суставной щели.

При выпрямленной нижней конечности производили изучение медиальной и латеральной коллатеральных связок, а также величины суставной щели.

Визуализировать крыловидную складку не представилось возможным по причине выраженной акустической тени от надколенника. Локация синовиальных сумок была крайне затруднена ввиду их анэхогенности и акустической тени гиперэхогенных структур (мыщелки бедренной и большеберцовой костей, надколенник, сухожилия мышц).

Для изучения задних отделов сустава датчик устанавливали в подколенной области в месте максимальной пульсации подколенной артерии. В этой позиции четко визуализировались артерия, вена и большеберцовый нерв. Далее датчик смещали в медиальную и латеральную стороны для визуализации задних рогов медиального и латерального менисков соответственно.

Выявлено, что медиальный и латеральный мениски имели сходный план строения. При продольной ориентации датчика мениски визуализировались в виде гиперэхогенных треугольных структур, обращенных вершиной (внутренним краем) в полость сустава, а основанием (наружным краем) наружу. У каждого из них четко определялась верхняя поверхность, прилежащая к мыщелку бедренной кости. При этом от костной ткани каждый мениск был отделен гипоэхогенной полоской, соответствующей суставному хрящу. Установлено, что относительно ширины мениска эхогенность средней части более высокая, чем наружной, а медиальная часть имеет более низкую эхогенность.

Сравнительная оценка морфометрических параметров менисков в различные возрастные периоды представлена в таблице 3. Показано, что с возрастом происходит увеличение ширины и уменьшение наибольшей толщины менисков, причем наиболее

Таблица 3

Морфометрические параметры менисков в различные возрастные периоды у взрослого человека, мм

Показатель	I период зрелого возраста	II период зрелого возраста	Пожилой возраст	Старческий возраст
Длина переднего рога медиального мениска	12,5±0,3	12,7±0,4	14,5±0,6*	14,6±0,3*
Наибольшая толщина переднего рога медиального мениска	15,2±0,4	14,9±0,4	12,8±0,5*	12,5±0,6*
Длина заднего рога медиального мениска	16,4±0,7	16,2±0,5	17,9±0,6*	17,8±0,4*
Наибольшая толщина заднего рога медиального мениска	22,4±0,4	22,2±0,6	19,5±0,4*	19,8±0,5*
Длина переднего рога латерального мениска	12,1±0,5	12,3±0,4	13,7±0,7*	13,6±0,5*
Наибольшая толщина переднего рога латерального мениска	14,9±0,5	14,6±0,4	13,1±0,5*	12,8±0,4*
Длина заднего рога латерального мениска	16,2±0,4	16,5±0,5	17,4±0,5*	17,7±0,3*
Наибольшая толщина заднего рога латерального мениска	20,7±0,6	20,4±0,8	18,3±0,8*	18,1±0,6*

Примечание: * – различия относительно показателей I периода зрелого возраста, $p<0,05$.

резкие изменения приходятся на конец второго периода зрелого возраста и на пожилой возраст и в большей степени затрагивают медиальный мениск. У лиц первого периода зрелого возраста мениски имели вид образований повышенной эхогенности с четкими ровными контурами и однородной внутренней структурой. Во втором периоде зрелого возраста впервые обнаруживались изменения ткани мениска, выраженность которых прогрессивно увеличивалась с возрастом. Так, происходило снижение эхогенности ткани менисков, структура ее становилась неоднородной, с наличием мелких гиперэхогенных включений круглой или овальной формы, а контуры их – неровными. Кроме того, увеличивалась степень пролабирования менисков из суставной щели (у большинства лиц пожилого и старческого возраста она превышала 1–2 мм).

Установлено, что основными формами медиального мениска в зависимости от соотношения длины переднего и заднего рогов являются: 1 – с более длинным задним рогом (данная форма встречалась наиболее часто – в 68% наблюдений); 2 – форма с одинаковой длиной переднего и заднего рогов (в 29% наблюдений); 3 – с более длинным передним рогом (в 3% наблюдений). Показатели наибольшей толщины заднего рога в 91% случаев превышали показатели наибольшей толщины переднего рога. В 9% наблюдений толщина переднего рога была равна толщине го заднего рога.

При изучении форм латерального мениска также было выделено три формы в зависимости от длины его рогов: 1 – с более длинным задним рогом (69% наблюдений); 2 – с равной длиной рогов (23% наблюдений); 3 – с более длинным передним рогом (8% наблюдений). В зависимости от толщины переднего и заднего рогов выявлено три варианта строения латеральных менисков. В 79% наблюдений толщина заднего рога латерального мениска превалировала над толщиной переднего рога. В 2% толщина переднего рога была больше толщины заднего рога, а в 19% случаев эти показатели были равны.

Таким образом, мениски коленного сустава разнообразны по форме. В большинстве случаев размеры задних рогов менисков превышают размеры передних рогов. Возрастные изменения в строении менисков проявляются увеличением длины их рогов и уменьшением толщины, а также снижением эхогенности ткани менисков, неоднородностью внутренней структуры, увеличением степени пролабирования из суставной щели. Причем наиболее резкие изменения приходятся на конец второго периода зрелого, на пожилой и старческий возраст. В большей степени изменения выражены в медиальном мениске.

Для визуализации задней и передней крестообразных связок необходимо было повернуть датчик на 90° от продольной оси конечности в проекции бедренной кости.

Морфометрическая характеристика крестообразных связок в различные возрастные периоды представлена в таблице 4.

Таблица 4

Морфометрическая характеристика крестообразных связок в различные возрастные периоды у взрослого человека, мм

Показатель	I период зрелого возраста	II период зрелого возраста	Пожилой возраст	Старческий возраст
Толщина передней крестообразной связки	8,2±0,3	8,4±0,3	7,4±0,5	7,2±0,6
Толщина задней крестообразной связки	8,6±0,4	8,9±0,3	8,1±0,4	7,8±0,5

У лиц пожилого и старческого возраста выявлено два варианта изменений крестообразных связок. При первом варианте у пожилых людей в 62,7% наблюдений крестообразные связки имели более высокую эхогенность, чем у лиц зрелого возраста, при относительно ровных контурах и однородной структуре. При этом имело место уменьшение толщины передней крестообразной связки до 5,6±0,2 мм и задней крестообразной до 5,9±0,4 мм. При втором варианте в 37,3% наблюдений были выявлены ультразвуковые признаки деформирующего артроза, проявлявшиеся сужением суставной щели, истончением гиалинового хряща и наличием умеренно выраженных остеофитов. В данной группе лиц наблюдалось незначительное понижение эхогенности связок и размытость контуров, а в их структуре выявлялись мелкие гиперэхогенные включения. Отмечалось увеличение толщины передней крестообразной связки до 9,4±0,5 мм, задней крестообразной связки до 10,2±0,5 мм соответственно.

По-видимому, выявленные возрастные особенности строения крестообразных связок коленного сустава обусловлены изменением их минерального состава и прочности соединительнотканных волокон, а следовательно, и изменением их плотности при эхолокации. Эти вопросы могут быть предметом дальнейших исследований.

Заключение. Сонография коленного сустава позволяет визуализировать следующие структуры: надколенник, связки надколенника, мениски и крестообразные связки. Полученные данные свидетельствуют о широком диапазоне вариантной анатомии всех исследованных вспомогательных аппаратов. Синовиальные сумки и крыловидные складки в интактном коленном суставе не лоцируются. Полученные данные могут быть использованы в качестве контрольных при диагностике заболеваний и травматических повреждений коленного сустава.

Литература

1. Вагапова, В.Ш. Капсульно-связочный аппарат как маркер морфофункциональной зрелости сустава / В.Ш. Вагапова, А.Е. Стрижков // Фундаментальные и прикладные аспекты

современной морфологии: мат. юбилейной научн. конф., посвященной 100-летию кафедры нормальной анатомии СПб ГМУ им. академика И.И. Павлова. – СПб., 1997 – С. 54–56.

2. Волков, М.В. Врожденная и приобретенная изменчивость менисков коленного сустава у детей / М.В. Волков, Э.Ф. Самойлович, Ю.Я. Серафин // Хирургия. – 1994. – № 8. – С. 38–45.
3. Гайворонский, И.В. Анатомия человека: учебник / И.В. Гайворонский. – 9-е изд. – СПб.: Спецлит, 2016. – Т. 1. – 568 с.
4. Гайворонский, И.В. Корреляции морфометрических параметров мыщелков бедренной и большеберцовой костей / И.В. Гайворонский [и др.] // Морфология. – 2015. – № 6 (148). – С. 79–83.
5. Гибадуллина, Ф.Б. Морфология надколенника и его фиксирующего аппарата у людей в зрелом, пожилом и старческом возрастах: автореф. дис. канд. мед. наук / Ф.Б. Гибадуллина. – Уфа, 2004. – 27 с.
6. Горбатенко, С.А. Ультразвуковая диагностика повреждения и заболевания мягких тканей опорно-двигательного аппарата / С.А. Горбатенко. – М.: ЦОЛИУВ, 1991. – 25 с.
7. Ермак, Е.М. Ультразвуковые критерии оценки структуры суставного хряща и субхондральной кости / Е.М. Ермак // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 102–114.
8. Коваленко, В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // М.: Морион, 2003. – 448 с.
9. Майка, О.Ю. Диагностические возможности ультразвукового сканирования коленных суставов при остеартрозе / О.Ю. Майка, Г.Г. Багирова, Л.В. Попова // Терапевтический архив. – 2005. – С. 44–50.
10. Рейнберг, С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов / С. А. Рейнберг // М.: Медицина, 1964. – Т. 1. – 530 с.
11. Сименач, Б.И. Диспластические генетически опосредованные заболевания коленного сустава / Б.И. Сименач [и др.] // Охрана здоровья детей и подростков: респ. межвед. сб. – 1990. – № 21. – С. 93–97.
12. Bucklein, W. Ultrasonography of acute musculockeletal disease / W. Bucklein [et al.] // Eur Radiol. – 2000. – № 10. – P. 290–296.
13. Mirida-Velasco, J.A. Development of the human knee joint ligaments / J.A. Mirida-Velasco [at al.] // Anat. Rec. – 1997. – Vol. 248, № 2. – P. 259–268.

A.A. Semenov, I.V. Gaivoronskiy, V.V. Hominets, A.A. Semenova

Sonographic morphometric characteristics of some auxiliary elements of the adult knee in different age periods

Abstract. *A complex ultrasound study of 300 knee joints without apparent functional disorders was performed in 150 people at different age periods (from 21 to 75 years). The following auxiliary elements are visualized: patella, patellar ligament, menisci and cruciate ligaments. In the sonography of each element of the joint, its dimensions, contours, structure, and echogenicity were studied. In the study of the patella and patellar ligament, it was found that in 76% of the patella had clear and even contours, in 24% of the observations chondromalacies indicating age-related changes were detected. A comparative evaluation of the meniscus morphometric parameters showed that with increasing age, the width and the decrease in the maximum thickness of the meniscus occur, with the sharpest changes occurring at the end of the second period of adulthood and in the elderly and, to a greater extent, affecting the medial meniscus. When studying the forms of the lateral and medial menisci, three of their forms were identified, depending on the length of the horns. In the case of sonography of cruciate ligaments in elderly and senile patients, in comparison with adults, two variants of changes are revealed. In 62,7% of cases, a higher echogenicity of the ligaments was noted, with relatively flat contours and a homogeneous structure, while their thickness decreased. In 37,3% of the observations, an increase in the thickness, a decrease in the echogenicity of the cruciate ligaments, and the presence of small hyperechoic inclusions in their structure, which indicates the presence of signs of deforming arthrosis.*

Key words**:** *knee joint, accessory apparatus of the joint, morphometry, patella, menisci, cruciate ligament, sonography, age periods.*

Контактный телефон: 8-981-856-46-13; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

УДК 612.75:611.72

И.И. Бородулина[1], М.С. Блинов[2],
Н.В. Тегза[1], К.Н. Алексеев[1]

Нарушения общего и местного метаболизма костной ткани при синдроме соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Клиника «Dental story clinic», Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются аспекты нарушения общего и местного метаболизма при синдроме соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава. Установлено, что у 78,6% пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава фоновых общесоматических заболеваний и изменений минеральной плотности костной ткани в стандартизированных зонах осевого скелета не выявлено. У 83,4% больных с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, ассоциированным с соединительнотканной дисплазией, определялись изменения минеральной плотности костной ткани в стандартизированных зонах осевого скелета, при этом в 58,3% случаев остеопения регистрировалась в одной стандартизированной зоне скелета, в 25,1% – в двух стандартизированных зонах. При синдроме болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава без фоновой общесоматической патологии уровень накопления радиофармпрепарата в области височно-нижнечелюстного сустава с обеих сторон соответствует величинам здоровых людей. При синдроме соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава с обеих сторон регистрировались повышенные значения коэффициента накопления радиофармпрепарата, что соответствовало II степени накопления (умеренное накопление). Выявлена корреляционная зависимость между показателями минеральной плотности костной ткани скелета и степени захвата меченного радиофармпрепарата у пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава без фоновой общесоматической патологии, соответствующая здоровым людям. У пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между данными минеральной плотности костной ткани осевого скелета и коэффициента накопления радиофармпрепарата височно-нижнечелюстного сустава. Также установлены прямые корреляционные зависимости между параметрами коэффициента накопления радиофармпрепарата височно-нижнечелюстного сустава 2-й степени и минеральной плотности костной ткани (остеопения в одной зоне), коэффициента накопления радиофармпрепарата височно-нижнечелюстного сустава 2-й степени и минеральной плотности костной ткани (остеопения в двух зонах).*

Ключевые слова*: синдром соединительнотканной дисплазии височно-нижнечелюстного сустава; болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава; минеральная плотность костной ткани; радионуклидная визуализация костной ткани височно-нижнечелюстного сустава; остеопения.*

Введение. Степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) варьирует от минимальных фенотипических признаков до тяжелейшей инвалидизирующей патологии полисистемного масштаба [3]. В классификации НДСТ предложено выделять диспластикозависимые состояния, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [5, 10]. В последние годы активно изучают ассоциированные с дисплазией соединительной ткани изменения зубочелюстной системы, в том числе височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) [8]. Так, установлена роль патологии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, в формировании синдрома болевой дисфункции ВНЧС [6]. Проведено комплексное изучение клинико-морфологических проявлений дисфункции ВНЧС, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, и установлена зависимость тяжести нарушений функции ВНЧС от частоты встречаемости ДСТ [9]. Выделена отдельная форма патологии ВНЧС – синдром соединительнотканной дисплазии ВНЧС, обусловленный наследственным дефектом формирования соединительной ткани [4].

Среди наследственных предикторов формирования НДСТ одним из основных является остеопороз костей осевого скелета и крупных суставов опорно-двигательного аппарата [1]. Логично предположить, что ткани зубочелюстной системы, в том числе ткани ВНЧС, могут быть вовлечены в соответствующий процесс при состояниях, ассоциированных с ДСТ.

Цель исследования. Повышение эффективности лучевой диагностики нарушений общего и местного метаболизма костной ткани у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии ВНЧС.

Задачи исследования. 1. Изучить состояние проекционной минеральной плотности костной ткани

(МПКТ) скелета у пациентов с различными проявлениями синдрома дисфункции ВНЧС.

2. Оценить состояние костного метаболизма ВНЧС на основании степени захвата меченного ^{99m}Tc остеотропного радиофармпрепарата (РФП) у пациентов с различными проявлениями синдрома дисфункции ВНЧС.

3. Провести анализ корреляционных взаимоотношений между показателями МПКТ скелета и степени захвата меченного РФП у пациентов с различными проявлениями синдрома дисфункции ВНЧС.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 26 пациентов с болевой дисфункцией ВНЧС, обратившиеся на кафедру челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и стоматологическую клинику «Dental story clinic», у которых в ходе обследования дополнительно оценивали МПКТ скелета и проводили радионуклидную визуализацию костной ткани ВНЧС. Из числа этих пациентов были сформированы 2 клинические группы. В 1-ю группу вошли 14 больных с синдромом болевой дисфункции ВНЧС без фоновой общесоматической патологии. 2-ю группу составили 12 больных с синдромом соединительнотканной дисплазии ВНЧС. Контрольная группа была сформирована из 11 добровольцев, не имевших патологических отклонений со стороны зубочелюстной системы и ВНЧС. Исследования выполнены с согласия всех обследованных лиц.

Проекционную МПКТ определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry - DEXA) на рентгеновском денситометре фирмы «Hologic» (Соединенные Штаты Америки). Разрешающая способность выявления отклонений МПКТ от нормы составляла 1%. Лучевая нагрузка составляла 0,01 мЗв (10 мкЗв) за каждое стандартное исследование: 0,007 мЗв (7,0 мкЗв) при мгновенной оценке состояния позвоночника и 0,14 мЗв (140 мкЗв) при исследовании «все тело». МПКТ оценивали по трем «зонам интереса»: поясничный отдел позвоночника в области L_{II}–L_{IV}, проксимальный отдел бедренной кости толчковой ноги и лучезапястный сустав доминирующей руки (рис. 1).

Степень снижения МПКТ устанавливали согласно принятой классификации Всемирной организации здравоохраненя по T- и Z-критериям. Степень тяжести остеопороза устанавливали по отклонениям в стандартных единицах (SD):

– от +2,5 SD до –1,0 SD – норма;

– от –1,0 SD до –2,5 SD – остеопения;

– от –2,5 SD и ниже – остеопороз;

– от –2,5 SD и ниже, с наличием 1 и более переломов в анамнезе – тяжелый остеопороз.

В связи с тем, что при снижении МПКТ происходит патологическая перестройка кости, отмечается изменение костного метаболизма и соответственно накопление остеотропного РФП, в том числе в элементах ВНЧС. В зависимости от объема и степени поражения уровень накопления РФП возрастает, что позволяет оценить наличие или отсутствие поражения.

Радионуклидную визуализацию костной ткани ВНЧС проводили с помощью метода остеосцинтиграфии, для чего использовали меченный ^{99m}Tc остеотропный радиофармпрепарат (РФП). Препарат вводили внутривенно в количестве до 450 МБк. Количество РФП, вводимое в организм, было крайне мало, не вызывало побочных эффектов, не имело противопоказаний и не требовало специальной подготовки больных. Время проведения методики составляло 20–40 мин. Лучевая нагрузка приходилась:

– на костный мозг – 0,0094 мЗв/МБк;

– на гонады – 0,0035 мЗв/МБк;

– на все тело – 0,0047 мЗв/МБк.

Изображения накопления РФП получали на уровне ВНЧС в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях (рис. 2).

Математическую обработку изображений проводили за счет получения количественных критериев включения РФП (импульс/пиксел) в ВНЧС с обеих сторон. С этой целью выбирали «зоны интереса» в проекции ВНЧС слева и справа и «зону стандартной привязки» в области основной кости. При визуальном анализе сцинтиграмм и при обработке данных сравнивали содержание РФП в симметричных «зонах интереса» и в «зоне стандартной привязки», на основании чего определяли факт наличия очаговой патологии, локализацию процесса, количество и размеры очагов поражения. Степень захвата РФП определяли на основании соотношения среднего числа импульс/пикселов в ячейке матрицы над «зоной интереса» и среднего числа импульс/пикселов в ячейке матрицы над изображением «зоны стандартной привязки». В результате деления счета в «зоне интереса» на счет в «зоне стандартной привязки» получали коэффициент накопления радиофармпрепарата (КН РФП).

Значения исследуемых показателей подвергнуты статистической обработке и корреляционному анализу методами медицинской статистики с применением пакета прикладной программы BIOSTAT и программы статистического анализа Microsoft Excel, версия XP. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных переменных. Анализ связи двух признаков проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [2, 7].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в контрольной группе в 81,8% случаев во всех исследуемых зонах отклонений от нормы не выявлено, в 18,2% случаев общие потери МПКТ соответствовали остеопении в одной зоне. Отклонений МПКТ в виде остеопении в двух зонах, а также наличия остеопении в сочетании с остеопорозом не зарегистрировано. В 1-й группе в 21,4% случаев обнаружена остеопения

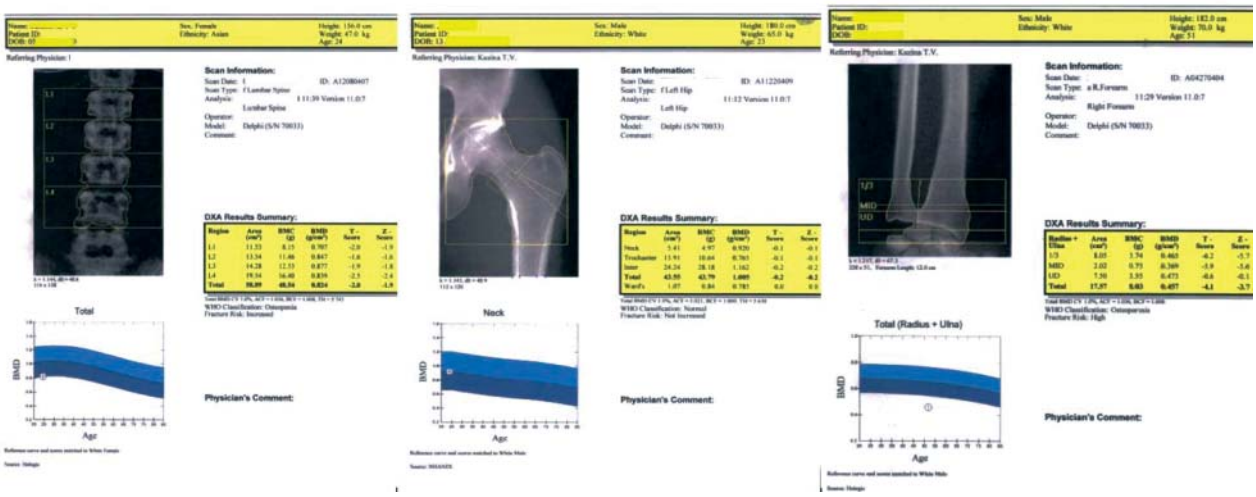


Рис. 1. Исследуемые зоны: а – поясничный отдел позвоночника в области L_I–L_{IV}; б – проксимальный отдел бедренной кости; в – лучезапястный сустав руки

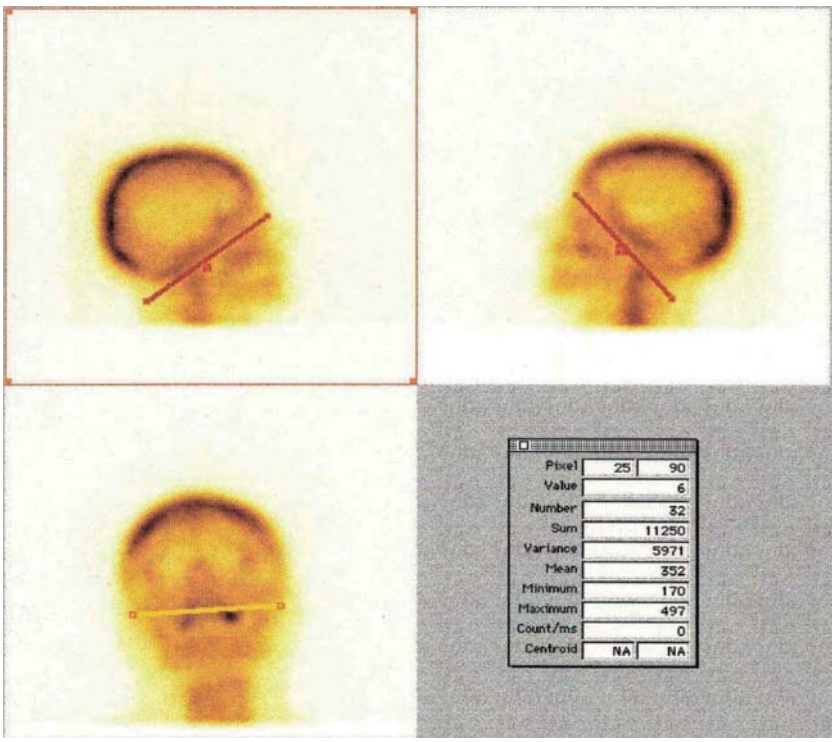


Рис. 2. Изображения накопления РФП на уровне ВНЧС в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях

в одной зоне. В 78,6% случаев уровень МПКТ соответствовал аналогичному показателю в контрольной группе. Во 2-й группе в 58,3% случаев выявлена остеопения в одной зоне, в 25,1% случаев остеопения выявлена в двух зонах, при этом физиологической норме соответствовало всего 16,6% случаев (табл.).

Для анализа результатов сцинтиграфического исследования в области ВНЧС выделяли 4 степени накопления РФП: 0 степень (норма) – соотношение «височно-нижнечелюстной сустав/основная кость» до 0,66 (0,65); I степень (слабо выраженное накопление) – соотношение от 0,67 до 0,86 (0,66 до 0,86); II степень (умеренное накопление) – соотношение от 0,86 до 1,0 (0,87 до 1); III степень (резко выраженное накопление) – величина соотношения более 1.

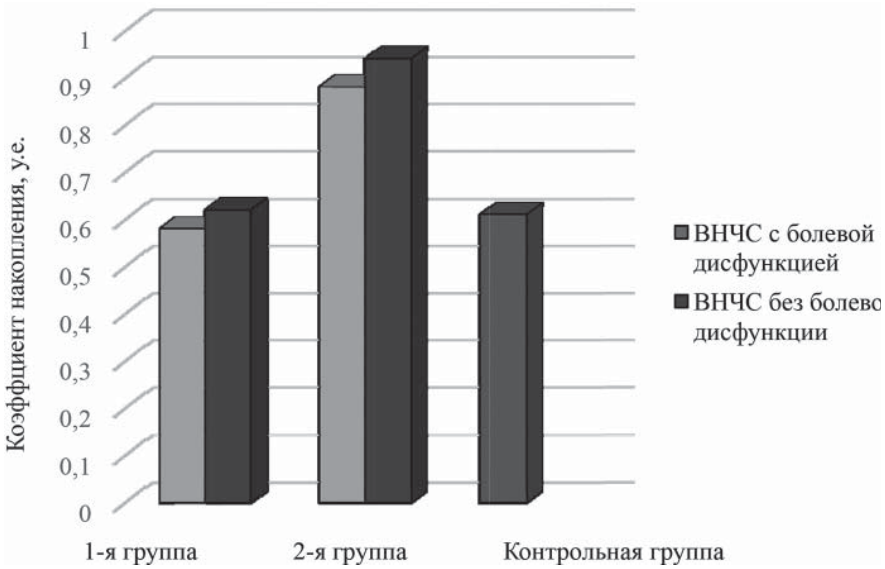


Рис. 3. Значения КН РФП у всех обследованных групп

Таблица

Распространенность признаков снижения МПКТ в клинических группах по данным остеоденситометрии

Группы	Норма		Остеопения в одной зоне		Остеопения в двух зонах		Остеопения + остеопороз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная, n=11	9	81,8	2	18,2	–	–	–	–
1-я группа, n=14	11	78,6	3	21,4	–	–	–	–
2-я группа, n=12	2	16,6	7	58,3	3	25,1	–	–

Радиоизотопная визуализация ВНЧС с помощью остеосцинтиграфии позволила установить значения КН РФП у лиц контрольной группы и у пациентов обеих клинических групп (рис. 3).

Значения КН РФП в контрольной группе составили 0,61±0,04 у.е. с обеих сторон. У пациентов 1-й группы не выявлено повышенной аккумуляции радиоиндикатора ни на стороне боли, ни на противоположной стороне ($p>0,05$) (физиологическая норма).

У пациентов 2-й группы обнаружена симметричная сцинтиграфическая манифестация КН РФП ($p<0,01$). С обеих сторон ВНЧС регистрировались повышенные значения КН РФП, что соответствовало II степени накопления РФП (умеренное накопление РФП). Полагаем, что элементы ВНЧС при синдроме болевой дисфункции без фоновых общесоматических заболеваний сохраняют микроархитектонику костной ткани. При синдроме болевой дисфункции ВНЧС изменения микроархитектоники элементов костной ткани ВНЧС способствуют более интенсивному накоплению в них РФП.

В контрольной группе выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между параметрами КН РФП ВНЧС «0 степень» и МПКТ «норма» ($r=0,84$, $p<0,001$), а также прямая корреляционная взаимосвязь слабой силы между КН РФП ВНЧС «0 степень» и МПКТ «остеопения в одной зоне» ($r=0,36$; $p<0,05$).

Анализ корреляционных взаимоотношений между параметрами МПКТ осевого скелета и КН РФП ВНЧС в 1-й группе также показал сильную прямую корреляционную взаимосвязь между параметрами КН РФП ВНЧС «0 степень» и МПКТ «норма» ($r=0,88$; $p<0,001$); между параметрами КН РФП ВНЧС «0 степень» и МПКТ «остеопения в одной зоне» установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($r=0,54$, $p<0,05$).

Во 2-й группе выявлены обратные корреляционные взаимосвязи средней силы между данными МПКТ осевого скелета и КН РФП ВНЧС ($r= -0,68$; $p<0,05$). Вместе с тем установлены прямые корреляционные взаимосвязи между КН РФП ВНЧС «2-й степени» и МПКТ «остеопения в одной зоне», КН РФП ВНЧС «2-й степени» и МПКТ «остеопения в двух зонах» ($r=0,62$; $p<0,02$ и $r=0,50$; $p<0,05$ соответственно).

Выводы

1. Синдром болевой дисфункции ВНЧС без фоновых общесоматических заболеваний в 78,6% случаев не сопровождается изменениями МПКТ в стандартизированных зонах осевого скелета. Синдром болевой дисфункции ВНЧС, ассоциированный с ДСТ, в 83,4% случаев сопровождается изменениями МПКТ в стандартизированных зонах осевого скелета, при этом в 58,3% регистрируется остеопения в одной стандартизированной зоне скелета, в 25,1% – остеопения в двух стандартизированных зонах осевого скелета.

2. При синдроме болевой дисфункции ВНЧС без фоновой общесоматической патологии уровень

накопления РФП в области ВНЧС с обеих сторон соответствует таковому у лиц контрольной группы. При синдроме соединительнотканной дисплазии ВНЧС с обеих сторон ВНЧС регистрировались повышенные значения КН РФП, что соответствовало II степени накопления РФП (умеренное накопление РФП).

3. У пациентов с синдромом болевой дисфункции ВНЧС без фоновой общесоматической патологии выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между КН РФП ВНЧС и МПКТ. У пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии ВНЧС обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи средней силы между МПКТ осевого скелета и КН РФП ВНЧС. У них также установлены прямые корреляционные взаимосвязи между КН РФП ВНЧС «2-й степени» и МПКТ «остеопения в одной зоне», КН РФП ВНЧС «2-й степени» и МПКТ «остеопения в двух зонах».

Литература

1. Арсентьев, В.Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей / В.Г. Арсентьев, В.С. Баранов, Н.П. Шабалов. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 188 с.
2. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс: пер. с англ. / А. Банержи. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
3. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: метод. реком. / А.И. Мартынов и др. – Омск: ОмГМА, 2013. – 135 с.
4. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области / под ред. А.К. Иорданишвили. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 494 с.
5. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т.И. Кадурина, Л.Н. Абакумова // Вестн. Ивановской мед. акад. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 5–11.
6. Михеев, А.П. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава при дисплазии соединительной ткани (клиника, диагностика, лечение): автореф. … дис. канд. мед. наук / А.П. Михеев. – М., 2007. – 27 с.
7. Петри, А. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-мед, 2003. – 144 с.
8. Сулимов, А.Ф. Роль системной патологии соединительной ткани в развитии посттравматических изменений в височно-нижнечелюстном суставе / А.Ф. Сулимов, Р.К. Савченко // Стоматология. – 2004. – № 1. – С. 35–38.
9. Уманская, Ю.Н. Нарушение функций височно-нижнечелюстного сустава вследствие дисплазии соединительной ткани // Казанский мед. журн. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 843–846.
10. Яковлев, В.М. Соединительнотканные дисплазии сердца и сосудов (биология, развитие, клинико-визуальная диагностика) / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.Г. Бакулина. – М.: УИЦ XXI век, 2009. – 192 с.

I.I. Borodulina, M.S. Blinov, N.V. Tegza, K.N. Alexeev

Disorders of the general and local bone tissue metabolism in patients with temporomandibular joint connective tissue dysplasia

Abstract. *Aspects of disturbance of the general and local metabolism in a case of a connective tissue dysplasia syndrome of a temporal and mandibular joint are considered. In patients with temporomandibular joint pain dysfunction syndrome presenting no signs of general somatic diseases, in 78,6% of cases no bone mineral density changes in standardized zones of the axial skeleton were revealed. In patients with temporomandibular joint pain dysfunction syndrome associated with connective tissue dysplasia, in 83,4% of cases bone mineral density changes in standardized zones of the axial skeleton were recorded. In addition, in 58,3% of cases osteopenia was registered in one of the standardized zones of skeleton and in 25,1% of cases osteopenia was revealed in two standardized zones of the axial skeleton. In patients with temporomandibular joint pain dysfunction syndrome presenting no signs of general somatic pathology, the level of radiopharmaceutical accumulation in temporomandibular joint area at both sides corresponds with that of the control group. In patients with temporomandibular joint connective tissue dysplasia, increased values of the radiopharmaceutical accumulation coefficient were registered at both sides of the temporomandibular joint, which corresponded to the second degree of accumulation (moderate). Correlation between the values of the skeleton bone mineral density and the marked radiopharmaceutical capture rate was revealed in patients with temporomandibular joint pain dysfunction syndrome presenting no signs of general somatic pathology, similar to that of individuals in the control group. The patients with temporomandibular joint connective tissue dysplasia showed moderate inverse correlation between the axial skeleton bone mineral density and the radiopharmaceutical accumulation coefficient in temporomandibular joint. Direct correlations were revealed between the value of radiopharmaceutical accumulation coefficient in temporomandibular joint of second degree and bone mineral density osteopenia in one zone; and the value of radiopharmaceutical accumulation coefficient in temporomandibular joint of second degree and bone mineral density osteopenia in two zones.*

Key words*: temporomandibular joint pain dysfunction; temporomandibular joint connective tissue dysplasia syndrome; bone mineral density; radionuclide bone tissue imaging of temporomandibular joint; osteopenia.*

Контактный телефон: +79602598162; e-mail: borodulina59@mail.ru

УДК 616-002:616.3

С.В. Онищенко, В.В. Дарвин,
А.Я. Ильканич, М.М. Лысак

Величина просвета большого сосочка двенадцатиперстной кишки — критерий оценки патоморфоза описторхозного папиллита

Сургутский государственный университет, Сургут

Резюме. *Проблема воспаления большого сосочка двенадцатиперстной кишки при описторхозной инвазии состоит в частоте его поражения и развития его стриктуры – с одной стороны, а также невозможностью прижизненной диагностики стадии описторхозного папиллита для формирования адекватной лечебной тактики – с другой. Определен критерий, позволяющий у больных описторхозом в клинических условиях определять стадию папиллита. Зависимость показателей диаметра канала сосочка от стадии описторхозного папиллита изучалась на патологоанатомическом материале 98 больных. В клиических условиях (137 пациентов) проверена возможность использования данного критерия для прижизненного определения стадии папиллита. Доказано существование тесной связи между показателями диаметра просвета дуоденального сосочка и стадиями описторхозного папиллита. В установлении диагноза папиллита показано преимущество лучевых методов диагностики (эндоскопического ультразвукового исследования, эндоскопической ретроградной холангиографии и магниторезонансной томографии в режиме холангиографии), именно они позволяют оценить просвет большого сосочка двенадцатиперстной кишки и состояние его стенок. При возможности выбора приоритет следует отдавать эндоультразвуковому исследованию, позволяющему помимо внешнего осмотра визуализировать просвет и стенки сосочка, а также выполнить пункционную биопсию его глубоких структур. Представлен клинический аналог существующей классификации описторхозного папиллита. Таким образом, показатель внутреннего диаметра дуоденального сосочка может быть использован для стадирования описторхозного папиллита в клинических условиях, а сужение просвета канала соответственно стадиям папиллита можно расценивать как компенсированное, субкомпенсированное и декомпенсированное.*

Ключевые слова: *описторхоз, папиллит, стадии папиллита, стеноз Фатерова сосочка.*

Введение. Большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК) играет ведущую регуляторную роль в транзите желчи и панкреатического сока в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК), обеспечивая анатомо-функциональное единство органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [2, 9, 10, 15–17, 19]. Его большая значимость при столь незначительных размерах свидетельствует о тонком анатомическом устройстве и чётком взаимодействии всех элементов его сфинктерного аппарата. Физиология большого сосочка ДПК изучалась многими авторами [4, 8, 11, 14, 18]. Следовательно, даже невыраженная на первый взгляд патология БСДК будет сказываться на работе важных органов желудочно-кишечного тракта. Описторхозный папиллит, являясь примером продуктивного воспаления с прогрессированием фибропластических процессов приводит в итоге к утолщению стенок и, как следствие, к уменьшению просвета сосочка, является одной из таких патологий. Высокая частота заболеваемости описторхозом в эндемичных районах, достигающая 80–87% в Тюменской и до 90% в Томской областях [3, 13], а также склонность данной патологии вызывать стриктуры билиарного тракта, в том числе и на уровне большого сосочка ДПК [1, 5, 12] объясняет актуальность изучения данной проблемы.

Описторхозному папиллиту присуща фазовость течения, в своём развитии он проходит три стадии: аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую. Изменения в сосочке характеризуются утолщением его стенок и прогрессирующим уменьшением его просвета, атрофией эпителиального и мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью и в итоге формированием стенозирующего папиллита, что приводит к развитию жёлчной гипертензии, холангиту и другим осложнениям [6, 7]. Подробное описание патоморфологии сосочка авторами обусловлено возможностью посмертного изучения у умерших больных поперечных срезов дуоденального сосочка на всём его протяжении, что неприемлемо в клинических условиях. Закономерным следствием столь выраженных отличий состояния стенок БСДК при разных стадиях папиллита является необходимость столь же дифференцированного подхода при выборе средств коррекции патологии сосочка в зависимости от фазы воспаления. Но как в клинических условиях, не производя тотальной биопсии этого анатомического образования, определить стадию папиллита, что, кроме гистологической картины, может быть маркёром гистоструктурных изменений, которые происходят в стенке БСДК при прогрессировании папиллита?

Цель исследования. Определение критерия, позволяющего у больных описторхозом прижизненно определять стадию папиллита и опосредованно судить о степени деградации тканевых структур БСДК в клинических условиях.

Материалы и методы. Исследование состояло из двух частей. Первая часть исследования проводилась на патологоанатомическом материале больных, умерших от разных причин, но имеющих в анамнезе хронический описторхоз. Анализу подверглись 98 протоколов вскрытий с гистологическим исследованием дуоденального сосочка и данными о длительности паразитарной инвазии. Средний возраст умерших составил 54,5±12,4 лет, при этом преобладание мужчин отмечалось в 2,2 раза; длительность паразитарного носительства составляла от 2 до 45 лет, средняя равнялась 12,5±7,3 г.

Вторая часть исследования проводилась в клинике. Ретроспективно среди больных описторхозом были отобраны 137 человек, которым при эндоультразвуковом исследовании (эндоУЗИ) на аппарате «EXERA EU-M60» с частотой сканирования 7,5–10 МГц было произведено измерение просвета БСДК. Средний возраст в обследуемой группе составил 51,6±11,9 лет. Отмечалось некоторое преобладание мужчин (1,4:1); средняя длительность инвазии составила 12,3±6,5 года. При сравнении этих показателей с аналогичными из группы умерших статистически значимых различий между ними не выявлено как для возрастных, так и для половых признаков. Это позволило использовать показатели диаметра БСДК из группы умерших использовать в качестве контрольных значений.

Результаты и их обсуждение. Поскольку при прогрессировании папиллита отмечается уменьшение просвета БСДК, была изучена зависимость показателей просвета сосочка от стадии папиллита. Средний размер внутреннего диаметра БСДК у лиц в контрольной группе (n=30 умерших) равнялся 3,32±0,24 мм, в группе с описторхозом – 2,44±0,44 мм, разница в 0,88 мм (p=0,000), что составляет 26,5%. Данные диаметров просвета БСДК в зависимости от стадии папиллита представлены в таблице 1 (где n – численность выборки, X – среднее значение показателя, σ – стандартное отклонение, Me – медиана, s – дисперсия).

Учитывая, что деление на стадии папиллита происходило в соответствии с развитием явлений аденоматоза, фиброза и склероза, происходящими в стенке БСДК и приводящих к утолщению или истончению его слоёв, а также тот факт, что эти же самые явления определяют и величину просвета сосочка, поэтому изменения толщины стенок и величина просвета сосочка тесно взаимосвязаны между собой. Основываясь на силе этой биологически обусловленной связи, которая определялась как максимально высокая (r_s=1), можно утверждать, что в определённых ситуациях понятия «стадия» и «диаметр» просвета БСДК могут быть взаимозаменяемы. В поддержку имеющейся связи может свидетельствовать подтверждённое статистическими методами соответствие той или иной стадии диапазона значений внутреннего диаметра сосочка. С вероятностью в 95% были определены интервалы значений диаметра просвета сосочка, характерные для конкретной стадии папиллита (рис. 1).

Отличия показателей являлись статистически значимыми (p=0,000). Функциональная связь между стадией, определяемой толщиной эпителиального слоя сосочка и величиной его просвета, была подтверждена ранговым коэффициентом корреляции Спирмена (с учётом ненормальности распределения изучаемых данных): r_s=1 (p=0,000) – и характеризовалась как прямая и весьма высокая.

Диаметр канала сосочка составил: $2{,}92<X_{Iст}>3{,}42$; $2{,}39<X_{IIст}>2{,}53$; $1{,}75<X_{IIIст}>1{,}95$, иными словами, с 95% уверенностью можно утверждать, что значения внутреннего диаметра БСДК при I стадии папиллита находились в интервале между 2,92 и 3,42 мм, при II – между 2,39 и 2,53 мм и при III – между 1,75 и 1,95 мм.

Таким образом, описторхозный папиллит, являясь примером продуктивного воспаления с прогрессированием фибропластических процессов, приводит к уменьшению просвета сосочка. Степень сужения последнего отражает степень развития соединительнотканных структур в его стенках: чем меньше диаметр, тем более выражены процессы фиброза и склероза. Поэтому степень сужения просвета БСДК можно считать своего рода интегральным критерием происходящих патологических изменений в сосочке в результате развития папиллита. Биологически обусловленная имеющаяся связь в математическом выражении определялась как максимально высокая (r_s=1), а доверительный интервал значений диаметра просвета сосочка, соответствующий конкретной

Таблица 1

Диаметр просвета БСДК в зависимости от стадии папиллита

Стадия	n	Показатель			
		X		Me	s
I	9	3,17	0,32	3,30	0,10
II	75	2,46	0,32	2,50	0,11
III	14	1,85	0,18	1,90	0,03

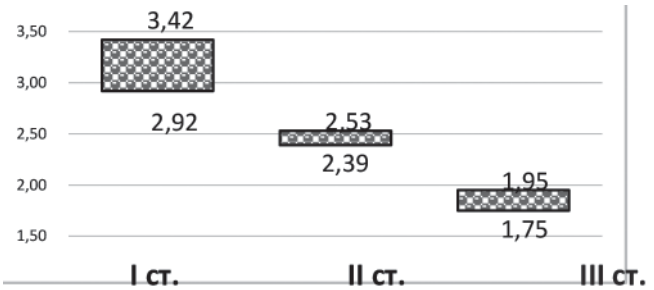


Рис. 1. Диапазон значений просвета БСДК при описторхозном папиллите

стадии папиллита, при этом был определён с вероятностью в 95%. В связи с чем можно с уверенностью утверждать, что в контексте описторхозного папиллита понятия «стадия» и «диаметр просвета БСДК» могут быть взаимозаменяемы на статистически значимом уровне.

В клинике на основании вышеизложенной закономерности о принадлежности каждой стадии папиллита определённых значений диаметра канала БСДК пациенты были разделены на 3 группы – предположительно соответственно стадиям описторхозного папиллита. В основу деления было положено соответствие 95% доверительных интервалов (ДИ) значений диаметра сосочка из двух анализируемых групп. Таким образом, впервые в клинических условиях была сделана попытка использовать показатель величины просвета БСДК для разделения пациентов с описторхозным поражением сосочка по стадиям папиллита. Результаты представлены в таблице 2, в которой показаны средние значения показателей внутреннего диаметра дуоденального сосочка в сравниваемых группах и достоверность их различий.

Результаты статистического анализа показали отсутствие достоверных различий между сравниваемыми показателями. В среднем у пациентов с описторхозным папиллитом в клинике просвет сосочка составил 2,04±0,54 мм (минимальный диаметр – 0,6 мм, максимальный – 3,3 мм). Разница средних значений диаметра БСДК (I ст. – 2,9±0,3, II – 2,4±0,1, III – 1,6±0,4 мм) от стадии к стадии папиллита нарастала и составляла 0,5 до 0,8 мм, просвет сосочка от I к III стадии уменьшился на 1,3 мм, или на 44,8% (p=0,000).

Диапазон значений 95% ДИ показателей просвета канала БСДК у пациентов ($2,74<X_{Iст}>3,08$; $2,37<X_{IIст}>2,41$; $1,55<X_{IIIст}>1,73$) для наглядности принадлежности к конкретной стадии заболевания (и соответствия контрольной группе) представлен на рисунке 2.

Корреляционная взаимосвязь размеров просвета большого сосочка ДПК от стадии папиллита по критерию Пирсона (r_p) – линейная, обратно пропорциональная и максимально высокая: $r_p= –0,995$.

После комплексной оценки клинических и лабораторных данных определена тяжесть течения холангита в анализируемых группах: у пациентов с I стадией папиллита превалировало лёгкое течение заболевания – в 9 случаях (75%), при II стадии чаще отмечалась средняя степень течения – 32 случая (61,5%), при III стадии – тяжёлое: 32 случая (43,8%).

Особенности патоморфоза и клинических проявлений описторхозного папиллита, а именно, минимальное сужение просвета БСДК и преимущественно лёгкое течение заболевания при I (аденоматозной) стадии заболевания, позволяют считать её компенсированной стадией сужения просвета сосочка; аденофибропластические изменения в стенках большого сосочка ДПК при II стадии, приводящие к более выраженному уменьшению его просвета и соответственно утяжелению клинических проявлений, в то же время сохраняют способность сосочка обеспечивать необходимый транзит желчи вне периода обострения, в связи с чем, эту стадию папиллита можно считать субкомпенсаторной; при III (склеротической) стадии – стенки БСДК полностью теряют свою эластичность, разрастание соединительной ткани вызывает рубцовую стриктуру сосочка, приводящую к критическому сужению его просвета, поэтому данную стадию можно считать декомпенсированной.

Считаем использование данной классификации стадий описторхозного папиллита более приемлемой в клинических условиях, так как термины «аденоматоз», «аденофиброз» и «склероз» правомочны только на основании заключения морфологического исследования тканей сосочка, что у больных выполнить практически не представляется возможным. По сути, предлагаемая нами клиническая классификация является клиническим аналогом существующей патоморфологической классификации стадий описторхозного папиллита.

Заключение. Выявлена и статистическими методами подтверждена логически обусловленная зависимость размеров просвета канала БСДК от прогрессирования папиллита соответственно стадиям процесса. Следовательно, показатели внутреннего диаметра дуоденального сосочка могут быть использованы в качестве маркера, на основании которого возможно стадирование описторхозного папиллита, в том числе в клинических условиях. Степень сужения просвета БСДК можно считать своего рода интегральным критерием происходящих патологи-

Таблица 2

Распределение пациентов по стадиям папиллита на основании диаметра просвета БСДК

Стадия	Контрольная группа (умершие)		Основная группа (клиническая)		p
	n=98	БСДК, мм	n=137	БСДК, мм	
I	9	3,2 ± 0,3	12	2,9 ± 0,3	0,060
II	75	2,5 ± 0,3	52	2,4 ± 0,1	0,322
III	14	1,9 ± 0,2	73	1,6 ± 0,4	0,890

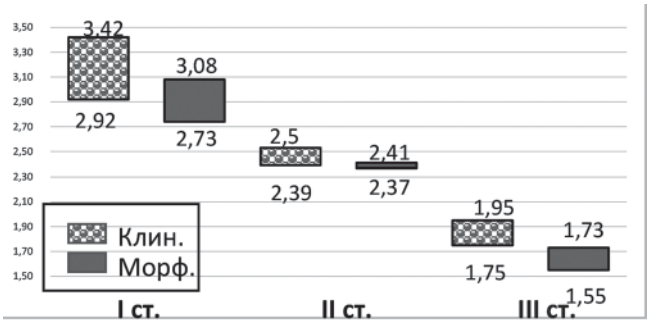


Рис. 2. Показатели просвета БСДК у больных с разными стадиями папиллита

ческих изменений в сосочке в результате развития папиллита. Биологически обусловленная связь в математическом выражении характеризуется как максимально высокая, а доверительный интервал значений диаметра просвета сосочка соответствует конкретной стадии папиллита с вероятностью в 95%. Таким образом, можно утверждать, что в контексте описторхозного папиллита понятия «стадия» и «диаметр просвета БСДК» могут быть взаимозаменяемы с достоверностью в 95%. Знание стадии папиллита у пациентов позволит прогнозировать тяжесть течения сопутствующего холангита, риск развития осложнений и соответственно выбирать адекватную тактику лечения.

Литература

1. Абушахманов, В.К. Описторхозные стриктуры дистального отдела общего желчного протока и большого дуоденального сосочка и их хирургическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.К. Абушахманов. – Томск, 2000. – 26 с.
2. Бородач, А.В. Морфофункциональные особенности большого дуоденального сосочка и сфинктера Одди / А.В. Бородач // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – № 1. – С. 146–150.
3. Бражникова, Н.А. Клиника, диагностика и лечение осложнений описторхоза / Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – № 2 (9). – С. 40–44.
4. Гальперин, Э.И. Руководство по хирургии жёлчных путей / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев. – М.: Видар-М, 2006. – 568 с.
5. Зиганьшин, Р.В. Желчная гипертензия у больных описторхозом / Р.В. Зиганьшин, В.Г. Бычков // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1984. – № 12. – С. 29–33.
6. Зубов, Н.А. Патологическая анатомия описторхоза и его осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.А. Зубов. – Свердловск, 1973. – 25 с.
7. Зубов, Н.А. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека / Н.А. Зубов, В.Г. Зубков // Архив патологии. – 1983. – № 1. – С. 34–38.
8. Климов, П.К. Механизмы регуляции функций желчевыделительной системы / П.К. Климов. – Л.: Наука, 1969. – 160 с.
9. Колесников, Л.Л. Сфинктерный аппарат человека / Л.Л. Колесников. – СПб.: Спец. лит., 2000. – 183 с.
10. Маев, И.В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.А. Самсонова. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 512 с.
11. Малярчук, В. И. Заболевания большого дуоденального сосочка / В.И. Малярчук, Ю.Ф. Пауткин, Н.Ф. Плавунов. – М.: Камерон, 2004. – 167 с.
12. Онищенко, С.В. Патоморфология описторхозного папиллита / С.В. Онищенко [и др.] // Вестн. эксперимент. и клин. хирургии. – 2015. – Т. 8, № 2 (27). – С. 176–185.
13. Плотников, Н.Н. К клинике и лечению описторхоза в ранней фазе / Н.Н. Плотников, Н.Н. Озерецковская, В.К. Карнаухов // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. – 1967. – № 4 (36). – С. 379–385.
14. Камкин, А. Фундаментальная и клиническая физиология / А. Камкин, А. Коломенский. – М.: Академия, 2004. – 1073 с.
15. Шалимов, А.А. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А. Шалимов [и др.]. – М.: Медицина, 1983. – 377 с.
16. Шалимов, С.А. Диагностика и лечение заболеваний БДС / С.А. Шалимов. – Киев: Здоров`я, 1985. – 148 с.
17. Agur, A.M.R. Grant's Atlas of Anatomy / A.M.R. Agur, A.F. Dalley. – Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 834 p.
18. M ttig, H. Papilla Vateri. Normale und patologische Function / H. M ttig. – Leipzig: Barth, 1977. – 216 p.
19. Skandalakis J.E. Surgical Anatomy / J.E. Skandalakis [et al.] – Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004. – 170 p.

S.V. Onishchenko, V.V. Darwin, A.Ya. Ilkanich, M.M. Lysak

The Lumen Size of the Major Duodenal Papilla as the Assessment Criterion of Opisthorchiasis Papillitis Pathomorphosis

Abstract. *The problem of inflammation of the major papilla of the duodenum during opisthorchiasis invasion consists in the frequency of its defeat and the development of its stricture on the one hand, as well as the impossibility of intravital diagnosis of the stage of opisthorchiasis papillitis for the formation of adequate therapeutic tactics, on the other. The aim of the study is to find the criterion which allows the doctor to determine the stage of opisthorchiasis papillitis in a clinic. The study consisted of two parts. The relation between the papilla lumen diameter and the stage of opisthorchiasis papillitis is studied using the pathoanatomical material of 98 patients. The possibility to use the given criterion to determine the stage of opisthorchiasis papillitis in living patients (137) is clinically checked. The results of the study proved the existence of close relationships between indicators of the diameter of the lumen of the duodenal papilla and the stage of opisthorchiasis papillitis. The study shows that imaging diagnostic methods (endoscopic ultrasound etc.) have an advantage in establishing the diagnosis of opisthorchiasis papillitis as they allow us to assess the size of the lumen of the major duodenal papilla and the condition of its walls. The priority should be given to endoscopic ultrasound examination which not only allows the visual inspection but also provides the ability to see the lumen, the walls of the papilla and perform a puncture biopsy of its deep structures. The clinical variant of opisthorchiasis papillitis classification is introduced in the article. The duodenal papilla inner diameter index can be used for opisthorchiasis papillitis staging in a clinic. According to the stages, the narrowing of the lumen can be divided into three types: compensated, subcompensated and decompensated.*

Key words*: opisthorchiasis papillitis, stages of papillitis, papilla of Vater, stenosis.*

Контактный телефон: 8-912-817-0040; e-mail: sergej-on@mail.ru

УДК 616-089.5-031.81

В.А. Волчков[1], Ю.В. Кундиус[1, 2], А.В. Нефедов[1],
А.А. Бояркин[1], С.В. Ковалев[1], А.В. Щеголев[3]

Оптимизация анестезиологического пособия у больных с ранением сердца при проведении диагностической видеоторакоскопии

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
[2]Александровская больница, Санкт-Петербург
[3]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *В современной ургентной хирургии проблема диагностики и лечения ранений сердца и перикарда остаётся одной из наиболее сложных и актуальных. Алгоритмы интенсивной терапии травмы сердца остаются мало изученными, данные литературы содержат противоречивые сведения. Причиной отсутствия четких стратегий в первую очередь является ограничение опыта в пределах одного лечебного учреждения, в таких случаях ценным становится имеющийся опыт крупных стационаров скорой помощи. Основным показанием для лечебно-диагностической видеоторакоскопии является проникающее повреждение грудной клетки в области «сердечной зоны», для исключения ранений сердца или определения характера повреждения органов груди при условии стабильной гемодинамики у пострадавшего. Изучены анестезиологические пособия при проведении лечебно-диагностических видеоторакоскопий у 10 больных с проникающими ранениями грудной клетки в «сердечной зоне». Всем пациентам была проведена диагностическая видеоторакоскопия в течение 40 минут после получения ранения, в результате ревизии плевральной полости выявлены повреждения сердца, для устранения которых проведена торакотомия. При объективной оценке и проведении стандартных инструментальных, лабораторных исследований у поступивших раненых не наблюдали клинических проявлений острой сердечной недостаточности. В период выполнения эндовидеоскопического этапа во всех случаях коллабирование легкого выполняли путем нагнетания углекислого газа в плевральную полость с помощью электронного инсуффлятора для обеспечения адекватной визуализации внутриплеврального операционного пространства. Применение данной методики не оказало негативного влияния на систему гемодинамики и показатели газообмена. При конверсии операции в торакотомию основные данные сохраняли свои значения и существенно не отличались от результатов, полученных в течение диагностической видеоторакоскопии.*

Ключевые слова: *ранения сердца, проникающие ранения груди, карботоракс, диагностическая видеоторакоскопия, ранения средостения, торакотомия, углекислый газ, «сердечная зона», кровообращение, кровотечение.*

Введение. Повреждения груди относят к наиболее частым и тяжелым травмам военного и мирного времени, которые составляют около 5% всех травм и 35% всех ранений, 60–65% из них являются проникающими [1, 2, 4].

Повреждения органов груди часто сопровождаются развитием грозных функциональных расстройств и связанных с ними осложнений, которые, прежде всего, обусловлены морфологическими изменениями органов грудной полости.

Эти травмы имеют большое социальное значение, так как 90% пострадавших составляют лица трудоспособного возраста [6–8]. При синусовом ритме выживаемость составляет 78%, только 1/3 пострадавших с ранением сердца поступает в стационар, а остальные погибают на месте происшествия или по дороге в больницу [3, 9]. Сложности в диагностике возникают при отсутствии типичных клинических признаков. Выявление повреждений традиционными методами диагностики (анамнез, данные объективного осмотра, лучевой диагностики и т. д.) нередко бывает затруднено [3, 8, 17]. Существующая проблема организации рациональной хирургической помощи сохраняет свою актуальность и является одним из приоритетных направлений, решение этой проблемы позволило бы значительно уменьшить негативные последствия от полученных травм груди. Внедрение метода карбоксипневмоторакса в хирургию неотложных состояний, позволяет ускорить этап подготовки операционной зоны и улучшить качество лечения пострадавших с травмой груди [8, 12–14].

Анестезиологическое пособие видеоторакоскопия (ВТС) связано с искусственным коллабированием коллатерального легкого. Применяемый способ инсуффляции углекислого газа (CO_2) в плевральную полость, позволяет сохранить двулегочную вентиляцию и исключает технически сложную и дорогостоящую эндобронхиальную интубацию.

Цель исследования. Определить безопасность применения карбопневмоторакса при диагностической ВТС у больных с ранениями сердца.

Материалы и методы исследования. Представлены результаты анестезиологических пособий 10 пациентов (9 мужчин и 1 женщина) с проникающими ранениями груди в сердечной зоне с повреждением сердца: колото-резаные ранения (9 случаев), из них с повреждением перикарда (4), с повреждением миокарда (5), огнестрельные (1) – с повреждением перикарда. У всех 10 больных включенных в исследование, повреждения перикарда и миокарда были распознаны лишь при ВТС.

Пациенты были доставлены в Александровскую больницу Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2015 г., всем больным выполнена диагностическая ВТС, среднее время эндоскопического этапа 29±8 мин. После окончания диагностического этапа всем больным выполнена торакотомия для устранения повреждения сердца. Все больные были доставлены в блок критических состояний приемного покоя для обследования, противошоковых мероприятий и предоперационной подготовки. У данных пациентов отсутствовала клиническая картина повреждения сердца и для уточнения характера повреждения проводилась диагностическая ВТС. Комплекс предоперационного обследования включал клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование гемостаза, определение группы крови, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки. Представленные пациенты не имели выраженных гемодинамических нарушений. Индекс Альговера-Брубера у 6 пациентов был ниже 0,8; у 4 пострадавших – от 0,9 до 1,2. Риск анестезиологического пособия по международной классификации ASA у 4 пациентов составил IV, у 6 пострадавших – III. Тяжесть состояния больных была обусловлена кровопотерей, травмой и сопутствующей патологией. Особенности сопутствующих заболеваний обследуемых больных представлены в таблице 1.

Всем больным проводили тотальную внутривенную анестезию с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), среднее время анестезии 87±24 мин. Для достижения полноценного отключения «заинтересованного» легкого при выполнении ВТС применяли метод подачи углекислого газа в плевральную полость электронным инсуффлятором с положительным давлением газа 2–4 мм рт. ст., объем созданного искусственного коллабирования легкого (ИКЛ) составлял 1/3 плевральной полости, что обеспечило адекватную ревизию гемиторакса.

Таблица 1

Характер сопутствующей патологии у прооперированных больных

Сопутствующая патология	Количество больных
Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь I ст.	1
Бронхиальная астма, хронический бронхит	1
Хронический вирусный гепатит В или С	4
Психические заболевания, суицид, опиатная наркомания	3

Всем больным была выполнена экстренная ВТС в ранние сроки после получения ранения – от 15 до 40 мин после поступления в стационар. Девять раненых доставили в стационар в ночное и раннее утреннее время суток, одного – в вечернее время. Сопутствующую тяжелую алкогольную интоксикацию наблюдали у 8 раненых. В операционную пострадавших доставляли из блока критических состояний (БКС), где проводили необходимые лечебные и диагностические мероприятия. Среднее время пребывания раненых в БКС – 41±3 мин.

У 7 больных были одиночные ранения, у 3 – множественные ранения груди. При этом у 10 поступивших больных было проникающее ранение груди с повреждением сердца, у 1 – ранение легкого, у 2 – повреждение межреберной артерии, у 1 – перелом грудины. Ранение органов брюшной полости (желудок, печень) наблюдали у 1 пациента.

На операционном столе пациенты находились в положении латеропозиции (на боку). Пациентам провели тотальную внутривенную анестезию с ИВЛ во всех случаях. Среднее время вводного наркоза и интубации трахеи составило 7±3 мин. Для индукции в анестезии и ее поддержания использовали седуксен в дозе 0,1–0,2 мг/кг, тиопентал натрия 3–5 мг/кг или кетамин 1,5–2 мг/кг, обезболивали фентанилом 0,001–0,003 мг/кг, для интубации трахеи применяли сукцинилхолин 1–1,5 мг/кг, тотальную миоплегию проводили ардуаном 0,03–0,05 мг/кг. Искусственная вентиляция легких проводилась в режиме контролируемой вентиляции, по объему, с потоком кислорода во вдыхаемой смеси от 40 до 90 % в зависимости от этапа анестезиологического пособия.

Интраоперационный мониторинг выполняли с помощью аппарата «DASH 3000». Исследовали следующие показатели: среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию артериальной крови кислородом (SpO_2), содержание углекислого газа в выдыхаемой смеси ($EtCO_2$). Изучали газовый состав и кислотно-основное состояние (КОС) артериальной крови. Исследуемые параметры регистрировали на следующих этапах: I – транспортировка пациентов из БКС в операционную; II – вводный наркоз и интубация трахеи; III – инсуффляция CO_2 в плевральную полость, IV – коллабирование коллатерального легкого с помощью карбокситоракса, V – перевод из операционной в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) после этапа десуффляции CO_2.

В результате проведения диагностической ВТС выявлены повреждения сердца, что явилось показанием к конверсии у 10 пациентов в торакотомию и у 1 – в лапаротомию. Эффективное расправление легкого после завершения ВТС и торакотомии наблюдали у всех больных. Время респираторной поддержки в отделении реанимации составило от 2 до 6 ч. Все больные были переведены в условия хирургического отделения в течение первых суток. Статистическую обработку полученного материала выполняли с по-

Таблица 2

Регистрируемые результаты на этапах анестезии экстренных ВТС

Этап ВТС	Показатель						
	САД, мм рт. ст.	ЧСС уд/мин	Pet CO_2 мм рт. ст.	$SatO_2$, %	paO_2, мм рт. ст	$paCO_2$, мм рт. ст.	pH, $logH^+$
Транспортировка больных из БКС	70±6	107±6	37±0,9	96±1,2	203±18	36±1,6	7,4±0,03
Вводная анестезия	70±4	102±5	36±0,5	97±1,3	239±21	38±0,5	7,4±0,01
Инсуффляция CO_2	70±5	98±4,5	36,5±0,7	98±0,4	223±12	41±2,4	7,3±0,03
Коллабирование коллатерального легкого CO_2	75±4	99±4,4	36±0,4	98±0,4	223±13	42±1,6	7,3±0,02
Десуффляция CO_2	80±6	94±4,5	36±0,3	98±0,4	225±12	41±0,5	7,3±0,03
Конец операции	80±5	94±5	36±0,4	98±0,5	224±12	41±0,5	7,3±0,03

мощью программы Microsoft Excel, достоверными считали изменения при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные на первом этапе, были обусловлены острой кровопотерей и гиповолемией, при этом показатели интраоперационного мониторинга дыхания и данные КОС оставались в пределах нормы. Так, КОС артериальной крови составил: pH – 7,4±0,03 log+, $PaCO_2$ – 36±1,6 мм рт. ст., PaO_2 – 203±17,5 мм рт. ст. с FiO_2=0,8. В процессе проведения анестезии показателм САД – 70±6 мм рт. ст., ЧСС на этапе вводной анестезии – 107±6 в мин, SpO_2 – 96±1,2%, $EtCO_2$ – 37±0,9 мм рт. ст. Газовый состав артериальной крови на II этапе составил: pH – 7,4±0,01 logH+, $PaCO_2$ – 38±0,5 мм рт. ст., PaO_2 на фоне преоксигенации 100% кислородом – 239±21 мм рт. ст.

На этапе инсуффляции CO_2 в плевральную полость САД равнялся 70±5 мм рт. ст., ЧСС – 98±4,5 в мин, SpO_2 – 97,5±0,4%, $EtCO_2$ – 36,5±0,7 мм рт. ст. В период карбоксипневмоторакса гемодинамических отклонений и нарушений оксигенации не отмечали, а показатель CO_2 на выдохе на данном этапе снизился по сравнению с этапом вводной анестезии. Анализ газов артериальной крови на III этапе составил: pH – 7,3±0,03 logH+, $PaCO_2$ – 41±2,4 мм рт. ст., PaO_2 – 223±12 мм рт. ст. При десуффляции газа показатели САД – 80±6 мм рт. ст., ЧСС – 94±4,5 в мин, SpO_2 – 98±0,4%, $EtCO_2$ – 36±0,3 мм рт. ст. Данные КОС артериальной крови: pH – 7,3±0,03 logH+, $PaCO_2$ – 41±0,5 мм рт. ст., PaO_2 – 224±12 мм рт. ст.

На V заключительном этапе у больных регистрировали следующие показатели: САД – 80±6 мм рт. ст., ЧСС – 94±5 в мин, SpO_2 – 98±0,5 %, $EtCO_2$ – 36±0,4 мм рт. ст. Газовый состав артериальной крови и КОС: pH – 7,3±0,03 logH+, $PaCO_2$ – 41±0,5 мм рт. ст., PaO_2 – 224±12 мм рт. ст. Изменение показателей, регистрируемых на основных этапах анестезиологического пособия, при проведении неотложной диагностической ВТС представлено в таблице 2.

Всех больных изучаемой группы переводили в ОРИТ со стабильными показателями гемодинамики и физиологичными значениями оксигенации крови. У прооперированных пациентов нарушений газообмена не наблюдали, аускультативно дыхание определялось над всеми полями расправленного легкого.

У пострадавших, поступивших в операционную для выполнения экстренной ВТС, регистрировали умеренное снижение АД, учащение ЧСС и ЧД, снижение показателей оксигенации. Анестезия, интенсивная терапия с респираторной поддержкой способствовали стабилизации показателей дыхания и кровообращения, а уровень оксигенации значительно повышался и оставался в пределах нормальных значений на всех этапах операции. При инсуффляции CO_2 в плевральную полость данные гемодинамики, капнографии, SpO_2, показатели КОС и газов крови существенно не изменялись. При десуффляции CO_2 определяемые параметры также оставались в пределах нормальных величин. Инсуффляция CO_2 в плевральную полость обеспечивает эффективное коллабирование лёгкого на стороне поражения, с достаточно большим операционным полем, что позволяет провести ревизию, санацию плевральной полости, обеспечить гемостаз и определить характер повреждения сердца и других органов груди. Обеспечение «стремительной» вводной анестезии, интубация однопросветной трубкой, что сопровождается меньшими затруднениями по сравнению с двухпросветной интубацией, позволяют своевременно оказать хирургическую помощь больным с ранениями сердца [17].

Заключение. Применение карбокситоракса в экстренной эндовидеохирургии у больных с повреждениями сердца не оказывает отрицательного воздействия на показатели дыхания и кровообращения, позволяет обеспечить качественную операционную полость с сохранением двулегочной вентиляции. Однопросветная оротрахеальная интубация при анестезиологическом обеспечении ВТС с применением карбокситоракса позволяет в короткие сроки начинать хирургическое лечение пострадавших с ранениями сердца.

Литература

1. Абакумов, М.А. Хирургия ранений груди в городе и на селе (организационные и лечебно-диагностические проблемы) / М.А. Абакумов. – Великий Новгород, 2002. – 175 с.

2. Абакумов, М. М. Сочетанные ранения груди холодным оружием / М.М. Абакумов, А.К. Исфахани, К.Р. Джаграев // Сочетанные ранения и травмы: тр. Всеросс. науч. конф. – СПб., 1996. – С. 7–8.

3. Абагаян, А.Э. Хирургическая тактика при левосторонних колото-резаных торакоабдоминальных ранениях: дисс. … канд. мед. наук / А.Э Абагаян. – М.: 2007. – 137 с.

4. Авилова, О.М. Торакоскопия в неотложной грудной хирургии / О.М. Авилова, В.Г. Гетьман, А.В. Макаров. – Киев: Здоров`я, 1986. – 128 с.

5. Андреевских, И.А. Ранения сердца / И.А. Андреевских // ЧелГМА. – Челябинск. – 2010. – С. 3–4.

6. Андреенко, А.А. Анализ проблемы «трудных дыхательных путей» в России: особенности и перспективы. Ч. 1 / А.А. Андреенко [и др.] // Мед. алфавит. – 2016. – Т. 3, № 20. – С. 9–14.

7. Вагнер, Е.А. Хирургия повреждений груди / Е.А. Вагнер. – М.: Медицина, 1981. – 287 с.

8. Волчков, В.А. Коллабирование легкого для проведения экстренной видеоторакоскопии при ранениях груди / В.А. Волчков, Ю.В. Кундиус // Вест. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 55–59.

9. Галлингер, Ю.И. Видеоторакоскопия при травме груди / Ю.И. Галлингер [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1995. – № 2. – С. 62–66.

10. Гетьман, В.Г. Клиническая торакоскопия / В.Г. Гетьман. – Киев: Здоров`я, 1995. – 208 с.

11. Гринев, М.В. Диагностика и тактика лечения ранений сердца и перикарда / М.В. Гринев, Ю.Л. Большаков // Вестн. хир. – 1987. – № 10. – С. 67–70.

12. Жестков, К.Г. Роль торакоскопии в хирургии ранений груди / К.Г. Жестков // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 19–23.

13. Никитина, О.В. Гемодинамические и дыхательные нарушения при ранениях сердца и перикарда в раннем послеоперационном периоде и методы их коррекции: дисс. … канд. мед. наук / О.В. Никитина. – М., 2002. – 150 с.

14. Порханов, В.А. Торакоскопическая и видеоконтролируемая хирургия легких, плевры и средостения: дис. … д-ра мед. наук / В.А. Порханов. – М., 1996. – 233 с.

15. Порханов, В.А. Видеоторакоскопия в лечении больных с травматическими повреждениями грудной клетки / В.А. Порханов, И.С. Поляков, В.Б. Кононенко // Анналы хирургии. – 2001. – № 2 – С. 44–49.

16. Хаджибаев, А.М. Видеоторакоскопические методы диагностики и хирургического лечения травмы груди / А.М. Хаджибаев, Д.А. Измаилов, Р.О. Рахманов // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 4. – С. 8–14.

17. Abdolhoda, A. Diagnostiesand video assisted thoracic surgery (VATS) following chest trauma / A. Abdolhoda, D.H. Livingston, J.S. Donahoo // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1997. – Vol. 12, № 3. – P. 356–360.

V.A. Volchkov, Yu.V. Kundius, A.V. Nefedov, A.A. Boyarkin, S.V. Kovalev, A.V. Shchegolev

Optimization of anaestesia manual for patients with heart injuries during diagnostic video-assisted thoracoscopy

Abstract. *In modern urgent surgery the problem of diagnostics and treatment of heart injures and pericardium remains the most difficult and actual. Algorithms of intensive therapy for an injury of heart remain poorly studied, literature on this subject contains contradictory information. First of all a restriction of experience within one medical institution is the reason why there is no accurate algorithms, in such cases an available experience of large hospitals in emergency assistance is of great value. The main indication for a medical and diagnostic video-assisted thoracoscopy is an injury of a chest in the area of the «heart zone», for exception of wounds of heart or determination of the nature of a damage of chest on condition of stable hemodynamics at the victim. 10 manuals on anesthesia for patients with penetrating wounds of the chest in the «heart zone». To all patients the diagnostic video-assisted thoracoscopy was carried out, within 40 minutes after receiving a wound, after an examination of pleural cavity injuries of heart, for elimination of which the thoracotomy had been carried out, were revealed. After the objective assessment and carried out standard instrumental and laboratory researches in injured patients there were not observed any clinical displays of an acute heart attack. During the endoscopy research stage in all cases the collapse of collateral lung was carried out by the method of forcing of carbon dioxide in a pleural cavity, by means of an electronic insufflator, to ensure an adequate view of intrapleural operation space. Application of this technique do not exert negative impact on system of hemodynamics and indicators of gas exchange. Conversion of operation in a thoracotomy did not cause any changes in the data obtained, which did not significantly differ from the results that were received during the diagnostic video-assisted thoracoscopy.*

Key words*: The heart damage, penetrating wounds of the chest, carbothorax, diagnostic video-assisted thoracoscopy, mediastinum damage, thoracotomy, carbon dioxide, «heart zone», blood circulation, bleeding.*

Контактный телефон. 8-921-789-76-80; e-mail: yulkundius@yandex.ru

УДК 550.382.3:612.014.4

Г.А. Усенко[1], Д.В. Васендин[1],
А.Г. Усенко[2], Н.А. Шакирова[3]

Гамма-фон среды в период магнитных бурь и содержание калия и натрия в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией в зависимости от темперамента и варианта антигипертензивной терапии

[1]Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
[2]Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн, Новосибирск
[3]Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, Новосибирск

Резюме. *Рассматривается взаимосвязь между динамикой γ-фона внешней среды в дни магнитных бурь и содержанием калия и натрия в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией с различными темпераментом и тревожностью, принимающих эмпирический вариант антигипертензивной терапии и целенаправленный на блокаду темпераментальных особенностей организма, а также наиболее эффективный вариант лечения. Установлено, что в период магнитных бурь повышался γ-фон среды (в пределах региональной нормы), что сочеталось с со снижением содержания калия и повышением концентрации натрия в сыворотке крови. При этом происходило снижение утилизации кислорода тканями, активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (по кортизолу) и повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону) в темпераментальном ряду от холериков к меланхоликам (холерики → сангвиники → флегматики → меланхолики). В отличие от эмпирического варианта антигипертензивной терапии, на фоне целенаправленного варианта лечения значения показателей были существенно ниже, а сроки возвращения к исходным (до магнитной бури) значениям и степень корреляционной связи между γ-фоном и содержанием изученных электролитов совпали с таковыми у здоровых высоко- и низкотревожных лиц соответствующего темперамента. Целенаправленная антигипертензивная терапия оценена как более эффективный вариант терапии.*

Ключевые слова*: артериальная гипертензия, темперамент, тревожность, магнитные бури, γ-фон, антигипертензивная терапия, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кортизол, альдостерон.*

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний – инсульта, инфаркта миокарда, острой и хронической сердечной недостаточности. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний АГ занимает первые позиции по смертности трудоспособного населения [7]. В последние годы этому способствует рост психоэмоционального напряжения (ПЭН), тревожности и депрессивности. Периоды резкого изменения гелиометеофакторов также сочетаются с увеличением доли лиц с осложнениями АГ [3, 10, 11, 13]. Так, в период магнитных бурь (МБ) отмечено повышение мощности гамма-излучения (в границах региональной нормы), рост ПЭН и изменение концентрации электролитов в крови у здоровых лиц и больных АГ [10–12]. Вместе с тем не найдено исследований, посвященных изучению взаимосвязи между γ-фоном внешней среды в период МБ, уровнем утилизации кислорода тканями, а также содержанием калия и натрия в сыворотке крови у больных АГ, получающих антигипертензивную терапию (АГТ).

Цель исследования. Установить взаимосвязь между динамикой изменений γ-фона внешней среды и уровнем утилизации кислорода тканями, а также содержанием калия и натрия в период МБ в сыворотке крови у больных АГ-II (ГБ-II) с различными темпераментом и тревожностью, принимающих варианты АГТ: целенаправленный (ЦАГТ) на блокаду психосоматических особенностей темперамента и нецеленаправленный (эмпирический – ЭАГТ); и определить из них наиболее эффективный.

Материалы и методы. В период с 1995 по 2016 г. в условиях поликлиник обследовано 848 инженерно-технических работников – мужчин в возрасте 44–62 лет (в среднем 54±1,8 лет), у которых в кардиологическом отделении установлена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания в среднем составила 11,6±1,4 лет. Наличие эссенциальной АГ устанавливалось по критериям, изложенным в Рекомендациях Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов [4]. Контролем служила группа из 422 здоровых мужчин, совместимых по основным антропосоциальным показателям. Превалирующий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и

меланхолический (М) – определяли с использованием опросника Айзенка [9] путем 3-кратного обследования до лечения (0) и через 3, 6, 9 и 12 месяцев АГТ. Величину реактивной тревоги и личностной тревожности определяли по методике Спилбергера – Ханина [15]. К низкотревожным (НТ) отнесены лица, набравшие 32±0,6 балла, к высокотревожным (ВТ) – 42,8±0,4 балла и выше.

Антигипертензивная терапия назначалась исходя из наличия или отсутствия депрессии. По шкале депрессии [1] лёгкая степень депрессии отмечена только у ВТ/Ф и ВТ/М. По заключению психоневрологов – в стационарном лечении они не нуждались. ВТ/Х и ВТ/С получали анксиолитик – в 96% случаев сибазон по 2,5 мг утром и на ночь, а ВТ/Ф и ВТ/М антидепрессант – в 96% случаев коаксил по 12,5 мг утром и на ночь (в 4% золофт, по 25 мг/сут), кроме водителей и низкотревожных лиц. Учитывая, что у Х и С по сравнению с Ф и М, превалировал симпатический отдел ВНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) по кортизолу, а у Ф и М по сравнению с Х и С – парасимпатический отдел ВНС с преимущественной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по альдостерону [10–14]. АГТ включала препараты, которые были утверждены приказом № 254 Минздравсоцразвития России от 22.11. 2004 г. для лечения АГ [8]: бета-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), диуретики (гипотиазид), кардиомагнил. Из β-АБ пациенты в 96% получали метопролол по 200 мг/сут (в 4% случаев его аналоги), а НТ/Х и НТ/С по 100 мг/сут) и гидрохлоротиазид: ВТ/Х и ВТ/С по 25 мг/сут, а НТ по 12,5 мг/сут. Из иАПФ пациенты в 96% случаев принимали эналаприл по 20 мг/сут (в 4% его аналоги) + верошпирон по 100–200мг/сут (в 75%), реже (25%) – гидрохлоротиазид по 25 мг/сут, поскольку содержаниекалия в крови у них было более низким, чем у Х и С. НТ/Ф и НТ/М назначались эналаприл по 10 мг/сут + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все пациенты получали панангин по 2 таб/сут и кардиомагнил по 1 таб/сут. Поскольку пациенты Х и С отличались от Ф и М превалированием функции симпатического отдела ВНС, а также преимущественной активностью ГГНС (по кортизолу), то им назначали в 96% случаев β-АБ + гипотиазид. Пациенты Ф и М отличались от Х и С превалированием преимущественно парасимпатического отдела ВНС и преимущественной активностью РААС (по альдостерону). Им в 96% случаев назначали иАПФ+верошпирон. Все остальные варианты лечения названы эмпирическими. В целях исключения установочного (на результат) отношения к исследованию АГТ не назначали, а лишь определяли темперамент, тревожность и наличие принимаемого варианта АГТ. Вариант ЦАГТ успешно апробирован в ходе ремоделирования гипертрофии левого желудочка [14].

Содержание калия и натрия (ммоль/л) в сыворотке крови определяли ионоселективным методом на аппарате «RAPIDLAB-865» фирмы «Bayer» (Англия) [16].

Для определения коэффициента утилизации кислорода тканями (КУКТ, %) учитывали напряжение кислорода (O_2) в крови (венозной и артериализированной венозной) (pO_2, мм рт. ст.), а также насыщение (сатурацию) гемоглобина (Hb) кислородом (SaO_2, %), которое определяли с помощью анализатора газов крови «STAT PROFILE. pHOx». Содержание Hb (г/л) определяли гемоглобинцианидным методом на приборе «КФК-2». Содержание O_2 в крови (CaO_2) рассчитывали по формуле: $CaO_2=1{,}34\times Hb\times SaO_2,\%/100+pO_2$, мм рт. ст. 0,0031, где CaO_2 – содержание кислорода в крови (в 1 мл на 100 мл); 1,34 – константа Хюфнера; Hb – содержание гемоглобина в крови (в г на 100 мл); SaO_2,% – насыщение Hb кислородом (в %); pO_2 – напряжение кислорода в крови (в мм рт. ст.); 0,0031 – коэффициент растворимости кислорода по Бунзену [5]. Забор крови осуществляли из локтевой вены (в сухую пробирку без консервантов) утром, натощак, до начала лечения. Калибровочную кривую получали при измерении оптической плотности стандартных растворов нитрата натрия с концентрацией от 5 до 320 мкмоль.

Значения мощности γ-фона среды (мгР/ч) получали ежедневно путем измерения γ-фона рабочих мест (20 измерений, дозиметр «Мастер») с 8.00 до 10.00 ч и сравнивали с данными отдела по контролю загрязнений окружающей среды Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и загрязнению окружающей среды, (г. Новосибирск). Вариации мощности γ-фона с 1995 по 2016 гг. (7,6–16,8±0,4 мкР/ч) не вышли за пределы нормальных региональных значений.

В работе использовался метод наложенных эпох [6], который учитывает дни до (–), в период (0) и после начала МБ (+): –7 –6 –5 –4 –3 –2 –1 – 0 – +1 +2 +3 +4 +5 +6 – +7 соответственно. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики (M±m) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0» и параметрического t-критерия Стьюдента, а также вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона. Статистически значимыми считали значения $p<0{,}05$. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинской декларации по обследованию и лечению людей и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета от 20.09.2009 г., протокол № 18.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что за весь период исследования уровень утилизации кислорода тканями и содержание калия в сыворотке крови достоверно снижались, а содержание натрия – увеличивалось в темпераментальном ряду ВТ(НТ) Х>С>Ф>М (по КУКТ и калию) и ВТ(НТ) Х<С<Ф<М (по натрию). Таким образом, по сравнению с другими лицами организм меланхоликов в большей степени содержал в крови натрий, а в меньшей калий и имел самый низкий уровень утилизации кислорода тканями. Полученные различия можно связать с превалированием активности симпатического отдела ВНС и ГГНС (по кортизолу)

у ВТ(НТ)/Х и С по сравнению с ВТ(НТ)/Ф и М, у которых, в отличие от Х и С выше была активность РААС (по альдостерону) и парасимпатического отдела ВНС (по индексу Кердо и исходному вегетативному тонусу ИВТ) [14]. Кроме того, на фоне ЦАГТ в отличие от ЭАГТ КУКТ и содержание электролитов хотя и достоверно, но несущественно отличались от такового у здоровых лиц соответствующего темперамента.

Выявлено достоверное повышение γ-фона внешней среды (в границах нормы) за сутки (–1) до начала, а возвращение к исходным значениям на (+4) сутки от начала МБ. Основываясь на данных А.Э. Шемьи-Заде [16], Н.В. Красногорской [17], которые указывают на повышение концентрации радиоактивного газа радона в несколько раз уже за сутки и в последующие сутки МБ, можно предположить, что повышение γ-фона внешней среды (в границах региональной нормы) обусловлено именно за счёт радона.

В период МБ у здоровых лиц и у пациентов на фоне вариантов АГТ установлено достоверное снижение КУКТ и понижение содержания калия в сыворотке крови, что сочеталось с повышением концентрации натрия. С учётом выявленных психосоматических различий в группах ВТ(НТ)/Х указанные изменения регистрировались за сутки (–1), в группах ВТ(НТ)/С в первые (0) сутки, в группах ВТ(НТ)/Ф и М на вторые сутки от начала МБ (+1). На фоне ЭАГТ достоверное возвращение величины изучаемых показателей к исходным значениям в группах ВТ/Х отмечено на (+4) сутки, С на (+5), а ВТ/Ф и ВТ/М на (+6) сутки от начала МБ. В группах НТ лиц возвращение к исходным значениям отмечено на сутки раньше по сравнению с ВТ лицами, а именно: НТ/Х→С→Ф→М: +3→+4→+5→+5-е сутки. На фоне проводимой ЦАГТ возвращение к исходным значениям регистрировалось на сутки раньше по сравнению с группами, принимавшими ЭАГТ, а именно: в группах ВТ/ Х→С→Ф→М на 3→+4→+5→+5-е сутки, а в группах НТ /Х→С→Ф→М: на +2→+3→+4→+4-е сутки от начала МБ соответственно. В отличие от групп, принимавших ЭАГТ, на фоне ЦАГТ сроки возвращения к исходным значениям совпали с таковыми у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента. Последнее характеризует ЦАГТ как более эффективный вариант лечения.

Известно, что воздействие γ-излучения выше фоновых значений приводит к развитию патологических сдвигов в организме, в том числе к повышению проницаемости мембран клеток для электролитов. Корреляционный анализ, проведенный по дням путем наложенных эпох между изменением γ-фона и КУКТ, а также содержанием калия и натрия в сыворотке крови в период МБ у здоровых лиц и пациентов (независимо от получаемого варианта АГТ), позволил выявить достоверную обратную корреляционную связь с КУКТ и концентрацией калия, но прямую – с содержанием натрия. На фоне ЭАГТ корреляционная связь у ВТ пациентов была высокой, а у НТ пациентов – средней степени значимости. На фоне ЦАГТ у ВТ пациентов корреляционная связь была средней, а в группах НТ – слабой степени значимости, как и у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента. Последнее, а также сроки возвращения к исходным значениям и несущественное их различие с показателями у здоровых лиц свидетельствуют о приближении степени ответной реакции организма к таковой у здоровых обследованных соответствующего темперамента, что свидетельствует об эффективности ЦАГТ по сравнению с ЭАГТ вариантом лечения.

Показано, что между повышением γ-фона среды в период МБ, с одной стороны, и КУКТ, а также содержанием изучаемых электролитов в крови – с другой имелась достоверная связь. На основании известных данных о снижении устойчивости эритроцитов к осмотическому шоку в период МБ можно предположить, что в период МБ в сочетании с повышением γ-фона среды (в границах нормы) происходило повышение проницаемости мембран клеток и развивался каскад реакций, способствующих «потере» магния и калия клетками, что сочеталось со снижением утилизации кислорода тканями, но приводило к повышению натрия в сыворотке крови (организме). В отличие от эмпирической АГТ на фоне ЦАГТ, связанной со снижением активности SNS у Х и С и активности РААС (по альдостерону) у Ф и М, степень ответной реакции (по данным корреляционного анализа), а также совпадение сроков возвращения содержания электролитов к исходным значениям и менее существенные различия по содержанию калия и натрия в крови с таковыми у здоровых ВТ(НТ) лиц соответствующего темперамента свидетельствуют в пользу преимущественной эффективности ЦАГТ.

Выводы

1. При снижение активности симпатического отдела ВНС и ГГНС (по кортизолу) и повышении активности РААС (по альдостерону) в темпераментальном ряду от Х к М (Х→С→Ф→М) утилизация кислорода тканями (по КУКТ) и содержание калия в крови снижается, а натрия повышается как у здоровых ВТ(НТ) лиц, так и пациентов АГ соответствующего темперамента.

2. У здоровых и больных АГ мужчин, независимо от темперамента и тревожности, а также варианта получаемой АГТ, в период МБ с повышением мощности γ-фона среды (в границах нормы) наблюдалось снижение КУКТ, содержание калия, но повышение концентрации натрия в сыворотке крови. В зависимости от темперамента изменение КУКТ и содержания изучаемых электролитов наблюдалось: у ВТ(НТ)/Х за сутки, у С – в 1-й день, а у Ф и М – на 2-й день от начала МБ.

3. По сравнению с ЭАГТ на фоне ЦАГТ срок возвращения значений изучаемых показателей у ВТ (НТ) пациентов отмечен на сутки раньше. Уровень утилизации кислорода тканями, а также содержание калия и натрия в сыворотке крови и степень ответной реакции (по данным корреляционного анализа) были практически такими же, как у ВТ(НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента, что свидетельствует в пользу более высокой эффективности целенаправленного варианта антигипертензивной терапии.

Литература

1. Ахметжанов, Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э.Р. Ахметжанов. – М.: Лист, 1996. – 320 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
3. Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. – М.: Эльф-3, 2004. – 170 с.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
5. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 822 с.
6. Мустель, Э.Р. Метод наложенных эпох / Э. Р. Мустель // Бюлл. науч. информ. астрономич. Совета АН СССР. – 1968. – С. 98.
7. Ощепкова, Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению / Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2009. – № 2 (49). – С. 67–72.
8. Приказ №254 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией». – С. 120–126.
9. Столяренко, Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии / Л.Д. Столяренко. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 736 с.
10. Усенко, Г.А. Взаимосвязь между гелиогеофизическими факторами и содержанием оксида азота в крови у больных артериальной гипертензией с различным темпераментом / Г.А. Усенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 2 (58). – С. 23–37.
11. Усенко, Г.А. Взаимосвязь между содержанием магния в крови и напряжением магнитного поля Земли у больных стенокардией напряжения с различным темпераментом и уровнем тревожности / Г.А. Усенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 1 (49). – С. 29–33.
12. Усенко, Г.А. Особенности содержания магния в организме больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса пациента и варианта антигипертензивной терапии / Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 74–81.
13. Усенко, Г.А. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2015. –№ 1 (101). – С. 123–133.
14. Усенко, Г.А. Успех снижения массы миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с различным темпераментом и уровнем тревожности / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. – № 4 (133). – С. 38–43.
15. Ханин, Ю.Л. Исследование тревоги в спорте / Ю.Л. Ханин // Вопросы психологии. – 1978. – № 6. – С. 94–106.
16. Шемьи-Заде, А.Э. Биотропность геомагнитных возмущений как следствие вызываемого ими повышения удельной радиоактивности воздуха / А.Э. Шемьи-Заде // Биофизика. – 1978. – Т. 23. – С. 955–958.
17. Электромагнитные поля в атмосфере Земли и их биологическое значение / под ред. Н.В. Красногорской. – М.: Наука, 1984. – 376 с.

G.A. Usenko, D.V. Vasendin, A.G. Usenko, N.A. Schakirova

Gamma-ray background of the environment in the period of magnetic storms and the content of potassium and sodium in blood serum in patients with arterial hypertension depending on the temperament and variant of antihypertensive therapy

Abstract. *The aim of the study is to establish the relationship between the dynamics of the γ-background of the external environment in the days of magnetic storms and the content of sodium and potassium in serum of patients with arterial hypertension with different temperament and trait anxiety, taking an empirical variant of antihypertensive therapy targeted at a blockade of the temperamental characteristics of an organism, and to determine the most effective treatment option. It is established, that in the period of magnetic storms γ-background environment (within regional limits) increased, which was associated with a decrease in the content of potassium and increase in sodium concentration in the blood serum. At the same time, tissue oxygen utilization, sympathetic autonomic nervous system activity and hypothalamic-pituitary-adrenal (cortisol) system decreased, and increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (aldosterone) in the temperamental row from choleric to melancholic (choleric → sanguine → phlegmatic → melancholic). In contrast to the empirical variant of antihypertensive therapy on the background of targeted treatment values were significantly closer, and the timing of return to the initial (prior to magnetic storm) values and the degree of correlation between γ-background and content of the studied electrolytes have coincided with those in healthy high- and low anxious persons of a corresponding temperament. Targeted antihypertensive therapy evaluated as a more effective treatment option.*

Key words*: arterial hypertension, temperament, anxiety, magnetic storms, the γ-background, antihypertensive therapy, hypothalamic-pituitary-adrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system, cortisol, aldosterone.*

Контактный телефон: +7-913-943-37-92; e-mail: vasendindv@gmail.com

УДК 616–036.22:616.532

И.С. Колова[1, 2], И.О. Смирнова[1],
И.Н. Теличко[2], Я.Г. Петунова[1]

Современные особенности эпидемиологии генитального герпеса

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
[2]Кожно-венерологический диспансер № 4, Санкт-Петербург

Резюме. *Оценивается удельный вес генитального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса первого и/или второго типов. Анализируются особенности факторов риска генитального герпеса в зависимости от типа вируса. Установлено, что в настоящее время отмечается тенденция к формированию прослойки пациентов (18,5%), у которых генитальный герпес вызван вирусом простого герпеса первого типа. Данный вирус наиболее часто выявляется у пациентов в возрасте до 30 лет, преимущественно женщин (80%), обращающихся по поводу первичного эпизода заболевания (57%). Пациенты с генитальным герпесом, у которых выделен вирус простого герпеса первого типа, реже состоят в браке, чаще имеют случайные половые связи, чаще указывают на отсутствие постоянного полового партнера, реже находятся в отношениях с партнером менее 2,5 лет. Более половины пациентов с генитальным герпесом не придают значения наличию у них заболевания. Однако большинство из них боятся заразить полового партнера и готовы получать длительную, в том числе супрессивную, терапию для предотвращения рецидивов. При этом большинство пациентов не знают о статусе полового партнера по генитальному герпесу. Основные факторы риска генитального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса первого и второго типов, в целом являются сходными – женский пол, молодой возраст, отсутствие постоянного полового партнера и наличие случайных половых связей. Однако вероятность заражения вирусом простого герпеса первого типа среди женщин молодого возраста выше, чем вирусом простого герпеса второго типа.*

Ключевые слова: *генитальный герпес, вирус простого герпеса, факторы риска, анонимное анкетирование, половое поведение, орогенитальные контакты, супрессивная терапия*

Введение. Генитальный герпес (ГГ) является широко распространенным эрозивно-язвенным заболеванием гениталий и в первую очередь ассоциирован с вирусом простого герпеса второго типа (ВПГ-2) [3]. В последние годы в Соединенных Штатах Америки (США) и странах Европы отмечается рост заболеваемости ГГ, вызванным вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1) [10, 15, 20]. Заболеваемость ГГ в Российской Федерации имеет тенденцию к росту, например, в период с 1994 по 2005 г. она выросла в 2,9 раза (с 7,4 до 21,7 на 100 тыс населения) [2]. Несмотря на прогрессирующее увеличение заболеваемости ГГ, обращаемость к врачам разных специальностей (дерматологам, гинекологам, урологам) составляет не более 15% от реального количества больных [5]. ГГ встречается в основном у молодых людей, преимущественно женщин, и часто связан с особенностями сексуального поведения, в частности орогенитальными контактами [7]. Наличие ВПГ-1 не исключает возможности инфицирования ВПГ-2, а в ряде случаев наблюдается сочетание обоих типов вируса. Доля сочетанной инфекции ВПГ-2 и ВПГ-1 достигает, по некоторым данным, 11% пациентов с ГГ [8]. Аналогичных сведений о частоте ГГ, вызванного ВПГ-1 или обоими типами вируса, в Российской Федерации нет. Имеются данные [1] о том, что серопозитивность к ВПГ-1 при отсутствии антител к ВПГ-2 определяется у 21% из 105 женщин с рецидивирующим ГГ, что можно расценить как косвенное свидетельство в пользу того, что заболевание у них вызвано ВПГ-1. Факторы риска инфекций, передающихся половым путем, хорошо известны. Однако значимость их варьирует в зависимости от изучаемой популяции, страны, особенностей образа жизни населения [12]. Факторы риска ГГ, вызванного ВПГ-1 и ВПГ-2, – возраст, раса и социально-экономическое положение – совпадают лишь отчасти [9]. Частота ГГ, вызванного ВПГ-1 или обоими типами вируса, а также особенности факторов риска ГГ в зависимости от типа вируса, его вызвавшего, в нашей стране не изучались. Тенденция к росту ГГ, вызванного ВПГ-1, среди женщин молодого возраста характерна для стран Западной Европы на протяжении последних 20 лет. Так, D.I. Bernstein et al. [6] в ходе наблюдения на протяжении 20 месяцев за серонегативными по ВПГ женщинами молодого возраста (от 18 до 30 лет) продемонстрировали, что к концу периода наблюдения 22% из них заболели ГГ. При этом вероятность заражения ВПГ-1 была более чем в 2 раза выше вероятности заражения ВПГ-2 (2,5 по сравнению с 1,1 на 100 женщин в год соответственно) и существенно отличалась от аналогичных тенденций 1993–1995 гг. (1 и 6,8 случаев на 100 женщин в год соответственно) [14]. R.G. Pebody et al. [18] в 2004 г. предполагали, что данная тенденция в будущем будет наблюдаться в Центральной и Восточной Европе. Причинами такой тенденции могут служить изменения в сексуальном поведении подростков, особенно практика орогенитального секса [19], а серопозитивность по ВПГ-1 у молодых людей все чаще называют маркером сексуального поведения с более высоким риском [13]. Помимо этого, исследователи считают, что высокая серопревалентность по ВПГ-1 среди молодых женщин по сравнению с мужчинами [18] и ранняя серопозитивность к ВПГ-1 является следствием их заражения при вступлении в половые контакты с

мужчинами более старшего возраста [16]. Рецидивы ГГ обычно не столь серьезны, как первичный эпизод, но могут быть вызваны множеством триггерных факторов – физических, биохимических и эмоциональных стрессов [11]. Обычно пациенты с частыми рецидивами ГГ испытывают шок, гнев, чувство вины и депрессию, что может быть усилено отсутствием контроля над тем, что пациенты чувствуют, что у них есть болезнь из-за непредсказуемого характера рецидивов. Проблемы в отношениях с половыми партнерами и чувство низкой самооценки, страха передачи инфекции и нарушения половой функции являются общими [11]. Исследования зарубежных стран демонстрируют, что супрессивная противовирусная терапия является эффективным способом улучшения качества жизни пациентов с рецидивирующим ГГ. Это состояние поддерживается с течением времени, что указывает на дополнительное значение супрессивной терапии при долгосрочном лечении заболевания [17].

Цель исследования. Оценить удельный вес ГГ, вызванного ВПГ-1 и/или ВПГ-2, и проанализировать особенности его факторов риска в зависимости от типа вируса.

Задачи исследования:

1. изучить частоту ВПГ-2, ВПГ-1, а также их сочетания у пациентов с ГГ;
2. определить основные причины, послужившие поводом для обращения пациентов с ГГ к врачу-дерматовенерологу, и уточнить характер течения заболевания;
3. изучить социально-демографические и поведенческие особенности пациентов с ГГ, вызванным ВПГ-1 и/или ВПГ-2 и выделить основные факторы, способствующие заражению ВПГ-1 и ВПГ-2;
4. изучить восприятие пациентами ГГ и готовность получать противовирусную терапию.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 38 пациентов с клиническим диагнозом ГГ. Среди них было 23 (60%) женщины и 15 (40%) мужчин. Средний возраст женщин составил 35,6±13,9 лет, мужчин – 38±10 лет.

Изучение этиологии ГГ проводилось прямым методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) отдельно для ВПГ-1 и ВПГ-2. Забор материала осуществлялся с эрозивно-язвенных поражений урогенитального тракта. Изучение факторов риска ГГ осуществлялось при помощи анонимного анкетирования с учетом методических рекомендаций «Анализ эпидемиологической ситуации по инфицированию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) и сопутствующим заболеваниям (туберкулез, инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППП), гепатиты)» [4]. При этом оценивали социально-демографические показатели: пол, возраст, семейное положение – и поведенческие показатели: наличие постоянного полового партнера, случайные половые связи, ИППП в анамнезе и статус по герпесу партнера.

Статистический анализ материала проводился методами описательной статистики. Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона, для оценки силы взаимосвязи между признаками, использовался критерий φ. Вероятность исхода, связанная с наличием фактора риска, оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) для 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и их обсуждение. Из 38 пациентов с ГГ ВПГ-1 был выделен у 7 (18,5%), ВПГ-2 – у 31 (81,5%) человека. Сочетание ВПГ-1 и ВПГ-2 не было выявлено ни в одном случае.

В зависимости от типа выделенного ВПГ пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 7 пациентов, у которых выделен ВПГ-1, вторую – 31 пациент, у которых выделен ВПГ-2.

Поводом для обращения к дерматовенерологу у 57% пациентов первой группы был первичный эпизод ГГ. В остальных 43% случаев пациенты обращались к врачу в связи с рецидивирующим характером течения заболевания. Причем рецидивы 2 раза в год, 3–6 раз в год и более 6 раз в год наблюдались одинаково часто (по 14,3% соответственно). Пациенты второй группы обращались к дерматовенерологу по поводу первичного эпизода ГГ в 39% случаев, а в 61% случаев – в связи с рецидивирующим течением заболевания. При этом у 19,4% из них ГГ рецидивировал менее двух раз в год; у 38,7% – 3–6 раз в год и у 3,2% – 6 и более раз в год. Различия между группами при распределении пациентов по характеру течения ГГ были статистически недостоверными ($p>0,05$).

В обеих группах преобладали женщины, их доля составила 71,4% в первой и 58,1% – во второй группе. Это может быть следствием преобладания женщин (60% от 38 человек) среди пациентов, принявших участие в исследовании. В то же время соотношение мужчин и женщин внутри групп наблюдения достоверно различалось ($p<0,05$). Так, в первой группе количество женщин было в 3 раза больше, чем мужчин, а во второй группе количество женщин в 1,5 раза превышало количество мужчин.

В обеих группах наблюдения преобладали пациенты в возрасте от 21 года до 40 лет. При этом пациенты первой группы были несколько моложе пациентов второй группы – их средний возраст составил 29±6 лет по сравнению с 37±7,5 годами у второй группы.

Пациенты первой группы реже находились в браке по сравнению с пациентами второй группы (42,8 и 54,8% соответственно), чаще указывали на отсутствие постоянного полового партнера (42,9 и 29% соответственно) и наличие случайных половых связей (28,6 и 13% соответственно). Пациенты второй группы, в 71% случаев, указывали на наличие постоянного полового партнера. При этом они находились в отношениях с партнером менее 2,5 лет чаще, чем пациенты первой группы (29 и 14% соответственно).

Ни один из пациентов обеих групп не указал, что его партнер имеет ГГ. Половина пациентов (57% первой и 48% второй группы) не знали о наличии или отсутствии ГГ у их полового партнера. Были уверены в отсутствии ГГ у своего партнера 43% пациентов

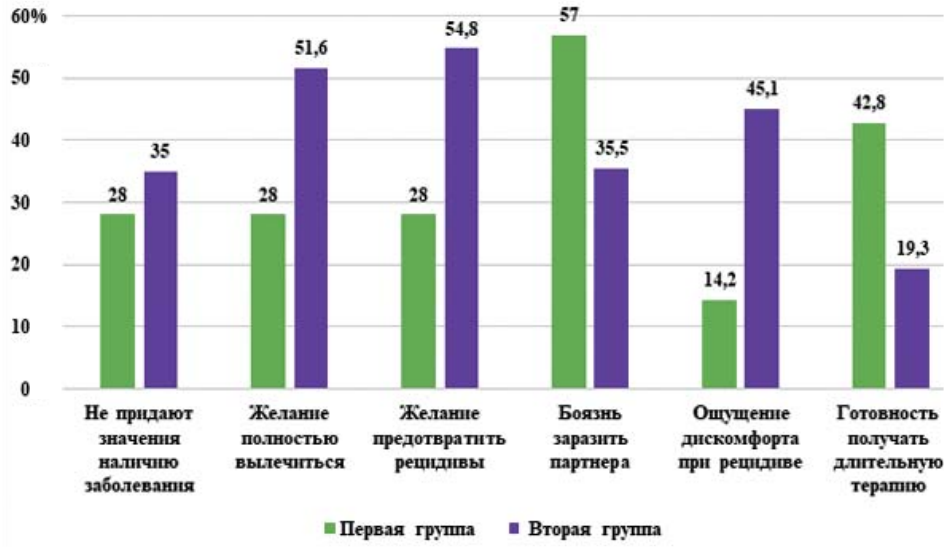


Рис. Отношение пациентов к наличию у них ГГ

первой и 52% пациентов второй группы. Различия между группами наблюдения по статусу ГГ партнера не были достоверными (p>0,05).

57% пациентов первой и 35% пациентов второй группы с ГГ боялись заразить полового партнера и высказали готовность получать длительную терапию для предотвращения рецидивов, в том числе супрессивную (43% пациентов первой и 19% второй группы) (рис.). Не придавали значения наличию у них ГГ около 30% пациентов.

Выявлено, что пациенты с ГГ, вызванным ВПГ-1 и ВПГ-2, в целом имели сходные факторы риска – женский пол, молодой возраст, отсутствие постоянного полового партнера и наличие случайных половых связей (табл.). При этом вероятность заражения ВПГ-1 среди женщин в молодом возрасте выше, чем ВПГ-2. Кроме того, ВПГ-1 чаще выделялся у пациентов с первичным эпизодом ГГ (57,1% по сравнению с 38,7% соответственно).

В целом, установлено, что ВПГ-1 был выделен у 18,5% пациентов с ГГ, что несколько ниже удельного веса ГГ, вызванного ВПГ-1, в странах Европы – 30% всех случаев ГГ [12]. Это различие может быть следствием того, что исследование проведено на небольшой выборке и более точные сведения о частоте выделения ВПГ-1 у пациентов с ГГ можно получить при ее увеличении.

Пациенты обеих групп наблюдения либо не знали о том, имеется ли у их полового партнера ГГ, либо были уверены в его отсутствии. В то же время большинство пациентов с ГГ боялись заразить полового партнера, а также высказали готовность получать длительную терапию для предотвращения рецидивов, в том числе супрессивную.

Таким образом, ГГ вызывается ВПГ-1 типа примерно в 20% случаев. В первую очередь он выделяется у пациентов молодого возраста, прежде всего женщин, и в 2/3 случаев при первичном эпизоде заболевания. Полученные данные укладываются в общую тенденцию, характерную для стран США и Европы. Однако, учитывая малую выборку, оценить реальный удельный вес таких пациентов не представляется возможным. Увеличение группы выборки пациентов позволит получить более достоверные данные об удельном весе ГГ, вызванном ВПГ-1 и/или ВПГ-2, а также более точно определить особенности факторов риска его заражения.

Выводы

При доминировании в этиологии ГГ ВПГ-2 (81,5%) формируется прослойка пациентов (18,5%), у которых заболевание вызвано ВПГ-1.

Таблица

ОШ для оценки вероятности возникновения фактора риска при ГГ в группах

Фактор риска ГГ	Шанс найти фактор риска в первой группе, Р	Шанс найти фактор риска во второй группе, Р	ОШ для 95% ДИ
Женский пол	2,5	1,4	1,8
Молодой возраст	1,3	0,55	2,4
Семейное положение (не женат/не замужем)	1,3	0,8	1,6
Отсутствие постоянного полового партнера	0,75	0,4	1,8
Наличие случайных половых связей	0,4	0,15	2,7
Незнание о статусе полового партнера по ГГ	1,3	0,9	1,4
Частые рецидивы ГГ	0,75	1,6	0,5

ВПГ-1 более чем у половины пациентов выделяется при первичном эпизоде ГГ. Частота рецидивов при ГГ, вызванном ВПГ-1 и ВПГ-2 существенно не различается.

Основные факторы риска ГГ, вызванного ВПГ-1 и ВПГ-2, в целом являются сходными. Однако, среди женщин молодого возраста вероятность заражения ВПГ-1 выше, чем ВПГ-2.

Пациенты не знают о наличии ГГ у их полового партнера или уверены в его отсутствии. В свою очередь большинство пациентов с ГГ боятся заразить полового партнера и высказывают готовность получать противовирусную терапию, в том числе длительную супрессивную, для предотвращения рецидивов.

Литература

1. Василишина, И.Ю. Оптимизация лечения генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук // И.Ю. Василишина. – М.: МГМСУ, 2006. – 87 с.
2. Семенова, Т.В. Эпидемиологические аспекты генитального герпеса, Т.В. Семенова [и др.] // Анализ заболеваемости генитальным герпесом в Российской Федерации и в г. Москве за период с 1994 по 1998 г. – М., 2000. № 6. – С. 26–30.
3. Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспересс, 2016. – С. 655–664.
4. Хальфин, Р.А. Методические рекомендации «Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям (туберкулез, ИППП, гепатиты) / Р.А. Хальфин // Приказ № 6964 от 20.09. 2007 г. – М., 2007. – 26 с.
5. Чеботарев, В.В. Герпесвирусная и папилломавирусная инфекции / В.В. Чеботарев [и др.]. – Ставрополь: Седьмое небо, 2013. – 9 с.
6. Bernstein, D.I. Epidemiology, Clinical Presentation, and Antibody Response to Primary Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Young Women. D.I. Bernstein [et al.] // Clin Infect Dis. – 2013. – Vol. 56, № 3. – P. 344–351.
7. Chentoufi, A.A. Mucosal Herpes Immunity and Immunopathology to Ocular and Genital Herpes Simplex Virus Infections. A.A. Chentoufi [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. – 2012. – Vol. 10. – P. 149–135.
8. Corey, L. Once-Daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes. L. Corey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 11–20.
9. Fatahzadeh, M. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. M. Fatahzadeh [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – P. 737–763.
10. Garceau, R. Herpes simplex virus type 1 is the leading cause of genital herpes in New Brunswick / R. Garceau [et al.] // Can. J. Infect. Dis Med. Microbiology. – 2012. – Vol. 23. – № 1. – P. 15–18.
11. Je Vries, D. Issues in herpes management / D. Je Vries [et al.] // Antiviral. Chem. Chemother. – 1994. – Vol. 5. – P. 9–23.
12. Kristen, C. Penyeal. Genital herpes simplex virus type 1 in women: detection in cervicovaginal specimens from gynecological practices in the United States / C. Penyeal Kristen [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 150–153.
13. Lafferty, W.E. Herpes simplex type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention / W.E. Lafferty [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, № 7. – P. 1454.
14. Langenberg, A.G. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group / A.G. Langenberg [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 8. – P. 1432.
15. Looker, K.J. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 / K.J. Looker [et al.] // Sex Transm Infections. – 2005. – Vol. 81, № 2. – P. 103–107.
16. Lowhagen, G.B. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex (HSV) typing and specific serology / G.B. Lowhagen [et al.] // Sex Transm Infect. –2000. – Vol. 76. – P. 82.
17. Patel, R. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection / R. Patel [et al.] // Sex Transm Inf. – 1999. – Vol. 75. – P. 398–402.
18. Pebody, R.G. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe / R.G. Pebody [et al.] // Sex Transm Infect. – 2004 – Vol. 80. – P. 185–191.
19. Ross, J. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh / J. Ross [et al.] // Genitourin Med. – 1993. – Vol. 69, № 3. – P. 381.
20. Xu, F. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States / F. Xu // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 8. – P. 964–973.

I.S. Kolova, I.O. Smirnova, I.N. Telichko, Ya.G. Petunova

Modern features of epidemiology of genital herpes

Abstract. *The specific weight of genital herpes caused by the herpes simplex virus of the first and / or the second type is evaluated. The features of the risk factors for genital herpes are analyzed depending on the type of the virus. It is established that at present there is a tendency to form an interlayer of patients (18,5%), in whom genital herpes is caused by the herpes simplex virus of the first type. This virus is most often detected in patients under the age of 30, mostly women (80%) who are on the early stage of the disease (57%). Patients with genital herpes who have a herpes simplex virus of the first type are less likely to be married, are more likely to have casual sex, more often indicate a lack of a regular sexual partner, are less likely to be in a relationship with a partner for less than 2,5 years. More than half of patients with genital herpes do not attach importance to the presence of their disease. However, most of them are afraid to infect a sexual partner and are ready to receive long-term, including suppressive, therapy to prevent relapses. However, most patients are not aware of the genital herpes status of the sexual partner. The main risk factors for genital herpes caused by the herpes simplex virus of the first and second types are generally similar – female sex, young age, lack of a regular sexual partner and the presence of random sexual intercourse. However, the probability of infection with the herpes simplex virus of the first type among women of a young age is higher than that of the second type of herpes simplex virus.*

Key words*: genital herpes, herpes simplex virus, risk factors, anonymous questioning, sexual behavior, orogenital contacts, suppressive therapy.*

Контактный телефон +7-960-277-29-78; e-mail: kolovais@gmail.com

УДК 616–071:831–005.1

С.В. Коломенцев, И.А. Вознюк, М.М. Одинак,
И.В. Литвиненко, А.В. Савелло, С.Н. Янишевский,
Н.В. Цыган, Ю.В. Хлыстов

Актуальные вопросы клинической диагностики внутригоспитального ишемического инсульта

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Применение системной тромболитической терапии и эндоваскулярных хирургических методик при лечении острого ишемического инсульта ограничено строгими временными рамками. Пациенты, у которых ишемический инсульт развился во время стационарного лечения, лишены логистических проблем, связанных с транспортировкой в стационар, они обследованы, и представляют собой уникальную когорту первоочередных кандидатов для лечения с использованием реперфузионного лечения в рамках «терапевтического» и «хирургического» окон по сравнению с пациентами, поступающими в стационар по скорой помощи либо в порядке самообращения. Несмотря на современные требования к протоколам оказания медицинской помощи, данные мировой литературы свидетельствуют о задержках диагностики инсульта у стационарных пациентов, меньшей частоте применения системной тромболитической терапии, более низких показателях качества оказания медицинской помощи и менее благоприятных исходах. Наиболее частыми причинами задержек при оказании помощи стационарным больным с инсультом являются трудности клинической диагностики, носящие объективный характер. К последним относятся: нарушение уровня сознания, степень начального неврологического дефицита, тяжесть переносимого внутригоспитального инсульта, выраженность сопутствующей патологии. При этом роль человеческого фактора является весьма существенной и влияет на оперативность лечебно-диагностических мероприятий, проводимых при инсульте. Совершенствование системы ранней диагностики внутригоспитального инсульта позволит улучшить качество оказания медицинской помощи, снизить показатели смертности и инвалидизации, а также достичь целевых значений по применению методов экстренной реперфузии в лечении острого ишемического инсульта.*

Ключевые слова: *внутригоспитальный ишемический инсульт, трудности диагностики, системная тромболитическая терапия, внутрисосудистая реканализация, эндоваскулярные вмешательства, качество медицинской помощи.*

Введение. Уровень сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации (РФ) остается чрезвычайно высоким, а среди причин смерти первое место занимает мозговой инсульт, второе место – инфаркт миокарда [2]. В 2015 г. летальность при ишемическом мозговом инсульте составила 16,8–18,9% (в 2005–2007 гг. достигала 30–40%) при сохранении общего коэффициента смертности за последние 4 года в РФ на уровне 13 случаев на 1 тыс. населения [7] (рис. 1).

В Санкт-Петербурге в 2014 г. зарегистрировано 14065 ишемических инсультов (81,2% в структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения), в 2015 г. – 17425 (85,4%), в 2016 г. – 17887 (83,9%) соответственно, за первые 6 месяцев 2017 г. – 8867.

Современные высокоэффективные методы реперфузии вещества головного мозга, к которым относятся системная тромболитическая терапия (сТЛТ) и эндоваскулярные рентгенхирургические вмешательства, являются наиболее перспективным направлением в лечении острой цереброваскулярной патологии. Они применяются в первые часы заболевания и направлены на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т. е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита [1, 5]. Безопасность и эффективность сТЛТ при ишемическом инсульте с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена rt-PA (алтеплаза) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS), а также по данным регистров SITS-MOST и SITS-ISTR [1]. Безопасность и эффективность методик хирургической реваскуляризации продемонстрирована исследованиями PROACT II, MELT (селективный (интраартериальный) тромболизис), SWIFT, MERCI, IMS III, MR CLEAN, ESCAPE и EXTEND-IA [6].

Одним из ведущих факторов при принятии решения о применении методик внутрисосудистой реканализации является фактор времени. Существующие протоколы оказания помощи при остром ишемическом инсульте предусматривают проведение сТЛТ в окне до 4,5 ч. от развития острого нарушения мозгового кровообращения (при окклюзии основной артерии сТЛТ является допустимой альтернативой даже за пределами «терапевтического окна», если

прогноз при отказе от лечения однозначно неблагоприятен и вероятная польза превышает риск проведения сТЛТ) [1], внутрисосудистой тромбэкстракции/тромбаспирации в каротидном бассейне до 6 ч. (по индивидуальным показаниям, с учетом данных компьютерно-томографической (КТ)-ангиографии, КТ-перфузии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР-перфузии, время выполнения вмешательства может быть расширено до 8–12 ч. с начала заболевания) [5] и до 24 ч. (или даже 48 ч.) в вертебрально-базилярном бассейне [6].

Целевым значением по применению сТЛТ в РФ является 5% от всех ишемических инсультов поступивших в стационар (в странах Евросоюза данный показатель в 2017 г. составляет 20%). В Санкт-Петербурге доля пациентов, получивших сТЛТ, составила в 2014 г. 1,1%, в 2015 г. – 1,7%, в 2016 г. – 2,6%. Для хирургических методов целевые значения в Российской Федерации пока не определены, но в Санкт-Петербурге на 2017 г. запланировано проведение 450 эндоваскулярных вмешательств (в 2014 г. их выполнено 27, в 2015 г. – 81, 2016 г. – 130) [2].

Одной из возможных мер, позволяющих улучшить качество оказания медицинской помощи, снизить показатели смертности и инвалидизации, а также достичь целевых значений по применению методов экстренной реперфузии в лечении острого ишемического инсульта, является совершенствование системы оказания помощи пациентам, инсульт у которых развился в стационаре, что особенно актуально на фоне общего роста внутрибольничной летальности в РФ в последние годы [7] (рис. 2).

Пациенты с внутригоспитальным ишемическим инсультом (ВГИИ), находящиеся в лучших временных условиях по сравнению с пациентами, инсульт у которых развился вне стационара, лишены логистических проблем, связанных с процессом госпитализации, и, таким образом, являются первоочередными кандидатами для лечения с использованием сТЛТ и методов эндоваскулярной рентгенхирургии [2].

На сегодняшний день наиболее доступным методом экстренной реперфузии, используемым при лечении ишемического инсульта, является сТЛТ. Несмотря на меньшую эффективность в сравнении с эндоваскулярными вмешательствами, ее проведение принципиально возможно в любом стационаре, оснащенном КТ. Единственный препарат, сертифицированный для проведения сТЛТ, – алтеплаза входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения с 2003 г. и должен быть на снабжении медицинской организации, лицензированной на оказание медицинской помощи пациентам по профилю «неврология».

Однако, несмотря на современные требования к протоколам оказания медицинской помощи за рубежом и в РФ, данные мировой литературы свидетельствуют о задержках диагностики инсульта у стационарных пациентов, что ухудшает качество оказания медицинской помощи в сравнении с пациентами, госпитализированными с подозрением на инсульт в экстренном порядке. Так, по результатам восьмилетнего периода работы (2002–2010 гг.) двух национальных баз учета стационарных больных Соединенных Штатов Америки (США) – National Inpatient Survey и Nationally Representative Inpatient Database, был проведен анализ частоты применения сТЛТ у больных с ишемическим инсультом, в том числе среди пациентов с ВГИИ. За период 2002–2010 гг. в США на долю пациентов с ВГИИ пришлось 19% (n=25193) от общего числа пациентов с ишемическим инсультом, которым была выполнена сТЛТ (всего 134977 пациентов) [11]. По результатам канадского исследования пациенты с ВГИИ получали сТЛТ реже (12%), чем пациенты с внегоспитальным ишемическим инсультом (19%) [13].

Цель исследования. Определить основные факторы риска, затрудняющие своевременную диагностику и применение методик экстренной реперфузии при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу у пациентов с внутригоспитальным инсультом.

Материалы и методы. Проанализировано 174 случая развития ВГИИ среди пациентов, проходивших в 2015–2017 гг. лечение в 8 лечебных учреждениях Санкт-Петербурга – шести многопрофильных городских стационарах (в том числе одном стационаре, имеющем в своем составе региональный сосудистый центр (РСЦ), одном специализированном стационаре терапевтического профиля, одном специализированном хирургическом стационаре, также имеющем в составе РСЦ). Учитывали основные клинико-неврологические параметры, которые, по нашему мнению, вызывают наибольшие затруднения при диагностике ВГИИ в повседневной клинической практике (количественный уровень сознания, уровень сопутствующей патологии, тяжесть неврологического дефицита по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [9] до и на момент развития ВГИИ), а также ряд временных показателей, демонстрирующих эффективность диагностического поиска (известность времени развития ВГИИ, своевременность его клинической и инструментальной диагностики).

Уровень сопутствующей патологии определяли, используя балльный индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) [10], оценивающий 5-летний риск развития летального исхода в зависимости от имеющихся заболеваний и возраста. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т. е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т. д.).

В ходе проведенного статистического анализа своевременной диагностикой ВГИИ считали комплекс клинических (первичный осмотр невролога, установка предварительного диагноза острого нарушения мозгового кровообращения, повторный осмотр невролога после выполнения нейровизуализации с установлением окончательного диагноза и оценкой невроло-

Рис. 1. Динамика общего коэффициента смертности в России, «новых-8»* и «старых» странах Евросоюза (по Г.Э. Улумбековой, 2017 г.). * – «Новые-8» страны Евросоюза: Чехия, Эстония, Венгрия, Латвия, Польша, Литва, Словакия, Словения

гического дефицита с использованием оценочных шкал) и инструментальных (выполнение КТ и/или МРТ головного мозга) диагностических мероприятий, проведенных в течение 4 ч. с момента дебюта инсульта.

4-часовой временной интервал установлен в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» [4] от 15 ноября 2012 г. в части, касающейся оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в медицинских организациях, в которых создано специализированное неврологическое отделение. Он складывался из требований пункта 24 (время с момента поступления больного в медицинскую организацию до перевода в профильное отделение должно составлять не более 60 минут; при этом в течение 40 минут с момента поступления в приемное отделение медицинской организации у пациента должны быть определены содержание тромбоцитов, глюкозы в периферической крови, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, а также

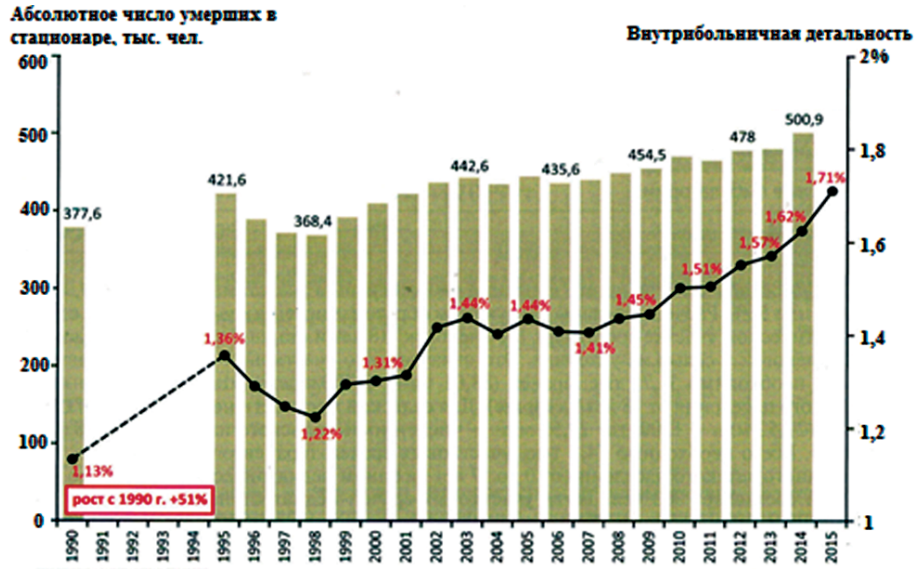


Рис. 2. Динамика внутрибольничной летальности в РФ (по Г.Э.Улумбековой, 2017 г.)

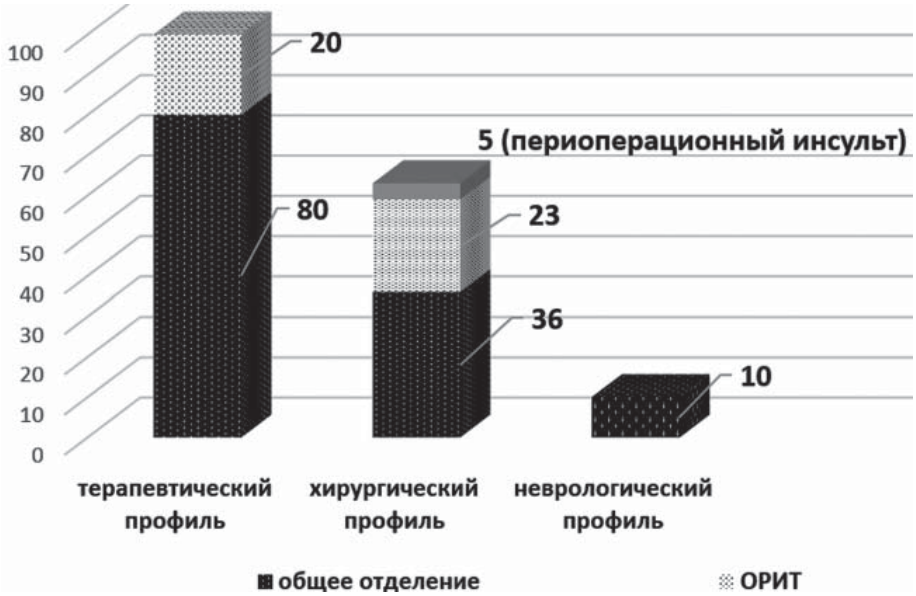


Рис. 3. Распределение ВГИИ по профилю отделений

выполнена КТ (МРТ) головного мозга с заключением врачей-рентгенологов) и пункта 28 (в палате (блоке) реанимации и интенсивной терапии в течение 3 ч. с момента поступления каждому больному с острым нарушением мозгового кровообращения проводятся: оценка неврологического статуса, в том числе с использованием оценочных шкал; оценка соматического статуса; оценка функции глотания; оценка нутритивного статуса; лабораторные исследования крови (развернутый общий анализ, биохимический анализ, коагулограмма) и общий анализ мочи; дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов; дуплексное сканирование транскраниальное). Данные требования сформулированы с учетом 30-минутного «технического» запаса времени до истечения периода 4,5-часового «терапевтического окна», в течение которого невролог в реальной клинической ситуации при наличии показаний может начать процедуру сТЛТ или совместно с интервенционными хирургами принять решение о необходимости эндоваскулярного вмешательства. Полноценность лабораторной диагностики (выполнение развернутого общего и биохимического анализов крови, коагулограммы; общего анализа мочи), а также проведения экстра-, интракраниального дуплексного сканирования не оценивались.

Полученные результаты исследования накапливались в электронной базе данных с помощью табличного редактора Excel, статистическая обработка результатов клинических исследований выполнена с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Office Excel 2007» и «STATISTICA 10.0 for Windows».

Результаты и их обсуждение. В исследованной выборке в соответствии с профилем лечебного отделения ВГИИ был диагностирован у 100 (57,5%) пациентов терапевтического, 64 (36,8%) – хирургического и 10 (5,7%) – неврологического профиля. Случаи развития ВГИИ в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) регистрировались достоверно чаще среди пациентов хирургического профиля (n=23; 33,9%), чем терапевтического (n=20; 19,0%) ($p<0,05$); случаи развития ВГИИ в условиях неврологической реанимации отсутствовали. У 5 (7,8%) пациентов хирургического профиля ВГИИ был диагностирован периоперационный ишемический инсульт [8] с известным временем дебюта симптомов (рис. 3).

Представленные данные не отражают популяционную частоту развития ВГИИ среди пациентов различного профиля, так как в исследовании приведены данные, включавшие в том числе выборку пациентов из 2 специализированных стационаров.

Пациенты с ВГИИ по половому принципу были распределены примерно поровну: 89 (51,1%) женщин и 85 (48,9%) мужчин. Средний возраст женщин составил 76,1±11,3 лет, средний возраст мужчин – 68,9±12,7 лет ($p<0,001$), при этом 56 (32,2%) пациентов с ВГИИ были старше 80 лет и по возрастному критерию имели противопоказание к сТЛТ.

У пациентов старше 80 лет сТЛТ может быть применена с осторожностью, вопрос о проведении сТЛТ необходимо решать индивидуально, с учетом предполагаемого риска. Исходы сТЛТ у пациентов старше 80 лет в целом менее благоприятны, чем в других возрастных группах, однако исходы инсульта при использовании сТЛТ лучше, чем при отсутствии лечения [1].

Основные клинико-неврологические характеристики пациентов с ВГИИ представлены в таблице 1.

Установлено, что в исследуемой выборке точное время развития ВГИИ было известно у 62 (35,6%)

Таблица 1

Основные клинико-неврологические характеристики пациентов с ВГИИ, абс. (%)

Профиль отделения, на котором развился ВГИИ		Индекс коморбидности Чарлсона	Тяжесть ВГИИ по шкале NIHSS	Нарушение сознания на момент ВГИИ	Когнитивные нарушения на момент ВГИИ
Терапевтический, n=100	ОРИТ, n=20	9,4±3,2	12,7±7,0	9 (45)	10 (50)
	Общее отделение, n=80	8,5±3,5	9,6±6,5	0	38 (47,5)
Хирургический, n=64	ОРИТ, n=23	8,5±4,4	13,0±6,6	10 (43,5)	10 (43,5)
	Общее отделение, n=36	8,4±3,6	9,7±6,4	0	13 (36,1)
	Операционная, n=5	6,2±1,9	15,6±8,0	2 (40)	2 (40)
Неврологический, n=10		7,7±3,3	12,2±6,9	0	7 (70)

пациентов, еще у 12 (6,7%) время развития было известно ориентировочно, но не превышало 3,5 часов от дебюта инсульта.

У 49 (28%) пациентов время развития ВГИИ определить (даже приблизительно) было невозможно. В эту группу входили все (n=14) пациенты с нарушением уровня сознания (вследствие тяжелой сопутствующей патологии или медикаментозной седации); часть пациентов с инсультом, развившимся во время ночного сна, так называемым «wake-up» инсультом (n=16); пациенты, у которых диагноз ВГИИ был установлен в результате случайной находки участка свежих ишемических изменений вещества головного мозга при выполнении плановой нейровизуализации при отсутствии клинической симптоматики инсульта (n=4); случаи, когда время развития ВГИИ было невозможно определить по другим причинам (n=15).

Уровень сопутствующей патологии (ИКЧ=9,6±4,1) у 112 (64,4%) пациентов с неизвестным временем развития ВГИИ был достоверно выше ($p<0,02$), чем у пациентов с точно известным временем развития ВГИИ (n=62, ИКЧ=7,9±3,3). Также установлено, что уровень сопутствующей патологии, превышавший 8 баллов по ИКЧ, достоверно повышал риск развития ВГИИ с неизвестным началом в 2,1 раза (отношение шансов (ОШ) 2,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,1; $p<0,05$). Напротив, 65 (37,4%) пациентов, в отношении которых комплекс диагностических мероприятий был осуществлен своевременно (в течение 4 ч. с момента развития ВГИИ), имели достоверно более низкий уровень сопутствующей патологии (ИКЧ 7,2±3,2), чем 109 (62,6%) пациентов с поздним временем диагностики ВГИИ (ИКЧ 9,0±3,8; $p<0,002$).

У 84 (48,3%) пациентов к моменту развития ВГИИ были диагностированы когнитивные нарушения различной степени выраженности, в том числе деменция на фоне нейродегенеративных заболеваний. Среди пациентов с когнитивными нарушениями доля ВГИИ с неизвестным временем развития симптомов была выше (n=29; 34,5%), чем у пациентов без когнитивных нарушений (n=18; 20%), однако разница была недостоверной. Схожая ситуация касалась и своевременности диагностических мероприятий ВГИИ.

К моменту развития ВГИИ 114 (65,5%) пациентов имели неврологический дефицит: 87 (50%) пациентов имели легкий неврологический дефицит (соответствующий классификационным критериям легкого инсульта в 1–4 балла по шкале NIHSS); 20 (11,5%) пациентов имели дефицит в 5–14 баллов по шкале NIHSS (соответствует инсульту средней тяжести); у 7 (4%) неврологический дефицит соответствовал среднетяжелому инсульту (15–20 баллов по шкале NIHSS) [12]. Пациентов, к моменту развития ВГИИ имевших дефицит более 20 баллов по шкале NIHSS, в исследуемой выборке не было.

Установлено, что пациенты с точно известным временем развития инсульта изначально имели достоверно меньший неврологический дефицит (1,5±1,9 баллов по шкале NIHSS), чем пациенты с неизвестным временем развития ВГИИ (3,0±4,7 баллов по шкале NIHSS; $p<0,005$), таблица 2.

Установлено, что своевременная диагностика ВГИИ была выполнена у 65 (37,4%) пациентов, при этом неврологический дефицит, имевшийся к моменту развития инсульта у пациентов с точно известным временем развития ВГИИ, был достоверно меньше

Таблица 2

Временные показатели диагностики ВГИИ и уровень начального неврологического дефицита, абс. (%)

Неврологический дефицит на момент развития ВГИИ	Точное время ВГИИ известно	Точное время ВГИИ неизвестно	Своевременные диагностические мероприятия ВГИИ
0 баллов по NIHSS, n=60	28 (46,6)	13 (21,7)	29 (48,3)
1–4 балла по NIHSS, n=87	27 (31)	21 (24,1)	30 (34,5)
5–14 баллов по NIHSS, n=20	7 (35)	7 (35)	6 (30)
15–20 баллов по NIHSS, n=7	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)

(1,6±2,2 баллов по шкале NIHSS), чем у пациентов с неизвестным временем развития ВГИИ (2,9±4,6 баллов по шкале NIHSS; p<0,02).

Также наличие любого начального неврологического дефицита снижало в 2,1 раза шансы проведения своевременного комплекса диагностических мероприятий при ВГИИ по сравнению с пациентами, у которых неврологический дефицит отсутствовал при поступлении в стационар (ОШ 2; 95% ДИ 1,1–3,9; p<0,05). Более того, неврологический дефицит более 6 баллов по NIHSS, имевшийся у пациентов при поступлении, снижал шансы своевременной диагностики ВГИИ в 10,1 раза (ОШ 10,1; 95% ДИ 1,74–220,3; p<0,02).

Тяжесть ВГИИ оценивали по ΔNIHSS – разнице по шкале NIHSS между неврологическим дефицитом, сформировавшимся после развития ВГИИ, и имевшимся на момент госпитализации пациента в стационар.

В исследуемую выборку входили 8 пациентов, у которых диагноз ВГИИ был установлен на основании случайной находки очага свежих ишемических изменений (асимптомного инфаркта головного мозга) при выполнении плановой нейровизуализации (n=4) или при патологоанатомическом исследовании (n=4). Клинически у данных пациентов ВГИИ носил бессимптомный характер, поэтому в дальнейшей статистической обработке эти случаи не учитывались. Основные временные характеристики групп пациентов в зависимости от тяжести ВГИИ представлены в таблице 3.

Установлено, что в случаях тяжелого ВГИИ (ΔNIHSS более 20 баллов) был выявлен наименьший показатель лиц с неизвестным временем развития инсульта (11,8%), наибольшее число пациентов с точно известным временем начала ВГИИ (52,9%) и его своевременной диагностикой (64,7%). При этом развитие тяжелого ВГИИ в 3,5 раза повышало шансы своевременной диагностики инсульта по сравнению с пациентами, переносящими ишемический инсульт легкого, среднего и среднетяжелого течения, т.е. с развитием неврологического дефицита 20 и менее баллов по NIHSS (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,22–10,7; p<0,05).

Несмотря на внесенные изменения в клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при инсульте 2015 г. [1] (быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов (NIHSS≤4 баллов), к моменту начала сТЛТ не являются абсолютным противопоказанием к его проведению; при наличии данных за окклюзию или субокклюзию магистральных церебральных артерий целесообразно провести сТЛТ либо тромбэкстракцию при любой выраженности неврологического дефицита; при наличии симптомов, приводящих к выраженной инвалидизации (например, тяжелой афазии), сТЛТ может быть рассмотрена даже в случаях, когда общий балл по NIHSS составляет менее 4 [1]), наибольший интерес представлял пул пациентов с тяжестью ВГИИ, превышающим 4 балла по шкале NIHSS – первоочередных кандидатов на проведение сТЛТ. На фоне общей невысокой доли пациентов с известным временем развития ВГИИ (менее 40% в исследуемой выборке) неожиданным оказался факт того, что даже среди 69 стационарных пациентов с тяжестью ВГИИ, превышавшим 4 балла по шкале NIHSS и развившимся в промежутке с 7.00 до 23.00 ч. – в период активного бодрствования окружающих и медицинского персонала, точное время развития было известно только у 44 (60,7%) пациентов.

К группе потенциальных кандидатов для сТЛТ необходимо относить также лиц, точное время развития инсульта у которых достоверно неизвестно, но имеются убедительные факты подтверждающие, что данных пациентов видели здоровыми в период времени, не выходящий за рамки «терапевтического окна». В отдельных случаях для принятия решения о допустимости проведения сТЛТ в отношении пациентов, у которых точное время начала инсульта неизвестно, могут использоваться методики мультимодальной нейровизуализации [3], однако подобная тактика не рекомендуется в качестве повседневной клинической практики [1]. В когорте пациентов с «дневным инсультом» и тяжестью неврологического дефицита более 4 баллов по шкале NIHSS доля пациентов, время развития ВГИИ у которых не было известно, но достоверно находилось в рамках «терапевтического» окна, составила 10,1% (7 пациентов). Примерами подобных случаев является развитие инсульта во время дневного сна либо у пациентов, размещенных в одноместной палате. Однако следует подчеркнуть, что не все пациенты даже с точно известным временем начала ВГИИ являются кандидатами для проведения сТЛТ. В исследуемой выборке с учетом имеющихся показаний и противопоказаний число кандидатов для проведения сТЛТ не превышало 10–12%.

Клинические трудности диагностики ВГИИ, освещенные выше, являются объективными причинами, затрудняющими его своевременную диагностику. Но какой бы характер и выраженность они ни носили,

Таблица 3

Временные показатели диагностики и тяжести ВГИИ, абс. (%)

Тяжесть ВГИИ	Время развития ВГИИ известно точно, n (%)	Время развития ВГИИ неизвестно, n (%)	Своевременная диагностика ВГИИ, n (%)
ΔNIHSS 1–4 балла, n=37	15 (40,5%)	12 (32,4%)	15 (40,5%)
ΔNIHSS 5–14 балла, n=75	23 (30,7%)	22 (29,3%)	23 (30,7%)
ΔNIHSS 15–20 балла, n=37	13 (35,1%)	8 (21,6%)	16 (43,2%)
ΔNIHSS более 20 баллов, n=17	9 (52,9%)	2 (11,8%)	11 (64,7%)

доля человеческого фактора является весьма существенной и влияет на оперативность лечебно-диагностических мероприятий, проводимых при инсульте. В отличие от амбулаторного этапа оказания помощи при инсульте, медицинский персонал стационара имеет в своем распоряжении достаточные диагностические возможности и поэтому несет бóльшую ответственность за правильность и своевременность диагностики ВГИИ.

Заключение. Обобщен практический опыт, проанализированы и систематизированы объективные клинические трудности, с которыми сталкивается врач-невролог при диагностике ВГИИ в своей ежедневной практике. Установлено, что такие показатели, как нарушение уровня сознания, степень начального неврологического дефицита, тяжесть ВГИИ и выраженность сопутствующей патологии, влияли на своевременность диагностики инсульта у стационарного пациента. Среди пациентов с неизвестным временем начала ВГИИ когнитивные нарушения встречались чаще.

Выявлены многочисленные особенности диагностики ВГИИ и организации помощи пациентам, связанные со спецификой больных терапевтического и хирургического профилей, пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации, переносящих периоперационный инсульт, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Гусев, Е.И. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом / Е.И. Гусев [и др.]. – М., 2015. – 34 с.
2. Коломенцев, С.В. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы / С.В. Коломенцев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 2. – С. 206–212.
3. Одинак, М.М. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 9–15.
4. Приказ МЗ РФ № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15 ноября 2012 г. // Росс. газета. – Спецвыпуск. – 2013. – 25 апр. – № 6066 (0). – С. 15–17.
5. Савелло, А.В. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде: клинические рекомендации / А.В. Савелло, И.А. Вознюк, Д.В. Свистов. – СПб., 2015. – 36 с.
6. Савелло, А.В. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. / А.В. Савелло, Д.В. Свистов, В.А. Сорокоумов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 42–49.
7. Улумбекова, Г.Э. Здравоохранение России. Итоги 2012–2016 гг. Неотложные меры в 2017–2018 гг. Приоритеты развития до 2025 г. / Г.Э. Улумбекова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 48 с.
8. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 34–39.
9. Brott T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott [et al.] // Stroke. – 1989. – № 20 (7). – P. 864–870.
10. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – № 40. – P. 373–383.
11. Emiru, T. Thrombolytic treatment for in-hospital ischemic strokes in United States / T. Emiru [et al.] // J. Vasc. Interv. Neurol. – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 28–34.
12. Gajurel, B.P. The National Institute of Health Stroke Scale Score and Outcome in acute Ischemic Stroke / B.P. Gajurel [et al.] // J. of Institute of Med. – 2014. – № 36 (3). – P. 9–13.
13. Saltman, A.P. Care and Outcomes of Patients With In-Hospital Stroke / A.P. Saltman [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2015. – Vol. 72, № 7. – P. 749–755.

S.V. Kolomentsev, I.A. Voznyuk, M.M. Odinak, I.V. Litvinenko, A.V. Savello, S.N. Yanishevsky, N.V. Tsygan, Yu.V. Khlystov

Topical issues on in-hospital ischemic stroke clinical diagnostics

Abstract. *The use of systemic thrombolytic therapy and endovascular surgery in the treatment of acute ischemic stroke is limited by strict time limits. Patients with in-hospital stroke have none logistical problems associated with the transportation to the hospital, they are already examined, and represent a unique cohort of high-priority candidates to receive reperfusion treatment within the «therapeutic» and «surgical» frameworks, compared with the patients with the out-of-hospital stroke. Despite the current requirements to medical care protocols, literature shows the delays in in-hospital stroke diagnostics, the lower rate of systemic thrombolytic therapy, a lower quality of medical care and less favorable outcomes. The most common causes of delays in providing care to in-patients with stroke are difficulties in clinical diagnosis, which are of impersonal nature. The latter include: disturbance of consciousness level, degree of initial neurological deficit, the severity of the hospital-acquired stroke, the severity of comorbidity. The role of the human factor is very significant and affects the efficiency of diagnostic and treatment activities carried out in patients with stroke. Improving the early diagnostics of in-hospital stroke will improve the quality of medical care, reduce the mortality and disablement rates, and promote the achievement of the target values for use of emergency reperfusion treatment in acute ischemic stroke.*

Key words*: in-hospital ischemic stroke, diagnostic difficulties, systemic thrombolytic therapy, intravascular recanalization, endovascular intervention, quality medical care.*

Контактный телефон: 292-33-16; e-mail: skolomencev@yandex.ru

УДК 616.69–008.1:839.–053.9.–092.6

*В.И. Один, В.И. Диденко, Е.А. Кочанова,
Д.И. Святов, В.Н. Цыган, А.А. Самойлов*

Типы старения и вегетативный статус у больных эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются особенности вегетативного статуса при различных типах старения у больных эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе. Установлено, что больные эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе, стареющие по онтогенетической модели, по сравнению с группой пациентов, страдающих общесоматическими заболеваниями, имеют более выраженные метаболические нарушения, связанные с активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы. Больные эректильной дисфункцией и возраст-ассоциированными заболеваниями активнее предъявляют жалобы на нарушение сна, что может быть связано со старением по онтогенетическому типу. Пациенты с возраст-ассоциированными заболеваниями имеют достоверно более низкие показатели общего тестостерона крови по сравнению с группой пациентов, страдающих общесоматическими заболеваниями. У них также достоверно снижен показатель общего и высокочастотного спектров мощности сердечного ритма по сравнению с пациентами, страдающими общесоматическими заболеваниями, что свидетельствует о понижении адаптационных возможностей системы кровообращения и низкой стрессоустойчивости организма. В целом, у больных эректильной дисфункцией, стареющих по онтогенетической модели, в вегетативном статусе отмечается активация симпатических влияний и снижение парасимпатического тонуса.*

Ключевые слова: *вегетативный статус, старение, онтогенез, эректильная дисфункция, возрастной андрогенный дефицит, возрастной гипогонадизм, возраст-ассоциированные заболевания, общесоматические заболевания, тип старения, тестостерон.*

Введение. Старение населения – одна из доминирующих тенденций XXI в. Оно имеет важные и далеко идущие последствия для всех сторон жизни общества. Если сейчас каждому девятому человеку в мире 60 лет или больше, то к 2050 г., согласно прогнозам, таким будет уже каждый пятый человек [18]. Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом росте численности пожилого населения в Российской Федерации: за период с 2006 по 2015 г. общая численность жителей России увеличилась на 2%, тогда как численность пожилого населения – на 20% [8].

Неинфекционные заболевания – наиболее распространенная причина смерти в мире: в 2012 г. 38 (68%) млн из 56 млн смертей были вызваны именно ими. Более 16 (40%) млн умерли преждевременно, не дожив до 70 лет [4]. Сердечно-сосудистые заболевания приводят к большинству случаев смерти от неинфекционных заболеваний – ежегодно от них умирает 17,5 млн человек. За ними следуют онкологические заболевания (8,2 млн), респираторные болезни (4 миллиона) и сахарный диабет (1,5 млн) [13].

Тесным феноменом, связанным со старением, является феномен андропаузы, т.е. прогрессивное возрастное снижение в крови уровня тестостерона, который имеет важное клиническое значение. Более того, у мужчин старшего возраста уровень тестостерона может являться строгим предиктором повышенного риска смертности [17]. Эти данные позволяют считать тестостерон маркером старения и риска смертности. С другой стороны, андропауза тесно ассоциирована с развитием в позднем онтогенезе эректильной дисфункции (ЭД) [16].

Согласно элевационной теории старения В.М. Дильмана [6], к главным не инфекционным болезням, закономерно возникающим в ходе старения из-за возрастного повышения чувствительности гипоталамуса к сигналам обратной связи, относят атеросклероз и его последствия, ожирение, артериальную гипертензию, рак, иммунодепрессию, депрессию, сахарный диабет, аутоиммунные болезни и климакс. Заболевания, развивающиеся по онтогенетической модели старения, нами отнесены к возраст-ассоциированным (ВАЗ) в противоположность заболеваниям, развивающимся преимущественно по аккумуляционной модели старения, которые обозначены как общесоматические (ОСЗ).

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о наличии достоверной связи между состоянием вегетативной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Экспериментальное доказательство зависимости частоты возникновения опасных для жизни аритмий и повышением активности симпатического либо угнетением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы стимулировало разработку количественных маркеров диагностики состояния вегетативной регуляции, среди которых наиболее перспективным является изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) [7]. При старении рефлекторные влияния на систему кровообращения ослабляются, наблюдается дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции сердечной деятельности [3]. В то же время вегетативная нервная система (ВНС) является интегральной системой и принимает

непосредственное участие в процессах старения и формировании хронических заболеваний.

Исследование ВСР у пациентов с различными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, встречается как в отечественной, так и в зарубежной литературе [1, 2, 9]. Однако в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению взаимосвязей возраст-ассоциированных заболеваний и вегетативного дисбаланса в процессе старения у больных ЭД.

Цель работы. Изучение показателей вегетативного статуса у больных эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе в зависимости от наличия возраст-ассоциированных или общесоматических заболеваний.

Материалы и методы. Проведено поперечное (одномоментное) контролируемое исследование. Работа проводилась на кафедре факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в течение 2 лет (2015–2016 гг.). В исследовании приняли участие 26 мужчин в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст 59±2,37 лет), без тяжелой сопутствующей патологии, страдающие ЭД. Все пациенты, страдающие ЭД, участвовавшие в исследовании, предъявляли жалобы на нарушение в течение 6 месяцев способности к достижению и/или поддержанию эрекции, достаточной для осуществления полноценного полового акта, у них отсутствовали специфические признаки определенного этиопатогенетического вида ЭД [14, 19]. Сопутствующие диагнозы были установлены врачами соответствующего профиля. В первую группу с кластером ВАЗ были включены: пациенты с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 1–2 функционального класса, гипертонической болезнью I–II стадии, сахарным диабетом, онкопатологией (n=15). Во вторую группу с кластером ОСЗ были включены: пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка, хронической обструктивной болезнью легких, хроническим гастритом, варикозным расширением вен нижних конечностей (n=11). Все выше перечисленные заболевания были у пациентов в стадии ремиссии.

Критериями исключения из исследования служило наличие выраженных нарушений ритма или проводимости, прием препаратов, оказывающих влияние на вегетативный тонус, а также наличие более 10% артефактов в записях кардиоритмограммы.

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) оценивали по шкале Aging Males Symptoms (AMC) [11]. Анализ опросника проводили по суммарной оценке баллов, определяющей клинику: 17–26 баллов: – ВАД не выражен, 27–36 баллов: выражен слабо, 37–49 балов: средне выражен и более 50 баллов – резко выражен. Отдельно оценивались подшкалы, в том числе психологическая, соматическая и сексологическая [5].

Оценка эректильной функции проводилась с помощью опросника «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ-5) [5, 15]. Данный опросник представляет собой анкету, которую пациент заполняет самостоятельно с помощью врача. Анкета МИЭФ-5 содержит 5 вопросов, каждый вопрос имеет 5 ответов, оцениваемых по 5-балльной шкале. Оценка степени ЭД проводилась с учетом следующих градаций: 20 и более баллов – ЭД отсутствует, 16–20 баллов – легкая степень ЭД, 11–15 баллов – умеренная степень ЭД, 5–10 баллов – тяжелая степень ЭД, 5 и менее баллов крайне тяжелая степень ЭД.

У всех обследуемых забор крови проводился из кубитальной вены с 9 до 10 ч утра после ночного голодания (не менее 12 ч). Для оценки жиро-углеводного обмена определяли содержание холестерина и глюкозы в крови на анализаторе «BioSystems» фирмы «Costa Brava» (Испания). Референтные значения для холестерина составили 5,2–6,21 ммоль/л; для глюкозы крови 3,89–5,83 ммоль/л. Общий тестостерон определялся с помощью автоматического хемилюминесцентного анализатора «Elecsys 2010» с использованием соответствующих наборов фирмы «Roche». Для тестостерона референтные значения составили 9,9–27,8 нмоль/л. Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводилась с помощью системы холтеровского мониторирования электрокардиограммы «ХОЛТЕР-ДМС».

Статистическая обработка данных производилась с использованием компьютерного пакета прикладных программ Statistica 10.0. В работе использовались методы описательной статистики, оценка корреляционных взаимосвязей с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде M±m. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первой группе отмечались более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) и величины окружности талии в сравнении со 2-й группой (табл. 1), что свидетельствовало о наличии метаболических нарушений у данных пациентов.

Выявлена прямая положительная корреляционная связь между амплитудой моды (Amo), характеризующей симпатическую активность, и величиной ИМТ (r_s=+0,682; $p<0,05$), а также значением окружности талии (r_s=+0,744; $p<0,05$) в группе больных ВАЗ. Во второй группе эти связи были также положительными, но не достигали уровня статистической значимости). В группе больных ВАЗ также имелась сильная прямая корреляционная связь между возрастом и индексом вегетативного равновесия (ИВР) (r_S=0,652; $p<0,05$), что свидетельствовало об увеличении с возрастом тонуса симпатического отдела ВНС.

Достоверные различия показателей жиро-углеводного обмена между группами отсутствовали, тем не менее имелась тенденция к более высокому уровню гликемии и холестеринемии в 1-й группе (табл. 2).

Таблица 1

Антропометрические показатели обследованных лиц

Группа	ИМТ, кг/м^2	Окружность талии, см
1-я	28,94±1,27*	102,27±2,91*
2-я	25,84±1,83	89,83±4,37

Примечание: * – различия между группами, $p< 0,05$.

Таблица 2

Биохимические показатели обследованных лиц

Показатель	Группа 1-я	Группа 2-я
Холестерин, ммоль/л	5,3±0,34	5,2±0,06
Глюкоза, моль/л	5,4±0,18	4,9±0,38

Между показателями жиро-углеводного обмена и параметрами вегетативного статуса в 1-й группе определялась прямая корреляционная связь Amo с уровнем гликемии (r_S=+0,620; p<0,05). Во 2-й группе эта связь также имела положительную направленность, но не достигала статистической значимости (r_S=+0,486; p>0,05).

У пациентов 2-й группы уровень тестостерона в крови находился в пределах значений, характерных для взрослых мужчин, в то время как у лиц 1-й группы он был достоверно (p<0,05) снижен и приближен по уровню значений, характерному для возрастного гипогонадизма (табл. 3).

Таблица 3

Уровень общего тестостерона обследованных пациентов

Группа	Общий тестостерон, нмоль/мл
1-я	12,2±0,69*
2-я	16,35±2,0

Примечание: * – различия между группами, p<0,05.

Степень ЭД в группах не различалась и характеризовалась как умеренная ЭД (табл. 4)

Таблица 4

Выраженность ЭД у обследуемых пациентов по опроснику МИЭФ-5, балл

Группа	МИЭФ-5
1-я	12,82±1,92
2-я	12,83±2,19

Данные спектрального анализа (табл. 5) свидетельствуют о достоверном снижении общей мощности колебаний сердечного ритма всех волн в диапазоне от 0,4 до 0,015 гц (2,5–7 с). Так, у пациентов 1-й группы TP=3561,4±496,02 мс^2, у пациентов 2-й группы – 5183,7±602,41 мс^2 (p<0,05), что отражает понижение адаптационных возможностей системы кровообращения и повышение тонуса симпатического отдела ВНС у больных 1-й группы [3].

Наиболее выраженные отличия наблюдались в области спектра высокочастотных колебаний (HF). У пациентов 2-й группы мощность HF превышала нормальные значения, стандартизированные рабочей группой Европейского кардиологического общества [10]. Среднее абсолютное значение в покое у здоровых лиц составляет 975±203 мс^2. У пациентов 2-й группы оно составило 1581,3±315,31 мс^2, тогда как у пациентов 1-й группы находилось в пределах нормы (823,9±157,55 мс^2). Повышение данного показателя отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.

Таблица 5

Показатели вариационной пульсометрии

Группа	Мо, с	АМо, %	ВР, с	ИВР, у. е.	ВПР, у. е.	ИН, у. е.
1-я	0,84± 0,03	29± 2,1	0,17± 0,01	202,8± 36,69	8,9± 1,74	128,7± 28,70
2-я	0,85± 0,07	32± 2,5	0,23± 0,04	176,7± 55,28	7,1± 2,28	112,3± 39,99

Мощность LF спектра, отражающая активность симпатических центров продолговатого мозга – кардиостимулирующего и вазоконстриктивного, у пациентов 1-й группы составила 1070±233,09 мс^2, что соответствует показателю нормы, достоверных различий с пациентами 2-й группы (1491,3±592,7 мс^2) не выявлено.

У пациентов 1-й группы индекс вагосимпатического баланса составил 1,8±0,51 у. е., у пациентов 2-й группы – 2,3±0,93 у. е. (p>0,05). В норме средние значения индекса составляют 1,5–2 у. е.

Показатели вариационной пульсометрии (табл. 5) достоверных различий между исследуемыми группами не имели.

Суммарный балл опросника AMS у пациентов 1-й группы был равен 35,2±3,52, что соответствует слабовыраженному ВАД. У пациентов 2-й группы отмечалась средняя выраженность ВАД, суммарный балл равен 37,8±4,65. При этом у пациентов 2-й группы показатель «ухудшение самочувствия и общего состояния» (2,7±0,33 балла) был достоверно выше в сравнении с пациентами 1-й группы (1,8±0,23 балла; p<0,05). Вместе с тем пациенты 1-й группы активнее предъявляли жалобы на «проблемы со сном» (2,3±0,43 балла) по сравнению с пациентами 2-й группы (1,5±0,22 балла; p<0,05).

Достоверные корреляционные связи между показателями спектрального анализа КРГ и показателями вариационной пульсометрии с возрастом у пациентов обеих групп отсутствовали (p>0,05). Также отсутствовали достоверные корреляционные связи между возрастом и показателями AMS пациентов обеих групп, в том числе величиной соматического, психологического и сексуального самочувствия (p>0,05).

Достоверные отрицательные корреляционные связи между возрастом и уровнем общего тестостерона в крови обнаружены только у 2-й группы (r_S= 0,83; p<0,05)

В целом, у больных 1-й группы (стареющих по онтогенетической модели) по сравнению с больными 2-й группы были выявлены более низкие значения уровня тестостерона в крови, при этом они были близки к критериальным значениям возрастного гипогонадизма [12].

Таким образом, у больных 1-й группы определяется вегетативный дисбаланс, выражающийся в активации тонуса симпатического отдела и снижении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, сопровождающийся метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями, что позволяет характеризовать данный тип старения, ассоциированный с онтогенетическими изменениями, как патологический.

Заключение. Установлено, что пациенты, страдающие ЭД в позднем онтогенезе, стареющие по онтогенетической модели, по сравнению с пациентами с общесоматическими заболеваниями имеют более выраженные метаболические нарушения, связанные с активностью симпатического отдела ВНС. Больные ЭД и возраст-ассоциированными заболеваниями активнее предъявляют жалобы на нарушение сна ($p<0,05$), что может быть связано со старением по онтогенетическому типу. У пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями отмечаются достоверно сниженные показатели общего тестостерона ($p<0,05$) по сравнению с пациентами с общесоматическими заболеваниями. Также у пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями достоверно ($p<0,05$) снижен показатель общего и высокочастотного спектров мощности сердечного ритма по сравнению с пациентами с общесоматическими заболеваниями, что отражает понижение у них адаптационных возможностей системы кровообращения и повышения тонуса симпатического отдела ВНС. В целом у больных эректильной дисфункцией, стареющих по онтогенетической модели старения, в отличие от стареющих по аккумуляционной модели старения пациентов в вегетативном статусе отмечается активация симпатических влияний и снижение парасимпатического тонуса.

Литература

1. Антонян, В.В. Состояние вегетативного статуса и его корреляция в комплексном лечении больных эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Антонян. – Астрахань, 2011. – 50 с.
2. Бабунц, И. В. Азбука вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Э.А. Машаех. – Ставрополь, 2002. – 112 с.
3. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: МИА, 2000. – 752 с.
4. Всемирная Организация Здравоохранения. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. – Geneva, WHO. – 2014. – 16 с.
5. Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинченко. – М.: Практ. медицина, 2006. – 240 с.
6. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. – Л.: Медицина, 1987. – 287 с.
7. Коркушко, О.В. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма/ О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневская // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 30–33.
8. Трубин, В.Н. Пожилое население России: проблемы и перспективы / В.Н. Трубин, Н.Н. Николаева, М.Е. Палеева. – М.: Аналит. центр при поддержке Правительства РФ, 2016. – 45 с.
9. Buccelletti, E. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis / E. Gilardi [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 299–307.
10. Camm, A.J. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinicaluse / A.J. Camm [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
11. Heinemann, L.A.J. A new aging males symptoms (AMS) rating scale / L.A.J. Heinemann, T. Zimmermann, A. Vermeulen // Aging Male. – 1999. – Vol. 2, № 2. – P. 105–114.
12. Lunenfeld, B. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld [et al.] // Aging Male. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 5–15.
13 Lim, S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2224–2260.
14. NIH Consensus conference. Impotence. NIH Consensus development panel on impotence. – J.A.M.A. – 1993. – Vol. 270, № 1. – P. 83–90.
15. Rosen, R.C. The international index of erectile function (IIEF): a state-of- the-science review / R.C. Rosen, J.C. Cappelleri, N. Gendrano // Intern. J. Impot. Res. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 226–244.
16. Saigal, C.S. Predictors and prevalence of erectile dysfunctiob in a racially diverse population / C.S. Saigal, H. Wessells, J. Pace // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – № 2. – P. 207–212.
17. Shores, M.N. Low serum testosterone and mortality in male veterans / M.N. Shores // Arch. Internal Med. – 2006. – Vol. 166, № 15. – P. 1660–1665.
18. United Nations Population Fund & Help Age International. Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge. – London: Pureprint Group, 2012. – P. 8.
19. Yang, H. The effects of aging on testicular volume and glucose metabolism: an investigation with ultrasonography and FDG-PET / H. Yang [et al.] // Molec. Imaging Biol. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 391–398.

V.I. Odin, V.I. Didenko, E.A. Kochanova, D.I. Svyatov, V.N. Tzygan, A.A. Samoylov

Types of aging and vegetative status in patients with erectile dysfunction in late ontogenesis

Abstract. *The features of the vegetative status with different types of aging in patients with erectile dysfunction in late ontogenesis are considered. It is established that patients with erectile dysfunction in late ontogenesis, enduring their aging process according to the ontogenetic model, in contrast to patients with somatic diseases have more pronounced metabolic disturbances associated with the activity of the sympathetic nervous system. Also, patients with erectile dysfunction and age-associated diseases are more likely to complain about sleep disorders, which may be related to aging on the developmental type. Patients with age-associated diseases have significantly lower overall testosterone levels, compared with the group of patients with somatic diseases. In patients with age-associated diseases, the overall hearth rhythm energy was significantly lower compared to patients with general-somatic diseases, which indicates a decrease in the adaptive capacity of the cardiovascular system and low stress-resistance in this group of patients. In general, in patients with erectile dysfunction aging according to the ontogenetic model of aging, activation of sympathetic influences and a decrease in parasympathetic tone are noted in the vegetative status.*

Key words: *vegetative status, aging, ontogenesis, erectile dysfunction, age-related hypogonadism, age-related hypogonadism, age-associated diseases, general diseases, type of aging, testosterone.*

Контактный телефон: +7-911-295 3565; e-mail: OdinVitali@mail.ru

УДК 614.8.086.52

В.В. Зацепин, Ю.В. Шилов

Интерлейкин-1β в системе медицинской противорадиационной и противохимической защиты

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Поиск эффективных медицинских средств противорадиационной и противохимической защиты является одной из важных задач современной медицинской радиобиологии и токсикологии. Актуальным направлением в данной области представляется изыскание препаратов, обладающих одновременно как профилактическим, так и лечебным действием. Важным является разработка средств, которые проявляли бы свою эффективность не только при остром радиационном воздействии, но и при поражениях отравляющими и высокотоксичными веществами. К таким веществам относится большая группа соединений, представленная гормонами, факторами роста и цитокинами. Экспериментальная оценка препаратов из групп антиоксидантов, стероидов и цитокинов в отношении показателей выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при рентгеновском облучении выявила их сопоставимую радиозащитную эффективность. Применение интерлейкина-1β как с профилактической, так и с ранней лечебной целью при различных вариантах радиационных воздействий увеличивает выживаемость облученных животных, снижает выраженность постлучевой депрессии кроветворения; оказывает позитивное влияние на динамику количества и функционально-метаболический статус лейкоцитов периферической крови облученных животных. Показана терапевтическая эффективность применения интерлейкина-1β при интоксикациях цитотоксикантами с различными механизмами цитотоксического действия по критериям выживаемости, выраженности депрессии кроветворения, динамики количества и функционально-метаболического статуса лейкоцитов периферической крови животных. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований по изучению эффективности комплексного применения гемостимулирующих препаратов с разными механизмами действия при различных вариантах радиационных и химических поражений, вызывающих угнетение кроветворения. В частности, перспективным видится оценка эффективности комплексного применения интерлейкина-1β и колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ и др.) в экспериментах на крупных лабораторных животных.*

Ключевые слова: *радиационные поражения, профилактика радиационных поражений, ранняя терапия радиационных поражений, поражения цитотоксикантами, лечение поражений цитотоксикантами, антиоксиданты, стероиды, цитокины, медицинская противорадиационная защита, медицинская противохимическая защита, интерлейкин-1β.*

Введение. Одной из актуальных проблем обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях природного, техногенного, социально-политического характера является разработка и внедрение в практическую деятельность принципиально новых средств, в том числе медицинских, позволяющих сохранить жизнь и здоровье людей в экстремальных условиях, в частности при химических и радиационных авариях и катастрофах.

Различные химические вещества и источники ионизирующих излучений всё шире используются во всех сферах деятельности человека, что резко повышает вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций химического и радиационного характера и возможность поражения людей факторами химической и радиационной природы. По сравнению с прошлым значительно расширился перечень источников химической и радиационной опасности: потенциальную угрозу жизни и здоровью людей в настоящее время создает не только химическое и ядерное оружие, но и объекты химической промышленности, атомной энергетики, а также химические вещества и источники ионизирующих излучений, используемые в медицинских, научных и других областях деятельности человека [1, 7, 11].

Все это позволяет утверждать, что в современных условиях имеется настоятельная потребность в эффективных медицинских средствах противохимической и противорадиационной защиты, а их дальнейшее совершенствование с целью обеспечения безопасности в чрезвычайных ситуациях химического и радиационного характера является одной из актуальных проблем современной медицинской токсикологии и радиобиологии.

В решении этой важной проблемы существуют определенные трудности. Традиционные радиопротекторы обладают высокой эффективностью для защиты организма при радиационных воздействиях, но действуют они лишь в условиях острого облучения в смертельных дозах, проявляют свой радиозащитный эффект в течение короткого промежутка времени, могут применяться только профилактически с целью сохранения жизни облученного организма или уменьшения тяжести лучевого поражения [3, 15, 18]. Средства комплексной терапии острой лучевой болезни в полном объеме могут быть использованы только в

условиях специализированного стационара, лечение требует продолжительного времени, наличия высококвалифицированного персонала и дорогостоящего оборудования [15].

В связи с этим в течение последних десятилетий усилия исследователей, работающих над проблемами медицинского обеспечения безопасности людей при радиационных авариях и катастрофах, направлены на изыскание препаратов, одновременно обладающих как профилактическим, так и лечебным действием [4–6]. Эти средства должны быть эффективны не только при остром радиационном воздействии, но и при пролонгированном облучении, при местных, сочетанных и комбинированных радиационных поражениях. Их радиозащитное действие должно проявляться в условиях однократного применения и сохраняться в течение достаточно длительного времени.

Рядом авторов [15, 17] описаны фармакологические препараты, которые могут быть использованы не только для лечения и профилактики лучевой патологии, возникающей при радиационных авариях и инцидентах, но и для защиты или лечения пациентов, перенесших лучевую терапию. К таким веществам относится большая группа препаратов с гормональной активностью и ростовые факторы. В частности, в качестве перспективных противолучевых средств рассматриваются беталейкин (интерлейкин-1β; ИЛ-1β), амифостин, 5-андростендиол, генистеин, индометафен, β-эстрадиол и др. [14, 17–19].

Цель исследования. Провести сравнительную оценку радиозащитной эффективности антиоксидантов, стероидов и цитокинов при различных вариантах радиационных воздействий. Дать оценку эффективности ИЛ-1β на моделях острого тяжелого отравления цитотоксикантами.

Материалы и методы. В качестве материала исследования использовались мыши-самцы (белые беспородные, гибриды CBA C57B1 первого поколения и линейные BALB/c), а также белые беспородные крысы.

Применялись радиобиологические (оценка выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных, изучение эффективности костномозгового кроветворения), гематологические (оценка клеточного состава периферической крови у облученных животных), цитохимические (определение функционально-метаболического статуса нейтрофилов периферической крови после облучения), статистические (метод Фишера, t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни) методы исследования. Сроки введения изучаемых препаратов и их оптимальные радиозащитные дозы соответствовали данным литературы [5, 13].

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что радиозащитная эффективность антиоксидантов, стероидов и цитокинов в отношении выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при рентгеновском облучении с высокой мощностью дозы практически одинакова. Фактор изменения дозы (ФИД) для ИЛ-1β при его профилактическом введении составил 1,2; для β-эстрадиола, введенного в дозе 20 мг/кг, – 1,19 (в дозе 40 мг/кг – 1,26); для индометофена – 1,15; для генистеина – 1,23.

Установлено, что введение рекомбинантного ИЛ-1β за 24 ч до радиационного воздействия увеличивает выживаемость лабораторных животных (мышей и крыс), подвергнутых острому облучению – на 50%, пролонгированному облучению – на 60%, сочетанному внутреннему (при инкорпорации радионуклидов) и внешнему облучению – на 40%.

Наибольшую радиопротекторную эффективность ИЛ-1β проявляет при его введении за 24 ч до острого внешнего облучения с высокой мощностью дозы: ФИД препарата составляет 1,18–1,19. Однако, радиозащитный эффект ИЛ-1β проявляется и при пролонгированном внешнем облучении с низкой мощностью дозы: выживаемость облученных животных увеличивается на 60% по сравнению с контролем. Кроме того, радиопротекторная активность у ИЛ-1β проявляется и в том случае, когда, наряду с внешним пролонгированным облучением в поражающих дозах, имеет место поступление внутрь организма радионуклидов ^{239}Pu, ^{137}Cs и ^{90}Sr в количествах, не вызывающих острых проявлений по критериям выживаемости. При этом ФИД препарата при его использовании в качестве средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений составляет 1,16–1,18.

Установлено, что в условиях локального β-облучения кожи в дозе 30 Гр ИЛ-1β, введенный однократно через 2 ч после радиационного воздействия или применяемый ежедневно на протяжении всего скрытого периода, в 2 раза сокращает период выраженных проявлений местного лучевого поражения (период экссудации) и ускоряет срок формирования струпа на 2–3 суток. В репаративный период под влиянием ИЛ-I сроки отслоения струпа сокращаются на 5–6 суток.

Показано, что основой для реализации противолучевых эффектов ИЛ-1β служит гемостимулирующее действие, которое проявляется в увеличении миграционной и пролиферативной активности клеток ранних предшественников гемопоэза. В частности, применение данного препарата за 24 ч до облучения или через 1 ч после радиационного воздействия способствует сохранению жизнеспособности значительного числа кроветворных клеток-предшественников гемопоэза, о чем свидетельствуют данные, полученные при исследовании противолучевой эффективности ИЛ-1β в методиках эндогенного и экзогенного колониеобразования.

Так, в условиях профилактического и раннего терапевтического применения при всех исследуемых дозах облучения рекомбинантный ИЛ-1β предотвращал снижение числа эндогенных КОЕ-C_9 у облученных мышей. Достоверные различия этого показателя по сравнению с контролем регистрировались после радиационного воздействия в дозах от 7 до 8 Гр.

Показано, что введение ИЛ-1β способствует снижению выраженности нарушений костномозгового кроветворения в методике экзогенного колониеобразования, что проявляется в уменьшении постлучевого снижения количества КОЕ-$С_9$ у мышей различных линий. При этом радиозащитный эффект препарата в отношении клеток-предшественников проявлялся вне зависимости от радиочувствительности различных линий мышей: число колоний на селезенках облученных животных под влиянием препарата в среднем увеличивалось в 2–3 раза.

Выявлено, что у животных в условиях внешнего острого, пролонгированного и сочетанного (внешнего и внутреннего) облучения в дозах $СД_{70/30}$ рекомбинантный ИЛ-1β, введенный за 24 ч до или через 1 ч после радиационного воздействия, способствует не только предотвращению ранней постлучевой лейко-, лимфо- и нейтрофилопении, но и ускоряет восстановление количества клеток белой крови в поздние сроки после облучения. В частности, профилактическое применение рекомбинантного ИЛ-1β уже через 1 сут после острого внешнего облучения приводит к повышению количества лейкоцитов в периферической крови на 25% относительно животных, получавших вместо препарата физиологический раствор. Кроме того, у животных, получавших ИЛ-1β, начало восстановления числа лейкоцитов отмечалось через 8 сут после облучения, тогда как в контроле этот процесс начинался лишь к 12 сут. Установленные эффекты ИЛ-1β обусловлены главным образом его способностью оказывать стимулирующее влияние на гранулоцитарный росток гемопоэза. Подтверждением этого является тот факт, что число нейтрофилов на протяжении всего срока исследования было выше (в среднем в 4–5 раз), чем в контроле.

Применение рекомбинантного ИЛ-1β в условиях внешнего пролонгированного и сочетанного облучения в дозе 10 Гр как с профилактической, так и лечебной целью также способствует снижению выраженности пострадиационной лейко-, нейтрофило- и лимфоцитопении в ранние сроки после облучения и предотвращает развитие гиперлейкоцитоза в поздние сроки. Кроме того, установлено, что ИЛ-1β оказывает стимулирующее влияние на нейтрофилы периферической крови облученных животных. Это проявляется в увеличении содержания катионных белков и гликогена, повышении активности миелопероксидазы и щелочной фосфатазы в клетках по сравнению с аналогичными показателями контрольных групп после острого, пролонгированного или сочетанного лучевого воздействия.

Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности препаратов из групп антиоксидантов (генистеин), стероидов (β-эстрадиол, индометофен) в отношении показателей выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при рентгеновском облучении с высокой мощностью дозы выявила их близкую радиозащитную эффективность.

Однако из изученных препаратов только ИЛ-1β обладал радиомодифицирующей эффективностью как при его профилактическом введении, так и при раннем лечебном применении после радиационного воздействия.

Учитывая, что ИЛ-1β входит в список Формуляра лекарственных средств Вооруженных сил Российской Федерации, его можно рассматривать как эффективное средство профилактики и ранней патогенетической терапии радиационных поражений, возникающих при различных лучевых воздействиях на организм.

Вместе с тем в настоящее время в клинической практике как у нас в стране, так и за рубежом в качестве стимуляторов кроветворения при панцитопенических состояниях применяют различные гемопоэтические ростовые факторы [15]. Наиболее эффективными среди них являются препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г-КСФ, ГМ-КСФ) [2, 8]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности комплексного применения гемостимулирующих препаратов с разными механизмами действия [10]. В частности, показана эффективность совместного применения Г-КСФ и агониста рецепторов тромбопоэтина и Г-КСФ и ИЛ-1β по показателям выживаемости, ускорению восстановления клеточности красного костного мозга и клеток периферической крови при остром радиационном воздействии [9].

Для военной медицины важно иметь лекарственное средство, одинаково эффективное как для профилактики, так и лечения радиационных и химических поражений. В качестве такого препарата может рассматриваться именно ИЛ-1β. Область его применения – коррекция лейкопении химического и радиационного генеза [12, 13]. Поэтому нами также была проведена комплексная оценка эффективности ИЛ-1β на моделях острого тяжелого отравления цитотоксикантами.

Большой группой высокотоксичных веществ, включающей отравляющие вещества (иприт, люизит, ипритно-люизитные смеси), некоторые промышленные агенты (бензол, этиленоксид, тринитротолуол и др.), лекарственные препараты (циклофосфамид, 5-фторурацил, триметамин, азатиоприн и др.), являются цитотоксиканты.

Известно, что цитоксиканты в первую очередь поражают активно делящиеся клетки, к которым относятся и кроветворные клетки, тем самым формируя цитопенический синдром и подавляя иммунную систему. При тяжелых отравлениях изменения в крови устойчивы и носят закономерный характер. В связи с этим большой интерес представляет применение препаратов, терапевтический эффект которых был бы обусловлен вмешательством в ключевые звенья патогенеза поражений цитотоксикантами, в частности, направлен на снижение выраженности миелодепрессии.

На разработанной нами модели острого тяжелого отравления цитотоксикантами проведено комплексное исследование эффективности ИЛ-1β как при профилактическом, так и при лечебном введении.

Установлено, что применение ИЛ-1β через 24 ч после введения 5-фторурацила, циклофосфамида обладает более выраженным терапевтическим эффектом, чем его применение через 1 ч после введения этих препаратов. В частности, применение ИЛ-1β через 1 ч после введения цитотоксикантов не влияет на показатели выживаемости, средней продолжительности жизни погибших животных, функционально-метаболического статуса нейтрофилов, а порой ухудшает их (табл.).

Таблица

Выживаемость (%) и средняя продолжительность жизни (сут) белых беспородных мышей при внутрибрюшинном введении ИЛ-1β через 1 и 24 ч после применения циклофосфамида в дозах 450, 500, 550 и 600 мг/кг

Доза, мг/кг	Группа	Количество животных в группе	Выживаемость за 30 сут, %	Средняя продолжительность жизни, сут
450 (0,8 $ЛД_{50}$)	Контроль	9	88±11	6
	ИЛ-1 через 1 ч	9	67±17	4,7±1,8
	ИЛ-1 через 24 ч	9	88±11	10,0
500 (0,9 $ЛД_{50}$)	Контроль	9	56±18	4,7±3,6
	ИЛ-1 через 1 ч	9	44±18	6±2,6
	ИЛ-1 через 24 ч	9	44±18	4,3±1,0
550 (1,0 $ЛД_{50}$)	Контроль	9	67±17	5,7±1,8
	ИЛ-1 через 1 ч	9	22±14*	2,3±0,7*
	ИЛ-1 через 24 ч	9	67±17	8±3,3#
600 (1,1 $ЛД_{50}$)	Контроль	9	11±11	6,1±1,3
	ИЛ-1 через 1 ч	9	11±11	3,3±1,1*
	ИЛ-1 через 24 ч	9	67±17*#	4±0,9

Примечание: * – различия по сравнению с 5-ФУ (контролем); # – по сравнению с группой животных, получивших ИЛ-1β через 1 ч, $p < 0,05$.

Применение ИЛ-1β через 1 ч после циклофосфамида в дозе 0,8 $ЛД_{50}$ вызывает снижение числа лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови почти в 3 раза по сравнению с аналогичными показателями контроля, но не влияет на длительность лейкопенического синдрома.

Применение ИЛ-1β через 24 ч после введения цитотоксикантов снижает летальность затравленных животных, уменьшает глубину и длительность лейкопенического синдрома, снижает выраженность нарушений функционально-метаболического статуса нейтрофилов периферической крови.

Применение у крыс ИЛ-1β в дозе 50 мкг/кг через 24 ч после введения 5-фторурацила в дозе 1,3 $ЛД_{50}$ способствует увеличению числа лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови. Введение интерлейкина-1β через 24 ч после циклофосфамида в дозе 0,8 $ЛД_{50}$ снижает глубину лейкопении, увеличивая число лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной крупы в 1,5–2 раза.

Выявлено, что при использовании ИЛ-1β для коррекции токсической лейкопении, вызванной введением 5-фторурацила, клеточность органов кроветворения, число стволовых клеток и зрелых форм гранулоцитов в костном мозге и селезенке, спонтанная и митоген-индуцированная пролиферативная активность спленоцитов у отравленных мышей на 7 сут после введения токсиканта были выше, чем аналогичные показатели у животных, контрольной группы.

Обращает внимание разнонаправленность терапевтической эффективности ИЛ-1β при его применении через 1 ч после радиационного или токсического воздействия: при введении ИЛ-1β через 1 ч после радиационного воздействия отмечается не только предотвращение ранней постлучевой лейко-, лимфо- и нейтрофилопении, но и ускорение восстановления количества клеток белой крови в поздние сроки после облучения, однако применение ИЛ-1β по такой же схеме после введения цитотоксикантов увеличивает выраженность лейкопенического синдрома.

Выводы

1. В целях повышения эффективности системы профилактики и оказания медицинской помощи при радиационных и химических поражениях требуется дальнейшее изучение и обоснование оптимальных лечебно-профилактических схем применения ИЛ-1β при комбинированных (радиационно-химических) поражениях.

2. Необходимо продолжить проведение исследований по изучению эффективности комплексного применения гемостимулирующих препаратов с разными механизмами действия при различных вариантах радиационных и химических поражений, вызывающих угнетение кроветворения.

3. Перспективным видится оценка эффективности комплексного применения ИЛ-1β и колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ и др.) в экспериментах на крупных лабораторных животных.

Литература

1. Аветисов, Г.М. Руководство по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных радиационных авариях / Г.М. Аветисов [и др.]. – М.: Защита, 2000. – 244 с.
2. Аклеев, А. В. Влияние синтетического пептида активного центра GM-CSF на восстановление гемопоэза у мышей C57Bl/6 после фракционированного облучения / А.В. Аклеев [и др.] // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2014. Т. 54, № 2. – С. 117–126.
3. Васин, М.В. Противолучевые лекарственные средства / М.В. Васин. – М.: ГИУВ МО РФ, 2010. – 180 с.
4. Гребенюк, А.Н. Радиационные аварии: опыт медицинской защиты и современная стратегия фармакологического обеспечения / А.Н. Гребенюк [и др.] // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 53–57.
5. Гребенюк, А.Н. Сравнительное изучение эффективности генистеина, мексидола, литана и цитохрома С как средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений / А.Н. Гребенюк [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2013. – № 1 (41). – С. 102–106.
6. Легеза, В.И. Медицинские средства противорадиационной защиты: пособие для врачей / В.И. Легеза [и др.]. – СПб.: Лань, 2001. – 96 с.

7. Планирование медико-санитарного обеспечения населения при радиационной аварии на атомной электростанции: методические ре-комендации. / под ред. Г.М. Аветисова. – 2-е изд., перераб. и доп.е – М.: Защита, 2006. – 77 с.
8. Рождественский, Л.М. Оценка лечебной эффективности отечественных препаратов Г-КСФ в опытах на облученных собаках / Л.М. Рождественский [и др.] // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2013. Т. 53, № 1. – С. 47–54.
9. Салухов, В.В. Экспериментальное изучение влияния агониста тромбопоэтиновых рецепторов на гемостимулирующие свойства гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при костномозговом синдроме лучевой этиологии / В.В. Салухов [и др.] // Medline.ru. – 2012. Т. 13, № 4.– С. 1011–1016.
10. Салухов, В.В. Влияние интерлейкина-1 на противолучевую активность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в эксперименте / В.В. Салухов [и др.] // Medline.ru. – 2012. Т. 13, № 4. – С. 1017–1023.
11. Самойлов, А.С. Ближайшие медицинские последствия радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (1949–1991 г.г.) и Российской Федерации (1992–2014 гг.) / А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, В.Ю. Соловьев // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: тез. докл. Росс. научн. конф. – СПб., 2015. – С. 12.
12. Симбирцев, А.С. Генно-инженерные препараты цитокинов в токсикологии и радиобиологии / А.С. Симбирцев [и др.] // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: тез. докл. Росс. научн. конф. с междунар. участием. – СПб., 2011. – С.10–11.
13. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2011. – 480 с.
14. Симбирцев, А.С. Перспективы разработки радиозащитных препаратов на основе рекомбинантного интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 3 (23). – Прилож. 1. – С. 224–225.
15. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений / под ред. проф. В.Д. Гладких. – М.: Комментарий, 2017. – 304 с.
16. Akiyama, M. Future perspective of radiobiological studies / M. Akiyama, N. Nakamura // Radiat. Res. – 1991. – Vol. 32, Suppl. – P. 394–395.
17. Hosseinimehr, S.J. Trends in the development of radioprotective agents / S.J. Hosseinimehr // Dr. Disc. Tod. – 2007. – № 12. – P. 794–805.
18. Landauer, M.R. Behavioral toxicity of selected radioprotectors / M.R. Landauer, H.D. Davis, K.S. Kumar // Adv. Space Res. – 1992. – Vol. 12, № 2–3. – P. 273–283.
19. Zhou, Y. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survivalin irradiated mice / Y. Zgou, M. Mi // Radiat. Res. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 425–433.

V.V. Zatsepin, Yu.V. Shilov

Interleukin-1β in the system of medical anti-radiation and anti-chemical protection

Abstract. *An important task of modern medical radiobiology and toxicology is the search for effective medical means of anti-radiation and anti-chemical protection. Important is the development of drugs that would be effective not only for acute radiation exposure, but the lesions of toxic and highly toxic substances. These substances include a large group of compounds represented by hormones, growth factors and cytokines. Experimental evaluation of drugs from the groups of antioxidants, steroids and cytokines in the survival rate and life expectancy of animals irradiated with x-rays irradiation revealed their comparative radioprotective efficacy. Application of interleukin-1β as a prophylactic and early therapeutic purpose with different variants of radiation exposure increases survival of irradiated animals, reduces the severity of post-irradiation hematopoietic depression; has a positive impact on the dynamics of the number and the functional-metabolic status of peripheral blood leukocytes of irradiated animals. Shown the therapeutic efficacy of interleukin-1β in cases of poisoning by cytotoxicants with different mechanisms of cytotoxic action by criteria of survival rate, the severity of depression of hematopoiesis, the dynamics and the functional-metabolic status of peripheral blood leukocytes of animals. The results of the studies allow us to recommend further studies on the effectiveness of the integrated use of gemostimulating drugs with different mechanisms of action for various variants of radiation and chemical injuries that cause hematopoietic suppression. In particular, the evaluation of the effectiveness of the complex application of interleukin-1β and colony-stimulating factors (G-CSF, GM-CSF, etc.) in experiments on large laboratory animals is promising.*

Key words: *radiation injury, prevention of radiation injuries, early therapy of radiation injuries, poisoning cytotoxic substances, antioxidants, steroids, cytokines, treatment of lesions of cytotoxicants, medical anti-radiation protection, medical anti-chemical protection, interleukin-1β.*

Контактный телефон: +7(981)783-20-44; email: zatsepin_vv@mail.ru

УДК 389.6:658.562:615.779.9

*А.П. Селезнев, Е.Ф. Сороколетова, А.И. Андриянов,
А.В. Кривцов, Н.Н. Кириченко, Ю.В. Ищук,
А.А. Корнеева, Е.С. Павлинова*

Оптимизация определения ртути в морепродуктах при проведении санитарно-гигиенических исследований в Вооруженных силах Российской Федерации

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются вопросы пробоподготовки и определения содержания ртути в рыбе и морепродуктах (пресноводные и океанические рыбы, креветки и водоросли) при атомно-абсорбционной спектроскопии методом «холодного пара». Проведено сравнение результатов, полученных на ртутном анализаторе «Юлия-5К» (Россия) и спектрометре «NOVAA-300», снабженным ртуть-гидридной приставкой «HS-55» (Германия). Выявлено незначительное превышение результатов, получаемых с использованием анализатора «Юлия-5К». С учетом того, что все проанализированные продукты содержат высокостабильные органические соединения типа арсенобетаинов, которые не удается минерализовать в микроволновой системе «МС-6», дано объяснение данному явлению. Оно заключается в том, что непроминерализованные пары органических соединений могут на этапе барботирования через смесь минерализата и дихлорида олова уноситься с парами ртути потоком газа в измерительную кювету, давая в результате несколько завышенное значение оптической плотности. В случае отсутствия у прибора функции коррекции неселективного поглощения значения содержания ртути также будут завышены. Для минимизации влияния остаточных органических веществ на результат измерения предлагается использовать вместо силикагеля сорбенты с более высокоразвитой поверхностью, например диатомитовую землю. Однако устранение искажения сигнала, вызванное присутствием органических соединений в анализируемой пробе, даже в этом случае будет неполным. С другой стороны, дейтериевый корректор неселективного поглощения спектрометра «NOVAA-300» полностью устраняет добавочный вклад органических соединений, результатом чего является меньшие и, по-видимому, более достоверные значения содержания ртути в исследуемых пробах. Использование указанных предложений для стадии пробоподготовки, в процессе измерений и при трактовке полученных результатов, позволяет улучшить контроль качества рыбы и морепродуктов.*

Ключевые слова: *питание военнослужащих, рыба, морепродукты, ртуть, токсичность, атомно-абсорбционные методы определения, метод «холодного пара», пробоподготовка.*

Введение. Питание большинства взрослого населения в России не соответствует принципам здорового питания из-за потребления пищевых продуктов, содержащих большое количество жира животного происхождения и простых углеводов, недостатка в рационе овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов, что приводит к росту избыточной массы тела и ожирению, распространенность которых за последние 8–9 лет возросла с 19 до 23%, увеличивая риск развития сахарного диабета, заболеваний системы кровообращения и др. Значительная часть работающего населения лишена возможности правильно питаться в рабочее время, в том числе это можно отнести и к питающимся организованно военнослужащим, что неблагоприятно сказывается на их здоровье. Увеличение в рационе блюд из рыбы и морепродуктов является важнейшей задачей, направленной на улучшение здоровья населения и военнослужащих.

По данным Федеральной службы государственной статистики [6], наблюдается положительная динамика в потреблении указанных продуктов питания. Так, если в 2000 г. на душу населения приходилось в год 17 кг рыбы, то в 2015 г. – 21 кг. В связи с этим контроль за безопасностью рыбной продукции и морепродуктов чрезвычайно актуален, поскольку указанные продукты могут быть загрязнены опасными экотоксикантами.

К загрязнителям биосферы, представляющим наибольшую опасность, относятся тяжелые металлы, в том числе ртуть: один из самых опасных и высокотоксичных элементов, обладающий способностью накапливаться в организме растений, животных и человека. Благодаря своим физико-химическим свойствам, таким как растворимость и летучесть, ртуть и ее соединения широко распространены в природе. В земной коре ее содержание составляет 0,5 мг/кг, в морской воде – около 0,03 мкг/дм^3 [4].

В организме взрослого человека содержится около 13 мг ртути. Безопасным уровнем ртути в крови считается 50–100 мкг/л, волосах – 30–40 мкг/г. С суточным рационом человек получает 0,045–0,060 мг ртути, что приблизительно соответствует рекомендуемому Всемирной организацией здравоохранения уровню – 0,05 мг [4].

Среди продуктов животного происхождения рыба отличается наибольшей концентрацией ртути и ее соединений, поскольку активно кумулирует их из воды и корма, в который входят гидробионты, богатые ртутью. У некоторых видов рыб в мышцах содержится белок металлотионеин, с которым ртуть и другие металлы образуют комплексные соединения и накапливаются в организме. При загрязнении рек и морей ртутью ее уровень в гидробионтах намного увеличивается и становится опасным для здоровья человека [5].

Токсичность ртути зависит от вида соединений, которые по-разному всасываются, метаболизируются и выводятся из организма. Наиболее токсичны алкилртутные соединения с короткой цепью – метилртуть и этилртуть. Резорбция неорганических соединений ртути в пищеварительном канале составляет 2–15%, органических – 50–95% [1, 9].

Механизм токсического действия ртути связывают с ее взаимодействием с SH-группами белков. Блокируя их, ртуть изменяет свойства или инактивирует ряд жизненно важных ферментов. Неорганические соединения ртути нарушают обмен витамина С, пиридоксина, кальция, меди, цинка, селена, органические – обмен белков, цистеина, аскорбиновой кислоты, токоферолов, железа, меди, марганца, селена. Клиническая картина хронического отравления организма небольшими дозами ртути получила название микромеркуриализма [1].

Защитным эффектом при воздействии ртути на организм человека обладает цинк и особенно селен. Предполагается, что защитное действие селена обусловлено образованием нетоксичного селенортутного комплекса за счет деметилирования ртути. Токсичность неорганических соединений ртути снижают аскорбиновая кислота и медь при их повышенном поступлении в организм, органических – протеины, цистин, токоферолы.

Мигрируя в биосфере в виде различных форм, в том числе метил- и диметилртути, в конечном итоге по пищевой цепи ртуть через растительное и животное сырье, через рыбу, птицу может попадать в организм человека. Наиболее интенсивно этот металл накапливается в организмах долгоживущих рыб – хищников (например, тунец, меч-рыба, палтус), таблица 1 [2, 3].

Таким образом, загрязненность водоемов ртутными соединениями в настоящее время является актуальной проблемой. Контроль за содержанием ртути в объектах окружающей среды и пищевом сырье необходим и своевремен.

Цель исследования. Поиск оптимальных условий определения содержания ртути в рыбе и морепродуктах.

Материалы и методы. Пробоподготовка и определение ртути в рыбе и морепродуктах проводились с использованием атомно-абсорбционной спектроскопии методом «холодного пара».

Важным аспектом в анализе пищевых продуктов является получение аналитической пробы (ее представительность, усредненность и размер частиц). Для этого навеску изучаемого продукта тщательно измельчали и перемешивали. Минерализацию проводили в микроволновой системе «МС-6», используя методику «Подготовка проб методом минерализации при повышенном давлении» [8]. Для минерализации проб применяли концентрированную азотную кислоту марки «осч» и 30% пероксид водорода. После завершения минерализации для регулирования кислотности раствора, а также удаления образовавшихся окислов азота и неразложившихся органических соединений все анализируемые растворы упаривали на водяной бане в фарфоровых выпарительных чашках либо в высоких кварцевых стаканах, после чего осуществляли измерение содержания ртути в пробах. Измерение сигнала осуществляли на ртутном анализаторе «Юлия-5К» (Россия) и атомно-абсорбционном спектрометре «NOVAA-300» с гидридной приставкой «HS-55» (Германия) с хлоридом олова в качестве восстановителя по методике «Определение следовых элементов. Определение ртути методом атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара с предварительной минерализацией пробы под давлением» [7].

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что выпаривание растворов необходимо проводить в высоких узких сосудах, например в кварцевых стаканах, что снижает до минимума потери ртути, которые в фарфоровых выпарительных чашках могут достигать

Таблица 1

Предельно допустимые и средние значения содержания ртути

Группа продуктов	Допустимые уровни, мг/кг не более	Среднее содержание, мг/кг	Примечание
Рыба живая, рыба свежая, охлажденная	0,3	0,050–0,110	Пресноводная нехищная
	0,6	0,080–0,150	Пресноводная хищная
	0,5	0,013–0,120	Морская
	1,0	0,144–0,650	Тунец, меч-рыба, белуга
Печень рыб и продукты из нее	0,5	0,010–0,050	–
Моллюски и ракообразные	0,2	0,005–0,100	–
Водоросли морские	0,1	0,005–0,050	–

60%. Следует учитывать, что остаточные органические вещества могут попадать из раствора в кювету вместе с парами ртути, что приводит к искажению измеряемого аналитического сигнала. Данный эффект особенно заметен при определении ртути в морепродуктах, поскольку именно там присутствуют такие высокостабильные вещества, как арсенобетаины и триметиларсиноксиды [9, 10]. Кислотная минерализация подобных веществ даже в микроволновых автоклавах начинается лишь при длительной обработке при температурах свыше 300 С.

Значения содержания ртути, определяемые как анализатором «Юлия-5К», так и на приставке к атомно-абсорбционному спектрометру «NOVAA-300», начинали заметно дрейфовать уже после второго измерения. Величины колебания достигали 100% от самих значений. Система становилась работоспособной только после разборки анализатора и промывки вводящих шлангов и кюветного отделения спиртово-эфирной смесью.

Прилагаемый к анализатору «Юлия-5К» гранулированный силикагель данную проблему не устранял – содержащие органику пары свободно проходили через микроабсорбер, заполненный этим сорбентом. Для устранения влияния остаточных органических веществ и паров воды на измеряемый сигнал были опробованы и сопоставлены по результатам различные сорбенты: фторопласт-4 («тефлон»), силикагель и диатомитовая земля. Показано, что наиболее пригодны для использования сорбенты с высокоразвитой поверхностью. Нами была выбрана диатомитовая земля, которую можно использовать до 30 циклов измерений.

Установлено, что концентрации ртути во всех проанализированных пробах как на анализаторе «Юлия-5К», так и с помощью спектрометра «NOVAA-300» не превышают значений предельно допустимых концентраций и различаются с учетом погрешностей методов весьма незначительно (табл. 2). Значения относительной погрешности, определенные заранее, для анализатора «Юлия-5К» при этом составляли 14%, а для «HS-55» в комплекте с «NOVAA-300» – 20%.

Таблица 2

Содержание ртути в образцах морепродуктов и рыбы, мкг/кг

Продукт	«Юлия–5К»	«NOVAA-300»
Креветки		
«Королевские»	0,050±0,007	0,040±0,008
«Северная радуга»	0,060±0,008	0,052±0,010
Рыба		
Тунец	0,149±0,021	0,120±0,024
Треска	0,049±0,007	0,036±0,007
Окунь речной	0,091±0,014	0,082±0,016
Карп	0,054±0,008	0,047±0,005
Печень карпа	0,023±0,003	0,019±0,004
Морские водоросли		
Ламинария	0,024±0,003	0,017±0,005

Данные различия могут быть вызваны недоокислением в минерализаторе «МС-6» некоторых особо стабильных органических соединений (например, арсенобетаинов). Впоследствии эти вещества могут выдуваться аргоном («NOVAA-300») или воздухом («Юлия-5К») при восстановлении ртути в барботере с двухлористым оловом, затем частично проходить через ловушку с диатомитовой землей и попадать в измерительную кювету анализатора «Юлия-5К» и спектрометра «NOVAA-300». Однако если в первом случае попадание такой примеси в измерительную кювету приведет к добавочному (к парам ртути) ослаблению выходного сигнала и, как следствие, некоторому завышению содержания ртути в измеряемом образце морепродукта, то в случае использования спектрометра «NOVAA-300», снабженного корректором неселективного поглощения, это добавочное поглощение измерительного светового потока будет устранено. В результате измеренное на «NOVAA-300» содержание ртути будет несколько ниже.

Заключение. Для получения корректных результатов исследования пищевых продуктов необходимо в каждом конкретном случае оптимизировать условия пробоподготовки (время обработки пробы, температуру нагревания и т. д.). Для определения содержания ртути в рыбе и морепродуктах достаточно провести предварительную обработку пробы кислотой с добавлением пероксида водорода в течение 40 мин в автоклаве с дальнейшим нагреванием в течение 3 ч при температуре 140 С. Для выпаривания растворов на водяной бане необходимо использовать высокие сосуды во избежание потерь паров ртути. Для минимизации влияния остаточных органических веществ на результат измерения предлагается использовать вместо силикагеля сорбенты с более высокоразвитой поверхностью, например диатомитовую землю. Однако устранение искажения сигнала, вызванное присутствием органических соединений в анализируемой пробе, даже в этом случае будет неполным.

При определении содержания ртути в продуктах, содержащих высокостабильные органические соединения, необходимо учитывать возможность незначительного завышения получаемых результатов при отсутствии в измерительном приборе корректора неселективного поглощения.

Использование указанных предложений для стадии пробоподготовки, в процессе измерений и при трактовке полученных результатов позволит улучшить контроль качества рыбы и морепродуктов.

Литература

1. Андреев, В.П. Опасность возникновения металлотоксикозов при использовании в пищу морских гидробионтов / В.П. Андреев, А.И. Андриянов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. (54). – С. 217–222.

2. Бремнер, Г. Алан. Безопасность и качество рыбо- и морепродуктов / Г. Алан Бремнер; пер. с англ. – СПб.: Профессия, 2009. – 512 с.
3. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические нормы и правила. СанПиН 2.3.2.1078-01. – М.: ИнтерСЭН, 2002. – 168 с.
4. Давыдова, С.Л. Тяжелые металлы как супертоксиканты XXI века / С.Л. Давыдова, В.И. Тагасов. – М.: РУДН, 2002. – 144 с.
5. Немова, Н.Н. Биохимические свойства накопления ртути у рыб / Н.Н. Немова. – М.: Наука, 2005. – 161 с.
6. Потребление продуктов питания в домашних хозяйствах в 2015 году. – Федеральная служба государственной статистики. – М., 2015. – 69 с.
7. Продукты пищевые. Определение следовых элементов. Определение ртути методом атомно-абсорбционной спектрометрии холодного пара с предварительной минерализацией пробы под давлением. ГОСТ Р 53183-2008. – М.: Стандартинформ, 2010. – 8 с.
8. Продукты пищевые. Подготовка проб методом минерализации при повышенном давлении. ГОСТ 31671-2012. – М.: Стандартинформ, 2014. – 8 с.
9. Селезнев, А.П. Комплексное определение свинца, кадмия, ртути и мышьяка в пищевых продуктах с использованием автоклавной пробоподготовки. II Мышьяк / А.П.Селезнев [и др.] // Вестн. Санкт-петерб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 2. – С. 147–148.
10. Goessler W. Accurate quantification and transformation of arsenic compounds during wet ashing with nitric acid and microwave assisted heating / W. Goessler, M. Parkov // J. The Analyst. – 2003. – Vol. 128. – P. 796–802.

A.P. Seleznev, E.F. Sorokoletova, A.I. Andriyanov, A.V. Krivtsov, N.N. Kirichenko, Yu.V. Ishchuk, A.A. Korneeva, E.S. Pavlinova

Optimization of mercury determination in seafood in the conduct of sanitary and hygienic research in the Armed Forces of the Russian Federation

Abstract. *The questions of sample preparation and determination of mercury content in fish and seafood (freshwater and ocean fish, shrimp and algae) by atomic absorption spectroscopy by the «cold steam» method are considered. Comparison of results obtained with the mercury analyzer «Yulia-5K» (Russia) and the «NOVAA-300» spectrometer equipped with the «HS-55» mercury-hydride attachment (Germany) is compared. A slight excess of the results obtained using the «Yulia-5K» analyzer was revealed. Taking into account that all analyzed products contain highly stable organic compounds, such as arsenobetaines, which cannot be mineralized in the microwave system «MC-6», an explanation of this phenomenon is given. It lies in the fact that non-minimized vapors of organic compounds can be carried away with a mercury vapor through a mixture of mineralized and tin dichloride gas stream into a measuring cuvette, resulting in a slightly overestimated value of optical density. If device does not have a non-selective absorption correction function, the mercury content values will also be too high. To minimize the effect of residual organic substances on the measurement result, it is proposed to use sorbents with a highly developed surface, for example, diatomaceous earth, instead of silica gel. However, the elimination of signal distortion caused by the presence of organic compounds in the analyzed sample, even in this case will be incomplete. On the other hand, the deuterium corrector of non-selective absorption of the «NOVAA-300» spectrometer completely eliminates the additive contribution of organic compounds, which results in a smaller and, apparently, more reliable values of the mercury content in the samples. The use of these proposals for the stage of sample preparation, during the measurements and when interpreting the results obtained, improves the quality control of fish and seafood.*

Key words*: military nutrition, army food supply servicemen's food, fish, seafood, mercury, toxicity, atomic absorption methods of determination, «cold steam» method, sample preparation.*

Контактный телефон: (812) 495-72-65; e-mail: helensoroc@yandex.ru

УДК 616.833: 618.8-008.64

Г.О. Андреева[1], А.Ю. Емельянов[1], И.Н. Барсуков[2]

Психопатологические нарушения у больных, страдающих заболеваниями периферической нервной системы, сопровождающимися хроническим болевым синдромом

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград

Резюме. *Хронический болевой синдром часто связан с различной степенью астенических и аффективных расстройств. Астенические расстройства отмечаются у 76,5% больных, страдающих хроническими болями; тревожные нарушения – у 72,9% больных; депрессивные расстройства – у 31,4% больных. Показатели боли по визуальной аналоговой шкале значимо связаны с нейропатическим компонентом боли, выраженностью тревожных нарушений и уровнем астении. Наиболее высокие показатели по визуальной аналоговой шкале отмечаются при комплексном региональном болевом синдроме, идиопатической невралгии тройничного нерва, хронической диабетической полиневропатии, хронической алкогольной полиневропатии. Показатели нейропатического компонента боли тесно связаны с показателями реактивной тревоги и личностной тревожности. С увеличением длительности заболевания средние значения показателей боли по визуальной аналоговой шкале достоверно уменьшаются; выраженность тревожных нарушений достоверно снижается, а выраженность депрессивных расстройств достоверно возрастает. Частота встречаемости астенических нарушений и расстройств аффективной сферы с течением времени увеличивается. Всем больным, страдающим заболеваниями периферической нервной системы, сопровождающимся хроническим болевым синдромом более трех месяцев, необходимо проводить психофизиологическое обследование. В комплексную терапию таких больных на самых ранних этапах необходимо включать медикаментозные и немедикаментозные средства воздействия на центральную нервную систему с целью купирования или предупреждения развития психологических расстройств и повышения эффективности лечения. Медикаментозную терапию следует подбирать индивидуально с включением антиконвульсантов, антидепрессантов, анксиолитиков, противоастенических средств. Из немедикаментозных методов целесообразно применять рефлексотерапию, психотерапию, физиотерапию, лечебную физкультуру.*

Ключевые слова: *хронический болевой синдром, связь с нарушениями аффективной сферы, астения, тревога, депрессия, алгоритм лечения.*

Введение. Хроническая боль – ведущая причина нетрудоспособности в экономически развитых странах, ею страдают от 15 до 40% людей в популяции [3, 9], причем заболеваемость хроническими болевыми синдромами продолжает неуклонно расти. Среди неврологических больных 95% болевых синдромов развиваются при заболеваниях периферической нервной системы [4]. Хронический болевой синдром зачастую сопровождается тревожными и депрессивными нарушениями [1, 2, 7], вместе с тем, эмоциональные расстройства у таких больных исследованы недостаточно, отсутствует единый подход в терапии хронических болей при заболеваниях периферической нервной системы.

Цель исследования. Изучить характер и выраженность психопатологических нарушений у больных с различной длительностью хронического болевого синдрома при заболеваниях периферической нервной системы, разработать алгоритм лечения.

Материалы и методы. Проведено комплексное углубленное обследование 446 больных в возрасте от 19 до 60 лет, страдающих заболеваниями периферической нервной системы, сопровождающихся хроническим болевым синдромом. Среди пациентов преобладали мужчины – 305 человек (68,4%) преимущественно трудоспособного возраста. Диагноз устанавливали на основании клинических, электрофизиологических, нейровизуализационных признаков поражения периферических нервов или корешков. Критериями хронической боли считали длительность болевого синдрома дольше 3 месяцев. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [10], для оценки нейропатической боли использовали опросник DN 4 [8]. Критериями исключения из исследования считали: полный анатомический перерыв нерва, наличие опухоли либо метастазов, являющихся причиной заболеваний периферических нервов.

В исследовании психопатологических нарушений применяли опросник Спилбергера – Ханина [5] для оценки выраженности реактивной тревоги (РТ) и личностной тревожности (ЛТ), опросник Монтгомери – Асберга [11] для оценки депрессивных расстройств,

субъективную шкалу астении Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) [12] для оценки астенических нарушений.

Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от длительности болевого синдрома: 1-я (n=106) – от 3 до 6 месяцев; 2-я (n=109) – от 6 до 12 месяцев; 3-я (n=231) – более 12 месяцев.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением стандартных методик в соответствии с рекомендациями по анализу результатов медико-биологических исследований с использованием пакета программ Statistica for Widows 8.0. Заключение о статистической значимости давалось при уровне вероятности ошибочного значения p не менее 0,05 [6].

Результаты и их обсуждение. Все пациенты жаловались на боли различного характера. Тяжелее всего больными переносились стреляющие жгучие боли, сопровождающиеся чувством покалывания, онемения. Наиболее высокие показатели по ВАШ были отмечены при комплексном региональном болевом синдроме (81±10 мм), идиопатической невралгии тройничного нерва (70±10 мм), хронической диабетической полиневропатии (59±12 мм), хронической алкогольной полиневропатии (62±13 мм). При этих же нозологических формах частота встречаемости нейропатического компонента боли была выше.

Клиническая картина заболеваний периферической нервной системы была представлена чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими расстройствами. Среди чувствительных нарушений симптомы раздражения в виде гиперестезии, дизестезии, аллодинии чаще всего отмечались у больных с комплексным регионарным болевым синдромом (81,2%), диабетической полиневропатией (43,5%), алкогольной полиневропатией (32,3%). Гипестезия в зоне иннервации пораженных нервов отмечалась у 71,7% больных диабетической полиневропатией, 61,3% больных алкогольной полиневропатией, 57,5% больных с радикулопатиями, 61,3% больных с плечевыми плексопатиями, 51,4% больных с компрессионно-ишемическими невропатиями.

Нарушения астенического характера были диагностированы у 341 (76,5%) больного, устойчивые изменения тревожного спектра – у 325 (72,9%) больных, депрессивные расстройства – у 140 (31,4%) больных. При разных нозологических формах встречалось различное сочетание аффективных нарушений (табл.).

С целью определения влияния психопатологических нарушений на характер и выраженность болевого синдрома был проведен корреляционный анализ, в результате которого выявлено, что статистически значимо показатель выраженности боли по ВАШ связан с нейропатическим компонентом боли (r=0,49; p<0,001), уровнем реактивной тревоги (r=0,39; p<0,001), личностной тревожности (r=0,40; p<0,001) и уровнем астении (r=0,42; p<0,001) (рис. 1).

При исследовании показателей нейропатического компонента боли обнаружена статистически значимая связь с уровнем реактивной тревоги (r=0,30; p<0,01) и личностной тревожности (r=0,32; p<0,01) (рис. 2).

При анализе показателей выраженности болевого синдрома было отмечено их уменьшение с течением времени: достоверно более высокие (p<0,01) средние значения по ВАШ отмечались у больных 1-й и 2-й групп (61,0±1,5 мм и 60,9±1,5 мм соответственно), чем у больных 3-й группы со сроком заболевания более года – 55,3±1,0 мм.

Частота встречаемости расстройств аффективной сферы и астенического синдрома с увеличением длительности хронического болевого синдрома нарастала. Так, в 1-й группе астенические расстройства были отмечены у 66% больных, расстройства тревожного спектра – у 40,6% больных, депрессивные расстройства – у 22,6% больных. Во 2-й группе астенические расстройства были отмечены у 75,2% больных, тревожные расстройства были диагностированы у 67,8% больных, депрессивные расстройства – у 29,4% больных. В 3-й группе астенические расстройства имели место у 79,2% больных, тревожные расстройства – у 78,3% больных, депрессивные нарушения были диагностированы у 39,4% больных.

Уровень астении по шкале MFI-20 был однородно высоким у больных с разной длительностью заболевания.

Показатели средних значений расстройств аффективной сферы были различными при разной длительности болевого синдрома.

Таблица

Частота нарушений аффективной сферы и астенических расстройств у больных, страдающих хроническим болевым синдромом при заболеваниях периферической нервной системы

Заболевания периферической нервной системы	Астения		Тревога		Депрессия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Радикулопатии	156	72,9	146	68,2	47	22
Плечевые плексопатии	24	77,4	23	74,2	11	35,5
Компрессионно-ишемические невропатии	46	85,2	43	79,6	29	53,7
Комплексный региональный болевой синдром	25	78,1	28	87,5	21	65,6
Идиопатическая невралгия тройничного нерва	32	84,2	29	76,3	11	28,9
Хроническая диабетическая полиневропатия	35	76,1	33	71,7	16	34,8
Хроническая алкогольная полиневропатия	23	74,2	21	67,7	8	25,8

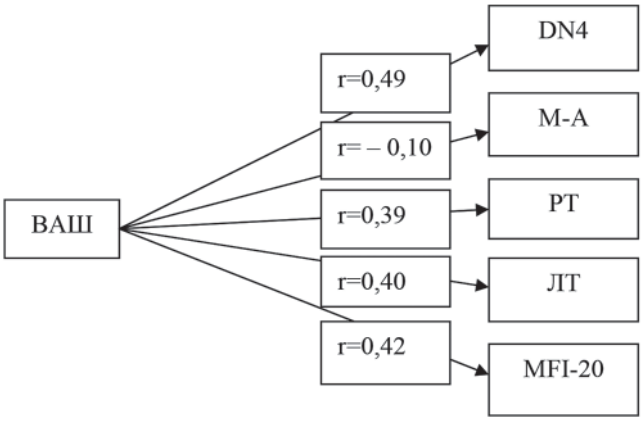


Рис. 1. Корреляционная оценка связи выраженности боли по ВАШ с нейропатическим компонентом боли и нарушениями аффективной сферы

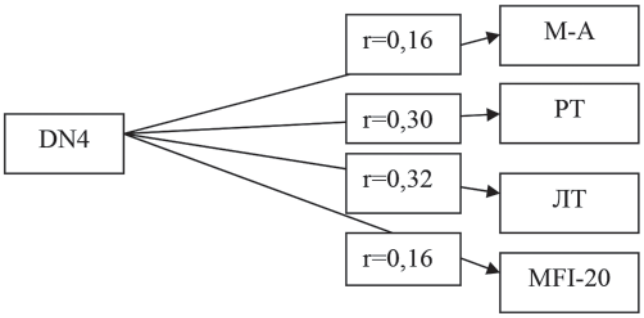


Рис. 2. Корреляционная оценка связи выраженности нейропатического компонента боли по DN 4 с нарушениями аффективной сферы

С увеличением длительности заболевания достоверно ($p<0,01$) уменьшались средние значения показателей реактивной тревоги и личностной тревожности. У больных 1-й группы средние значения показателей реактивной тревоги составляли 43,9±0,6 балла, у больных 2-й группы – 42,0±0,5 балла, у больных 3-й группы были равны 39,6±0,5 балла. Уровень личностной тревожности достоверно выше ($p<0,01$) был в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами, в которых этот показатель существенно не различался.

Показатели выраженности депрессивных нарушений достоверно ($p<0,01$) возрастали при увеличении длительности заболевания. Средние их значения существенно различались во всех группах и составили: у больных 1-й групп – 18,8±0,5 балла; у больных 2-й группы – 20,4±0,4 балла; у больных 3-й группы балл депрессии оказался максимальным и составил 21,8±0,4 балла.

Таким образом, хронический болевой синдром при заболеваниях периферической нервной системы представляет собой сложный многоуровневый патологический процесс с участием ноцицептивного, нейропатического, психогенного компонентов. С увеличением длительности заболевания все большее значение приобретает вовлечение центральных структур нервной системы, сопровождающееся развитием психопатологических нарушений.

Нами выделено три стадии хронического болевого синдрома в зависимости от длительности заболевания с преобладанием различных нарушений аффективной сферы:

от 3 до 6 месяцев – начальные этапы «хронизации боли» с формированием астенических нарушений, преобладанием тревожных расстройств высокой интенсивности;

от 6 до 12 месяцев – снижение интенсивности тревожных расстройств, увеличение частоты астенических и депрессивных нарушений; формирование «порочного круга», взаимоподдерживающих связей болевого синдрома и аффективных нарушений;

больше 12 месяцев – «фиксация» хронической боли, увеличение частоты астенических нарушений (практически у всех больных); дальнейшее снижение интенсивности тревожных расстройств, увеличение частоты и интенсивности депрессивных расстройств (переход тревоги в депрессию).

На основании выявленных закономерностей в течении и клинической картине хронического болевого синдрома при заболеваниях периферической нервной системы был разработан алгоритм лечения в зависимости от стадии хронической боли.

На ранних сроках формирования хронического болевого синдрома (от 3 до 6 месяцев) наряду с назначением трициклических антидепрессантов и антиконвульсантов необходимо подбирать анксиолитические и противоастенические препараты в комплексе с физиотерапевтическими, рефлексотерапевтическими, психотерапевтическими методами воздействия. В силу того, что у этой группы больных преобладают тревожные расстройства высокой интенсивности, предпочтительно назначать анксиолитики бензодиазепинового ряда. С целью предупреждения формирования стереотипа болевого поведения значимо проведение позитивной психотерапии.

На второй стадии (у больных с длительностью болевого синдрома от 6 до 12 месяцев) происходит формирование «порочного круга» взаимоподдерживающих связей болевого синдрома и аффективных нарушений. Увеличивается частота встречаемости астенических и депрессивных расстройств. Интенсивность тревожных нарушений снижается, а выраженность депрессивных нарушений возрастает. Поэтому в лечении таких больных, кроме применения анксиолитических средств, целесообразно увеличить дозировку трициклических антидепрессантов при субдепрессивных нарушениях с целью предупреждения их дальнейшего развития; при наличии клинически выраженных депрессивных нарушений (больше 16 баллов по шкале Монтгомери-Асберга) назначать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В комплексное лечение включать немедикаментозные методы (физиотерапию, иглорефлексотерапию с применением специально разработанных схем, на-

правленных на коррекцию эмоциональных нарушений), лечебную физкультуру с расширением двигательного стереотипа.

На третьей стадии (при длительности болевого синдрома более 12 месяцев) на первый план выходит психогенный компонент боли. В первую очередь необходимо обращать внимание на характер и интенсивность депрессивных нарушений: подбирать терапевтические дозы антидепрессантов (в зависимости от доминирующего аффекта) – ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (дулоксетин, венлафаксин, милнаципран). Сочетать медикаментозное лечение с иглорефлексотерапией с применением специальных схем лечения, направленных на коррекцию эмоциональных и астенических расстройств). Оказывать воздействия, направленные на разрушение стереотипа болевого поведения, предупреждение «фиксации» на боли. Обучать пациента стратегии преодоления боли, создавать условия для его социальной адаптации. Обязательным компонентом комплексного лечения должно быть расширение двигательного режима больного, обучение его новому двигательному стереотипу, с привлечением не только врача-невролога, но и врача лечебной физкультуры, младшего и среднего медицинского персонала, родственников больного.

Заключение. У больных, страдающих хроническим болевым синдромом, психогенный компонент доминирует в 78,7% случаев и представлен тревожными и депрессивными расстройствами. Поэтому всем больным с длительностью болевого синдрома свыше 3 месяцев необходимо проводить психофизиологическое обследование. При выявлении нарушений аффективной сферы и астенических расстройств в комплексное лечение следует включать психофармакологические средства, немедикаментозную терапию (рефлексотерапию, физиотерапию, лечебную физкультуру) и методы психологического воздействия (рациональную психотерапию, консультативную помощь психологов).

Литература

1. Андреева, Г.О. Комплексная терапия больных с хроническими болевыми радикулопатиями // Г.О. Андреева, А.Ю. Емельянов / Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2012. – № 1. – С. 22–25.
2. Андреева, Г.О. Лечение комплексного регионального болевого синдрома и его осложнений / Г.О. Андреева, А.Ю. Емельянов // Вестн. психотерапии. – 2012. – № 42 (47). – С. 46–50.
3. Крыжановский, Г.Н. Важное событие в отечественной медицине / Г.Н. Крыжановский // Боль. – 2003. – № 1 (1). – С. 4–5.
4. Одинак, М.М. Болевые синдромы в неврологической практике / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 9. – С. 80–88.
5. Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Л.: Лен. науч.-исслед. ин-т физкультуты, 1976. – 18 с.
6. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПБ.: ВМА, 2011. – 318 с.
7. Яхно, Н.Н. Хроническая боль. Патогенез, клиника, лечение: учеб. пособие для врачей / Н.Н. Яхно, Е.В. Подчуфарова. – М.: АМА-Пресс, 2009. – 84 с.
8. Bouhassira, D.Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnosis questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, [et al.] // Pain. – 2005. – Vol. 114, № 1/2. – P. 29–36.
9. Breivik, H. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Breivik [et al.] // Eur. J. Pain. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 287–333.
10. Masur, H. Visual analogue scale (VAS) / H. Masur [et al.] // Scales and scores in neurology. Quantification of neurological deficits in research and practice. – New York: Thieme Stuttgart, 2004. – P. 94.
11. Montgomery, S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // Br. J. Psychiatry. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
12. Smets, E.M. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E.M. Smets [et al.] // J. Psychosom. Res. – 1995. – Vol. 39. – P. 315–325.

G.O. Andreeva, A.Yu. Emelyanov, I.N. Barsukov

Psychopathological disorders in patients suffering from diseases of the peripheral nervous system, accompanied by chronic painful syndrome

***Abstract**. The chronic pain syndrome is almost connected with a various degree of asthenic and affective disorders. It is accompanied by asthenia in 76,5% of patients, anxiety – in 72,9% of patients, depressive disorders – in 31,4% of patients. Pain parameters on visual analogue scale are connected with a neuropathic component of pain, severity of anxiety disorders and degree of asthenia. The parameters of neuropathic component of pain is closely associated with a data on state and trait anxiety. It was found, that in patients with a long history of chronic pain syndrome, anxiety impairment reliably decreases, depression impairment reliably increases during the time. It is necessary to include psychopharmacological and not pharmacological methods in complex therapy at the earliest stages of chronic pain syndrome to treat or prevent psychological disorders and to raise efficiency of treatment.*

***Key words**: chronic pain, association with affective disorders, asthenia, anxiety, depression, algorithm of therapy..*

Контактный телефон: +7-921-977-57-32, e-mail: galinandreev@yandex.ru

УДК 615.015: 57.084.1

Е.В. Мурзина[1], Г.А. Софронов[1, 2], Н.В. Аксенова[1],
О.М. Веселова[1], А.Н. Гребенюк[1],
И.В. Духовлинов[2, 3], А.И. Орлов[2]

Экспериментальная оценка противолучевой эффективности рекомбинантного флагеллина

[1]Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург
[3]Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

Резюме. *Изучено влияние профилактического и терапевтического введения отечественного рекомбинантного флагеллина на показатели выживаемости белых беспородных мышей-самцов, подвергнутых воздействию летальных доз рентгеновского излучения ($СД_{60-100/30}$). Установлено, что из всех изученных схем введения рекомбинантного флагеллина (±15–30 мин, ±2 ч, ±24 ч к радиационному воздействию) наиболее эффективно противолучевая активность препарата проявлялась в условиях его профилактического введения за 15–30 мин до облучения. Однократное внутрибрюшинное введение в дозе 1 мг/кг повышало выживаемость мышей, облучённых в дозах 7,5 и 8,5 Гр на 37 и 80% соответственно (p<0,05). При этом расчётное значение СД50/30 возрастало с 7,04±0,01 Гр (95% ДИ: 6,99; 7,10) у мышей, подвергнутых радиационному воздействию без применения флагеллина, до 11,7±0,28 Гр (95% ДИ: 9,43; 14,1). 30-суточная выживаемость мышей, облучённых в дозе 8 Гр, при введении препарата в дозе 1 мг/кг за 15–30 мин до лучевого воздействия возрастала до 53%, в дозе 2 мг/кг – до 87% (p<0,01); в контрольной группе выжило 20% животных. Выявлено значимое модифицирующее влияние флагеллина в условиях профилактического введения в короткие сроки до облучения на динамику радиационно-индуцированной потери массы тела мышей и на силу корреляционной связи между степенью снижения массы тела облучённых мышей и их продолжительностью жизни (коэффициент корреляции Спирмена составил –0,055; в контрольных группах –0,94, p<0,001). Также было показано, что внутрибрюшинное введение рекомбинантного флагеллина в дозе 2 мг/кг хорошо переносится мышами, не оказывает выраженного побочного действия и не ухудшает общего состояния животных. Полученные результаты подтверждают перспективность проведения дальнейших исследований, направленных на разработку флагеллиноснованных средств химической защиты от лучевого поражения.*

Ключевые слова*: рекомбинантный флагеллин, радиозащитная эффективность, рентгеновское излучение, мыши, выживаемость, профилактическое введение, терапевтическое введение.*

Введение. Проблема разработки новых высокоэффективных медицинских средств противорадиационной защиты за 75-летний период, прошедший со времени установления феномена химической защиты от лучевого поражения, не только не утратила своей актуальности, но в современном мире стоит наиболее остро. Широкое использование источников ионизирующих излучений во всех сферах деятельности человека – в производстве, энергетике, медицине, научных исследованиях, Вооружённых силах – неминуемо сопровождается возрастанием риска радиационных аварий. Произошедшие на рубеже XX–XXI вв. ядерные инциденты, крупнейшими из которых с максимальным 7-м уровнем по Международной шкале ядерных событий были аварии на Чернобыльской атомной электростанции (АЭС) в Советском Союзе 26 апреля 1986 г. и на АЭС Фукусима-1 (Япония) 11 марта 2011 г., свидетельствуют о потенциальной опасности, связанной с эксплуатацией объектов ядерно-энергетического комплекса [1, 13].

Серьёзные опасения вызывает существующая угроза применения ядерного оружия в вооружённых конфликтах или в террористических целях, последствия чего, как показали ядерные бомбардировки японских городов Хиросима и Нагасаки в 1945 г., могут быть катастрофичными. Расширение использования ионизирующей радиации в лечебных и диагностических целях создаёт сложную проблему обеспечения радиационной безопасности больных и персонала, в частности – защиты нормальных тканей при проведении лучевой терапии онкологических больных, поскольку нередко прогноз и качество жизни пациентов определяется течением пострадиационных осложнений [7, 18].

Вместе с тем в настоящее время использование практически всех известных радиопротекторов достаточно ограниченно, что определяется соотношением эффективности и переносимости, не отвечающим современным требованиям к соединениям данного класса. Большинство современных радиопротекторов не могут применяться многократно, поскольку оказывают защитное действие лишь при введении в организм в субтоксических дозах 5. Исследования противолучевых свойств различных химических веществ активно ведутся в передовых странах мира. По данным V.K. Singh et al. [19], лишь за период времени

с 2014 по 2015 г. в качестве средств с противолучевой активностью (радиопротекторов, радиомитигаторов и радиомодификаторов) запатентовано 47 соединений, большинство из которых является разработками американских исследователей.

В последнее десятилетие в области радиационной фармакологии значительно возрастает интерес к препаратам природного происхождения, одним из которых является белок филаментов бактерий – флагеллин, мощный активатор врождённого и адаптивного иммунитета [8]. Флагеллин является единственным известным естественным лигандом толл-подобных рецепторов 5 (ТЛР5), локализованных на поверхности многих клеток иммунной системы (дендритных, макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток) и разных типов эпителиальных клеток [14]. Компанией «Cleveland BioLabs» (Соединённые Штаты Америки) разработан препарат CBLB502 (коммерческое название «Entolimod»), представляющий собой фармакологически оптимизированное делетированное производное флагеллина разновидности FliC *Salmonella enteric serovar Dublin*. В экспериментах на мышах и приматах установлено, что энтолимод существенно повышает выживаемость животных, облучённых летальными дозами ионизирующего излучения, проявляя при этом свойства и радиопротектора, и радиомитигатора [9, 16]. Экспериментально показано, что введение энтолимода способствует снижению тяжести побочных эффектов лучевой терапии, не влияя при этом на радиочувствительность клеток опухолей. В частности, установлено подавляющее действие препарата на развитие радиационно-индуцированных пневмонии и фиброза лёгочной ткани, повреждений кожных покровов и слизистых оболочек при локальном воздействии ионизирующего излучения [21, 23, 25]. Предварительные результаты I фазы клинических испытаний энтолимода показали хорошую переносимость здоровыми добровольцами системного введения препарата и отсутствие выраженного побочного действия.

В России в Санкт-Петербургском государственном научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов (Гос. НИИ ОЧБ) разработана технологическая платформа, позволяющая синтезировать высокоочищенные препараты рекомбинантного флагеллина как полноразмерного белка, так и его делетированных производных, однако детального изучения противолучевой активности данных соединений не проводилось [2, 4].

Цель исследования. Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности отечественного рекомбинантного флагеллина (рФЛ) в интересах разработки и создания нового эффективного и безопасного медикаментозного средства химической противорадиационной защиты.

Материалы и методы. Исследование радиозащитного действия рФЛ проводили в опытах *in vivo* на 450 беспородных мышах – самцах массой тела 20–22 г, выращенных в питомнике лабораторных животных «Рапполово». После поступления из питомника животные в течение 14 дней содержались в карантине, затем были рандомизированы по группам, включающим 12-15 особей, и до окончания опыта находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Кормление животных проводилось 1 раз в сутки в первой половине дня без ограничения доступа к воде. Все манипуляции осуществлялись с соблюдением правил биоэтики при работе с лабораторными животными [6].

В работе исследовали рФЛ, синтезированный с использованием гена FliC, кодирующего разновидность флагеллина бактерий *Salmonella enterica serovar Typhimurium,* в Гос. НИИ ОЧБ [2]. Для введения животным использовали рФЛ в лекарственной форме – раствор для инъекций с содержанием белка 0,2 мг/мл. Во всех опытах раствор рФЛ вводили мышам в брюшную полость в дозах, определённых задачами каждого конкретного раздела работы с учётом данных литературы и результатов ранее проведённого исследования [4, 9, 22, 24]. Животным контрольных групп в том же объёме и в те же сроки вводили физиологический раствор.

Для моделирования острой лучевой болезни животных подвергали однократному относительно равномерному рентгеновскому облучению на рентгенотерапевтической установке «РУМ-17» при напряжении 180 кВ, силе тока 14 мА, фильтре 0,5 мм Cu + 1 мм Al. Параметры воздействия: направление облучения спина – грудь; кожно-фокусное расстояние 50 см; мощность дозы 0,2 мА/кг (38,4 Р/мин). Проводилось одновременное облучение мышей (до 15 особей), для чего животные помещались в пластиковые пеналы, которые укреплялись на подставке (кимографе), вращающейся со скоростью 2 об/мин. Контрольных и подопытных мышей облучали одновременно – в утренние часы. Поглощённая доза излучения в разных сериях экспериментов составляла 6,5 Гр ($СД_{50–70}$); 7,5 Гр ($СД_{60–80}$); 8 Гр ($СД_{70–90}$); 8,5 Гр ($СД_{80–100}$). Для дозиметрического контроля использовали индивидуальный дозиметр «ИД-11».

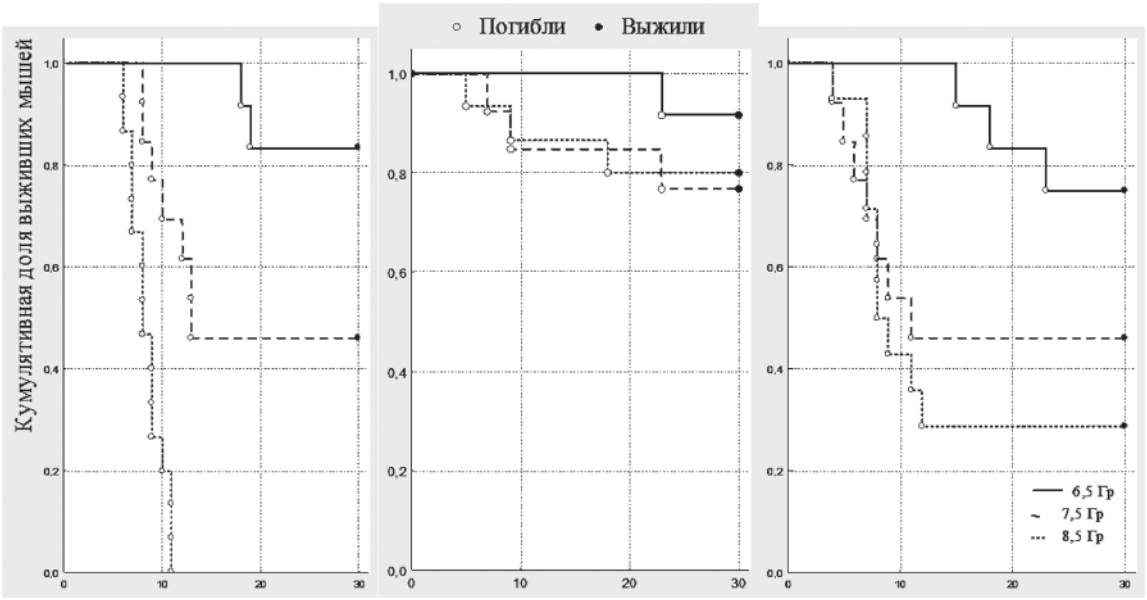
Оценку противолучевой эффективности рФЛ проводили путём изучения 30-суточной выживаемости мышей, динамики их гибели и продолжительности жизни погибших от облучения животных. На протяжении всего периода наблюдения еженедельно фиксировалась масса тела (МТ) мышей. Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Statistica 8,0. Проверку соответствия вида распределения изучаемых признаков закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Выживаемость облучённых животных анализировали по методу Каплана – Мейера. Для сравнения выживаемости мышей подопытных и контрольных групп использовали точный критерий Фишера (двусторонний тест), средней продолжительности жизни погибших от облучения животных (СПЖ) – критерий Гехана – Вилкоксона. Также в работе

применялись следующие виды анализа: U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок; W-критерий Вилкоксона для парных сравнений; H-критерий Краскела – Уоллиса для сравнения трёх и более выборок; корреляционный анализ Спирмена. Данные представлены в виде M±σ, где M – среднее значение изучаемого признака, σ -среднеквадратическое отклонение, или Me (H_{25}; H_{75}), где Me – медиана, H_{25} и H_{75} – нижний и верхний квартили. Различия принимались статистически значимыми при $p<0,05$; в случае множественных сравнений для уровня значимости α вводилась поправка Бонферрони [3].

Результаты и их обсуждение. Перед проведением исследования радиозащитных свойств рФЛ проверялась его переносимость мышами, для чего раствор рФЛ вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 2 мг/кг. Учитывались следующие показатели: общее состояние и поведение животных, изменение их МТ, состояние шёрстного покрова и кожи, слизистых оболочек рта и глаз, органов дыхания и пищеварения. 7-суточный период наблюдения показал, что введение препарата хорошо переносилось животными, не ухудшало их общего состояния, не нарушало деятельности важнейших функциональных систем организма. Статистически значимых различий в изменении МТ у животных, получавших рФЛ, по сравнению с контрольными животными не выявлено (108,2±3,81 и 106,7±3,51% соответственно). Было сделано заключение, что внутрибрюшинное введение рФЛ не оказывает выраженного патогенного действия на мышей, и препарат может быть изучен в качестве потенциального средства, обладающего противорадиационной активностью.

Радиозащитные свойства рФЛ изучали в трёх сериях опытов. Первая серия опытов носила скрининговый характер; её основной задачей было определение наиболее оптимальной схемы введения рФЛ. Исследуемый препарат вводили как в профилактических, так и в лечебных целях в разные временные интервалы по отношению к острому лучевому воздействию (±24 ч, ±2 ч, ±15-30 мин, а также 5-кратно – через 15-30 мин после облучения и каждые 24 ч). Было установлено, что при облучении мышей в дозе 7,5 Гр наибольшую радиозащитную эффективность рФЛ проявлял в условиях профилактического применения за 15–30 мин до облучения: 30-суточная выживаемость животных в данной экспериментальной группе составила 67%, т. е. возросла на 31% по сравнению с контрольной. Менее выраженное протекторное действие препарат оказывал при введении его за 2 ч до или через 15–30 мин после воздействия ионизирующего излучения: в этих условиях было отмечено повышение выживаемости животных на 11%. СПЖ погибших от облучения мышей составила от 9 до 11 суток, при этом применение рФЛ во всех изученных схемах профилактики и терапии радиационных поражений не оказывало существенного влияния на значение данного показателя.

Во второй серии опытов оценивалось влияние профилактического применения рФЛ (1 мг/кг, внутрибрюшинно) за 15–30 мин или за 2 ч до воздействия на показатели выживаемости мышей, облучённых в разных дозах – 6,5; 7,5 и 8,5 Гр. На рисунке 1 представлена динамика гибели облучённых животных за 30-суточный период наблюдения.



а б в

Рис. 1. Кривые выживаемости (Kaplan – Meier) мышей, подвергнутых острому рентгеновскому облучению в дозах 6,5; 7,5 и 8,5 Гр и профилактическому введению рекомбинантного флагеллина (1 мг/кг, внутрибрюшинно): а – облучение (контроль); б – введение рФЛ за 15–30 мин до облучения; в – введение рФЛ за 2 ч до облучения

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, летальность животных, подвергнутых облучению без применения рФЛ, повышалась при увеличении дозы радиационного воздействия и составила при облучении в дозе 6,5 Гр – 17%, в дозе 7,5 Гр – 54%. Доза 8,5 Гр приводила к гибели всех мышей контрольной группы. Выраженный протекторный эффект на выживаемость животных оказывали инъекции рФЛ за 15-30 мин до облучения. Применение рФЛ в данный срок повышало долю выживших мышей при облучении в дозе 6,5 Гр на 13%; на 36% – в дозе 7,5 Гр ($p<0,05$) и до 80% в дозе 8,5 Гр ($p<0,001$).

При введении рФЛ за 2 ч до воздействия максимальное снижение летальности имело место при облучении в дозе 8,5 Гр (на 39% по сравнению с показателем контрольной группы, $p<0,05$). ПЖ погибших от облучения в дозе 6,5 Гр мышей составила в среднем 21-23 суток; при облучении в дозах 7,5 и 8,5 Гр уменьшалась до 7–10 суток. При этом введение рФЛ как за 2 ч, так и за 15-30 мин до радиационного воздействия не оказывало значимого влияния на сроки гибели животных от острой лучевой болезни.

Таким образом, радиозащитная активность рФЛ максимально проявляется в условиях его применения в короткие сроки до облучения мышей в летальных дозах рентгеновского излучения (табл. 1).

Для характеристики величины радиозащитного эффекта рассчитывали фактор изменения дозы (ФИД), представляющий собой отношение равноэффективных доз облучения, вызывающих гибель 50% животных опытной группы за 30-суточный период наблюдения ($СД_{50/30}$), к аналогичному показателю для животных контрольной группы. Определение СД50 проводили методом пробит-анализа по D. Finney [12].Расчётное значение $СД_{50/30}$ для животных контрольной группы составило 7,04±0,01 Гр (95% ДИ: 6,99; 7,10). Введение рФЛ за 2 ч до облучения не оказывало значимого влияния на величину данного показателя (7,12±0,01 Гр, 95% ДИ: 7,06; 7,18). При профилактическом применении рФЛ за 15–30 мин до радиационного воздействия расчётное значение $СД_{50/30}$ возрастало до 11,7±0,28 Гр (95% ДИ: 9,43; 14,1), ФИД по выживаемости мышей составил ~1,6, что может свидетельствовать о перспективности рФЛ в качестве радиопротектора экстренного действия.

В третьей серии опытов было изучено дозовое влияние профилактического или терапевтического введения рФЛ на выраженность радиозащитного эффекта, для чего препарат вводили в дозах 2; 1 и 0,5 мг/кг в сроки ±15–30 мин по отношению к облучению в дозе 8 Гр.

Данные о 30-суточной выживаемости облучённых мышей и ПЖ павших животных приведены в таблице 2. Доза облучения 8 Гр вызывала гибель более 80% животных контрольной группы, которая происходила на 4–17 сутки после острого лучевого воздействия. Превентивное введение рФЛ оказывало позитивное действие на снижение летальности животных во всём исследованном диапазоне доз. При этом наибольший эффект отмечался после введения препарата в дозе

Таблица 1

Расчётные значения рангов показателей радиозащитной эффективности рекомбинантного флагеллина (1 мг/кг, внутрибрюшинно) при профилактическом введении мышам, облучённым в дозах 6,5; 7,5 и 8,5 Гр

Доза облучения, Гр	Группы животных			n	Н-критерий Краскела – Уоллеса	p
	Контроль (облучение)	рФЛ за 2 ч до облучения	рФЛ за 15–30 мин до облучения			
6,5	194, n=12	199,5, n=12	272,5, n=12	36	4,34	0,114
7,5	232, n=13	219, n=13	329, n=13	39	4,95	0,084
8,5	222,5, n=15	280,5, n=14	487, n=15	44	15,76	0,000

Таблица 2

Влияние рекомбинантного флагеллина на показатели 30-суточной выживаемости мышей, подвергнутых однократному общему острому рентгеновскому облучению в дозе 8 Гр

Доза флагеллина	n	Выживаемость, %	p (точный критерий Фишера)	ПЖ павших мышей Me (H_{25}; H_{75})	p (критерий Гехана – Вилкоксона)
Профилактическое введение (15–30 мин до облучения)					
2 мг/кг	15	86,7±	0,007	n=2	0,000
1 мг/кг	15	53,3±	0,128	10 (8; 22) n=7	0,094
0,5 мг/кг	15	40±	0,427	10 (9; 21) n=9	0,188
облучение	15	20±	–	10 (8; 13) n=12	–
Терапевтическое введение (15–30 мин после облучения)					
2 мг/кг	12	58,3±	0,089	7 (6; 11) n=5	0,066
1 мг/кг	12	25±	1	10 (9; 21) n=9	0,315
0,5 мг/кг	12	53,8±	0,097	13 (10; 16) n=6	0,094
облучение	12	16,7±	–	10 (7; 13) n=10	–

2 мг/кг, выживаемость мышей возросла на 67% (p<0,01). Введение рФЛ в дозе 1 мг/кг увеличивало выживаемость на 33%, в дозе 0,5 мг/кг – на 20%.

Пострадиационное применение рФЛ также приводило к снижению летальности подопытных животных, но в меньшей степени: в дозе 2 мг/кг – на 42%, в дозе 1 мг/кг – на 8%, в дозе 0,5 мг/кг – на 7%, но различия не имели статистической значимости. СПЖ мышей после облучения в дозе 8 Гр составила 10 суток, при этом 50% животных погибло на 7–13 сутки после лучевого воздействия. При профилактическом введении рФЛ в дозе 2 мг/кг ПЖ павших мышей составила 10 и 28 суток (n=2). Применение ФЛ в дозах 1 мг/кг и 0,5 мг/кг, также как инъекции препарата в терапевтических целях, не оказывали значимого влияния на ПЖ погибших от облучения мышей.

На заключительном этапе работы были проанализированы данные еженедельного мониторинга МТ облучённых и контрольных мышей. У животных, не подвергавшихся радиационному воздействию и введению рФЛ («биологический контроль»), отмечался еженедельный прирост МТ в среднем на 5–7%, что свидетельствовало о хорошем общем состоянии животных данной группы. Воздействие рентгеновского излучения в диапазоне доз $СД_{50-100}$ без применения рФЛ приводило к существенному дозозависимому снижению МТ облучённых животных в период развития острой лучевой болезни, которое составляло в среднем 15–20% от исходного уровня в течение первой недели и 25–30% в течение второй. Была изучена зависимость выживаемости подвергнутых воздействию ионизирующего излучения мышей от степени радиационно-индуцированного падения их МТ в течение 7 суток после облучения и оценено влияние профилактического (терапевтического) введения рФЛ (1 мг/кг) на характер данной зависимости. Для проведения корреляционного анализа, результаты которого отражает рисунок 2, использовались данные, полученные во всех сериях опытов.

Как видно из представленных на рисунке 2а данных, между степенью потери МТ облучённых в разных дозах мышей (6,5; 7,5; 8 и 8,5 Гр) и их выживаемостью за 30-суточный период наблюдения существует сильная отрицательная корреляционная связь: коэффициент корреляции Спирмена (R_{Sp}) составил -0,94 (95% ДИ: -0,942; –0,938; p<0,001). Профилактическое применение рФЛ (в дозе 1 мг/кг) существенным образом модифицировало характер данной зависимости: R_{Sp} составил -0,055 (95% ДИ: –0,069; –0,038; p=–0,685; рис. 2б), что было статистически значимо по отношению к R_{Sp} в группах мышей, облучённых без применения рФЛ (p<0,001). Анализ связи исследуемых признаков в случае пострадиационного введения рФЛ показал, что сильная отрицательная корреляция сохранялась, однако сила взаимосвязи несколько уменьшалась: R_{Sp}= –0,72 (95% ДИ: –0,713; –0,734; p<0,001), рисунок 2в.

Таким образом, данные корреляционного анализа выявили значимое модулирующее влияние рФЛ, применённого в дозе 1 мг/кг в профилактических целях за 15–30 мин до облучения, на динамику радиационно-индуцированного падения МТ мышей, что может свидетельствовать о снижении тяжести течения острой

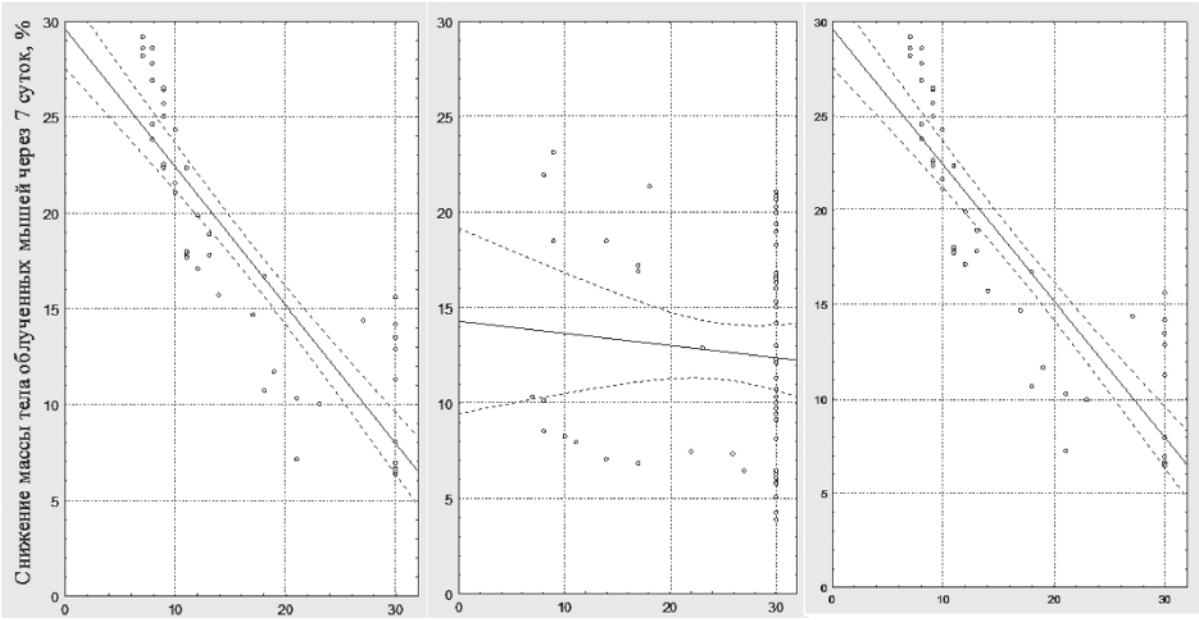


Рис. 2. Влияние флагеллина на характер зависимости выживаемости облучённых мышей ($СД_{60-100/30}$) и степени радиационно-индуцированного снижения массы тела мышей в течение первой недели после воздействия: а – облучение (n=51); б – облучение + профилактическое введение рФЛ (n=56); в – облучение + терапевтическое введение рФЛ (n=40)

лучевой болезни у подвергнутых радиационному воздействию животных.

В целом максимальный радиозащитный эффект рФЛ, синтезированного с использованием гена FliC бактерий *S. Typhimurium* в Санкт-Петербургском Гос. НИИ ОЧБ, проявляется в условиях профилактического введения за 15–30 мин до воздействия летальных доз рентгеновского излучения ($СД_{50-100/30}$). Однократное внутрибрюшинное введение в дозе 1 мг/кг статистически значимо по сравнению с контрольными группами повышало выживаемость мышей, облучённых в дозах 7,5 и 8,5 Гр на 37 и 80% соответственно ($p<0,05$). 30-суточная выживаемость мышей, облучённых в дозе 8 Гр, при введении рФЛ (1 мг/кг) за 15–30 мин до острого лучевого воздействия возрастала до 53%, в дозе 2 мг/кг – до 87% ($p<0,01$), в то время как в контрольной группе выжило 20% животных. Выявлено значительное модифицирующее влияние флагеллина в условиях профилактического введения в короткие сроки до облучения на динамику радиационно-индуцированной потери массы тела мышей, а также на силу корреляционной связи между степенью снижения массы тела облучённых мышей и их продолжительностью жизни. Также было показано, что внутрибрюшинное введение рФЛ в дозе 2 мг/кг хорошо переносится мышами, не оказывая выраженного побочного действия и не ухудшая общего состояния животных.

Полученные нами результаты в общем согласуются с данными о высокой радиозащитной эффективности рекомбинантного флагеллина, представленными в работах зарубежных исследователей [9, 16, 22]. По современным представлениям, фармакологическая активность флагеллина обусловлена активацией ядерного фактора транскрипции каппа B (NF-κB), являющегося одним из основных регуляторов экспрессии генов, стимулирующих пролиферацию антиапоптотических белков, белков антиоксидантов и большого спектра провоспалительных цитокинов, что и предопределяет потенциал флагеллина как биологического протектора от воздействия ионизирующего излучения. Несмотря на то, что активация всех ТЛР происходит по общему сценарию, флагеллин как лиганд ТЛР5 с позиции применения в качестве радиопротекторного средства обладает рядом преимуществ. Так, рецепторы ТЛР5 интенсивно экспрессируются клетками гемопоэтической системы и эпителия кишечника, являющимися первичными мишенями при радиационном поражении, при этом образование комплекса ТЛР5-флагеллин хорошо переносится млекопитающими [14, 20]. Активация NF-κB-сигнального пути при связывании флагеллина рецепторами ТЛР5 не приводит к развитию «цитокинового шторма», вызванного гиперпродукцией фактора некроза опухолей α, как это имеет место в случае лигандов других ТЛР, а способствует стимуляции защитных реакций организма, в частности – в результате индукции нейтрофилами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, повышающего выживаемость, пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов, и интерлейкина-6, ускоряющего восстановление костномозгового кроветворения после радиационного воздействия [10, 16, 22]. Также ключевыми механизмами радиозащитной эффективности флагеллина как агониста ТЛР5 являются ингибирование радиационно-индуцированного апоптоза и снижение интенсивности свободно-радикальных процессов, обусловленное активацией системы антиоксидантной защиты организма [9, 11, 15, 17]. Таким образом, в основе противолучевого действия флагеллина лежит его способность оказывать влияние на течение основных патологических процессов, приводящих организм к гибели при воздействии летальных доз ионизирующего излучения.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о перспективности проведения дальнейших исследований, направленных на разработку флагеллиноснованных средств химической защиты от лучевого поражения.

Выводы

1. Рекомбинантный флагеллин, синтезированный отечественными специалистами, проявляет выраженную радиозащитную активность. Введение препарата в дозах 1 и 2 мг/кг, внутрибрюшинно, за 15–30 мин до облучения мышей в диапазоне доз $СД_{70-100}$ за 30-суточный период наблюдения обеспечивает выживаемость 67–87% животных.

2. Профилактическое введение флагеллина оказывает значимое модифицирующее влияние на динамику и степень радиационно-индуцированной потери массы тела облучённых мышей.

3. Рекомбинантный флагеллин может служить основой для разработки фармакологически оптимизированных производных, а также компонентом рецептур с противорадиационными свойствами.

Литература

1. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. С.С. Алексанина. – СПб.: Политехника-принт, 2016. – 506 с.
2. Аль-Шехадат, Р.И. Получение и изучение свойств рекомбинантного бактериального флагеллина / Р.И. Аль-Шехадат [и др.] // Хим. и биол. безопас. – 2012. – Спец. вып. – С. 109–116.
3. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с.
4. Гребенюк, А.Н. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности / А.Н. Гребенюк [и др.]. // Вестн. Росс. военно-мед. акад. – 2013. – Т. 43, № 3. – С. 75–80.
5. Гребенюк, А.Н. Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров / А.Н. Гребенюк [и др.]. – М.: Комментарий, 2015. – 304 с.

6. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. – 48 с.

7. Лушников, Е.Ф. Современная лучевая патология человека: проблемы методологии исследований, этиологии, патогенеза и классификации / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 2012. – 236 с.

8. Софронов, Г.А. Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина / Г.А. Софронов [и др.].// Мед. акад. журн. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 7–20.

9. Burdelya, L.G. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models / L.G. Burdelya [et al.]. // Science. – 2008. – Vol. 320, № 5873. – P. 226–230.

10. Carvalho, F.A. TLR5 activation induces secretory interleukin-1 receptor antagonist (sIL-1Ra) and reduces inflammasome-associated tissue damage / F.A. Carvalho [et al.] // Mucosal Immunol. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 102–111.

11. Chen, H. Activation of Toll-like receptors by intestinal microflora reduces radiation-induced DNA damage in mice / H. Chen [et al.] // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. – 2014. – Vol. 774. – P. 22–28.

12. Finney, D.J. The median lethal dose and its estimation / D.J. Finney // Arch. Toxicol. – 1985. – Vol. 56, № 4. – P. 215–218.

13. Fushiki, S. Radiation hazards in children -lessons from Chernobyl, Three Mile Island and Fukushima / S. Fushiki // Brain Dev. – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 220–227.

14. Honko, A.N., Mizel S.B. Effects of flagellin on innate and adaptive immunity / A.N. Honko, S.B. Mizel // Immunol. Res. – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 83–101.

15. Jones, R.M. Flagellin administration protects gut mucosal tissue from irradiation-induced apoptosis via MKP-7 activity / R.M. Jones [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 5. – P. 648–657.

16. Krivokrysenko, V.I. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure / V.I. Krivokrysenko [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2012. – Vol. 343, № 2. – P. 497–508.

17. Li, W. CBLB502, an agonist of Toll-like receptor 5, has antioxidant and scavenging free radicals activities in vitro / W. Li [et6 al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2016. – Vol. 82. – P. 97-103.

18. Prasanna, P.G. Normal tissue protection for improving radiotherapy: Where are the Gaps? / P.G. Prasanna [et al.] // Transl. Cancer Res. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 35–48.

19. Singh, V.K. Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part II radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents / V. Singh [et al.] // Expert Opin. Ther. Patents. – 2016. – Vol. 26, № 12. – P. 1399–1408.

20. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // Annu. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.

21. Toshkov, I.A. Mitigation of radiation-induced epithelial damage by the TLR5 agonist Entolimod in a mouse model of fractionated head and neck irradiation / I.A. Toshkov [et al.] Radiat. Res. – 2017. – Vol. 187, № 5. – P. 570–580.

22. Vijay-Kumar, M. Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation / M. Vijay-Kumar [et al.] J. Immunol. – 2008. – Vol. 180, № 12. – P. 8280–8285.

23. Wang, Z.D. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis / Z.D. Wang [et al.] Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 4763-4767.

24. Xiao, Y. Over-activation of TLR5 signaling by high-dose flagellin induces liver injury in mice / Y. Xiao [et al.] Cell Mol. Immunol. – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 729-742.

25. Zhou, S.X. Toll-like receptor 5 agonist inhibition of growth of A549 lung cancer cells in vivo in a Myd88 dependent manner / S.X. Zhou [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 2807–2812.

E.V. Murzina, G.A. Sofronov, N.V. Aksenova, O.M. Veselova, A.N. Grebenyuk, I.V. Dukhovlinov, A.I. Orlov

Experimental estimation of the radioprotective efficiency of recombinant flagellin

Abstract. *The effect of prophylactic or therapeutic administration of domestic recombinant flagellin on the survival of mice exposed to lethal doses X-rays ($LD_{60/30}$–$LD_{100/30}$) was studied. Studied different patterns of use recombinant flagellin in relation to the effects of radiation exposure: ± 15–30 min, 2 h, 24 h. It is shown that the greatest radioprotective effect of the drug manifests after its introduction for 15-30 min before irradiation. A single intraperitoneal injection of 1 mg/kg flagellin increased the survival rate of mice after irradiation of 7,5 and 8,5 Gy of 37 and 80%, respectively. The calculated value $СД_{50/30}$ increased from 7,04±0,01 Gy (95% CI: 6,99; 7,10) in untreated mice to 11,7± 0,28 Gy (95% CI: 9,43; 14,1) in animals with the use of recombinant flagellin. 30-day survival of mice, when the drug is administered 15–30 min prior to irradiation of 8 Gy at a dose of 1 mg/kg increased to 53%, of 2 mg/kg up to 87% (p< 0,01). In the control group survived, 20% of mice. We also observed a significant modifying effect of flagellin on severity of radiation-induced weight loss in mice. The value Spearman R increased from –0,94 in irradiation control to –0,055 in mice that received injection of flagellin 15–30 min before X-rays (p< 0,001). It was also shown that mice tolerate flagellin intraperitoneal injection of 2 mg/kg. Significant side effects of the drug have not been identified. The obtained results confirm the prospects of further research aimed at developing flagellin-based medical countermeasures for radiation exposure.*

Key words: *recombinant flagellin, radioprotective efficacy, X-radiation, mice, survival rate, therapeutic administration, preventive administration.*

Контактный телефон: +7-981-815-05-34; e-mail: elenmurzina@mail.ru

УДК 356.33:001.891:[612.127.2:612.275.1] (045)

В.Н. Быков[1], О.В. Ветряков[2], В.Н. Цыган[2], Ю.Ш. Халимов[2], А.Г. Анохин[1], И.В. Фатеев[1], М.В. Калтыгин[1], О.А. Толстой[2]

Оценка устойчивости военнослужащих к гипоксии на фоне гипобарии и высокой физической активности

[1]Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Оценивалась устойчивость военнослужащих моторно-волевого класса деятельности к высотной гипоксии. Анализировались результаты влияния физической нагрузки на ряд физиологических и психофизиологических показателей у 40 добровольцев во время проведения барокамерного обследования, моделирующего подъём на высоту 5000 м. Установлено, что в качестве ведущего критерия, позволяющего разделить добровольцев по устойчивости к искусственно созданной гипобарии и гипоксии, следует рассматривать изменение уровня сатурации гемоглобина крови. Значимое снижение содержания оксигемоглобина в крови регистрировали начиная с первой минуты достижения высоты 5000 м. Выделены четыре типа реакции организм на физическую нагрузку в условиях искусственной гипобарической гипоксии. При высокой степени устойчивости к высотной гипоксии сатурация крови в большинстве исследуемых временных промежутков барокамерного подъема сохраняется на уровне выше 75%, при средней устойчивости – концентрация оксигемоглобина находится в диапазоне от 65 до 75%, а низкая устойчивость характеризуется снижением данного показателя до уровня менее чем 65%. Также целесообразно выделить четвертый тип реакции – неустойчивыйе, характеризующийся быстрым снижением насыщения артериальной крови кислородом в течение первых 10 мин подъема ниже 60% и развитием клинических признаков, характерных для выраженного острого кислородного голодания. Использование предложенного способа оценки устойчивости человека к гипобарической гипоксии в условиях барокамеры на фоне физических нагрузок позволяет сделать прогноз в отношении развития сходных реакций у военнослужащих при выполнении ими физической нагрузки в аналогичных условиях кислородной недостаточности, в том числе в условиях горной местности.*

Ключевые слова: *гипоксия, гипобария, барокамера, высокогорье, профессиональное здоровье, медицинское обеспечение, функциональное состояние, устойчивость.*

Введение. В настоящее время в Министерстве обороны Российской Федерации периодическая плановая оценка переносимости умеренных степеней гипоксии проводится только у летного состава и водолазов. Для определения переносимости кратковременной гипоксии и перепадов барометрического давления у летчиков, а также для выявления скрытых форм заболеваний и нарушений функционального состояния организма, снижающих устойчивость к недостатку кислорода, проводятся периодические плановые барокамерные подъемы на высоты 5000–6000 м [1]. У водолазов, выполняющих работы под повышенным давлением газовой и водной среды, проводится гипоксическая проба, позволяющая определить величину физиологических резервов организма при гипоксической гипоксии, моделируемой вдыханием в течение 5 минут 10% кислородно-азотной смеси в условиях нормального атмосферного давления [2]. Определение устойчивости к гипоксии с использованием данных методик проводится у испытуемых, находящихся в условиях относительного покоя (в положении сидя или лёжа). Однако для военнослужащих моторно-волевого профиля деятельности, выполняющих задачи в условиях горной местности, не менее актуальна оценка устойчивости к гипоксии при выполнении физической нагрузки. Методики, используемые в настоящее время, не позволяют достоверно спрогнозировать реакцию организма на физическую нагрузку в условиях гипоксии и гипобарии. Это определило необходимость разработки методики отбора военнослужащих для выполнения специальных задач в условиях высокогорья. При разработке методики были выделены факторы, вносящие наибольший вклад в развитие утомления и снижение профессиональной работоспособности в горах, а именно:

– пониженное барометрическое давление;
– пониженное парциальное давление кислорода;
– высокие физические нагрузки.

С учетом этих особенностей применение барокамерных подъемов в ходе оценки устойчивости к гипоксии будет более предпочтительно по сравнению с использованием нормобарических методик. Известно, что при адаптации организма человека к воздействию гипоксии одну из ведущих ролей играет функциональное состояние газотранспортной системы: функции внешнего дыхания и системы

кровообращения [5]. При этом механизмы срочной адаптации кардиореспираторной системы к предъявляемым условиям выполнения гипоксической пробы обусловлены двумя основными факторами: гипоксией и физической нагрузкой. Реакции кардиореспираторной системы, такие как гипервентиляция, увеличение минутного объема дыхания, возрастание минутного объема кровообращения, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) при воздействии гипоксии и физической нагрузки являются адаптационными реакциями на изменение поступления или расходования кислорода тканями. Как в первом, так и во втором случаях физиологический ответ кардиореспираторной системы развивается вследствие изменения сатурации гемоглобина крови (SpO_2). В качестве одного из основных критериев устойчивости к гипоксии рассматривают изменение сатурации кислорода под воздействием гипоксического фактора [3, 4, 6]. Принимая во внимание критерии устойчивости к гипоксии, разработанные раннее для экспертизы летного состава и водолазов, а также данные литературы, в качестве ведущего фактора, позволяющего разделить добровольцев по устойчивости к гипоксии, мы взяли показатель сатурации крови кислородом [6].

Цель исследования. Определение устойчивости организма человека к гипоксии в условиях гипобарии при выполнении физической нагрузки.

Материалы и методы. Обследованы 40 добровольцев мужчин в возрасте 23±3 года, у которых отсутствовали медицинские противопоказания к гипобарическому воздействию. Меры безопасности, алгоритм медицинского наблюдения до, во время и после барокамерных испытаний проводили в соответствии с руководящими документами [1]. Барокамерные подъемы осуществляли в аттестованной барокамере СБК-48. За основу была выбрана методика барокамерного подъема, широко используемая при проведении врачебно-летной экспертизы (подъем на 5000 м с пребыванием на высоте в течение 20 минут) [1]. Подъем выполнялся однократно до высоты 5000 м со скоростью 7–10 м/с без дополнительного кислородного обеспечения. Продолжительность пребывания на высоте составляла 30 мин, спуск осуществляли со скоростью 5–7 м/с. Физическую нагрузку моделировали путем выполнения добровольцами тридцати приседаний за 1 мин на пятой и двадцатой минутах исследования. Непосредственно перед подъёмом, а также в ходе испытания регистрировали ЧСС, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД, частоту дыхательных движений (ЧДД), уровень SpO_2. Через 15 мин после начала подъема проводили оценку самочувствия (баллы); через 5 и 20 мин – пробу Руфье с последующим расчетом индекса Руфье (ИР), методику «счёт-письмо», а также оценивали скорость сложной сенсомоторной реакции (ССМР).

Учитывая профессионально важные качества и специфику деятельности военнослужащих, выполняющих различные задачи в условиях средне- и высокогорья, при разработке критериев оценки устойчивости в первую очередь обращали внимание на реакцию организма во время выполнения физической нагрузки в условиях гипоксии и гипобарии. При этом учитывали характер изменения параметров умственной работоспособности.

Обоснование критериев устойчивости человека к гипоксии осуществляли в несколько этапов. На первом этапе был проведен кластерный анализ методом К-средних по показателям сатурации крови, полученным в ходе барокамерного подъема. На втором этапе по данным кластерного анализа строилась дискриминантная модель и рассчитывались диапазоны значений сатурации для каждой группы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсий с помощью критерия Барлетта. В случае соответствия распределения данных нормальному закону и гомогенности дисперсий статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента (при сравнении двух выборок) или однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по критерию Стьюдента – Ньюмена – Кейлса (в случае 3 и более выборок). Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представляли в виде средних значений и стандартных отклонений.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования у 3 (2,5%) обследуемых были отмечены нежелательные побочные реакции (боль в ушах и головокружение), возникшие во время спуска и носившие транзиторный характер, что позволило классифицировать их как нарушения легкой степени. По данным литературы, боль в ушах, развившаяся во время спуска, является признаком непереносимости быстрого перепада барометрического давления и не является показателем непереносимости гипоксии [1]. У одного из обследуемых развилось головокружение и предобморочное состояние, а также повышение ЧСС более чем на 40 уд/мин, что расценили как абсолютную непереносимость умеренной степени гипоксии, в результате чего он был исключен из дальнейшего исследования [7].

По результатам кластерного анализа были сформированы три кластера – три группы обследуемых (рис. 1).

Обследуемые, вошедшие в 1-й кластер, отнесены к лицам с высокой устойчивостью к гипоксии. Испытуемые с низкой устойчивостью были отнесены ко 2-му кластеру, а в 3-ий кластер вошли лица со средней устойчивостью к гипоксии. Учитывая данные кластерного анализа, выполнен дискриминантный анализ

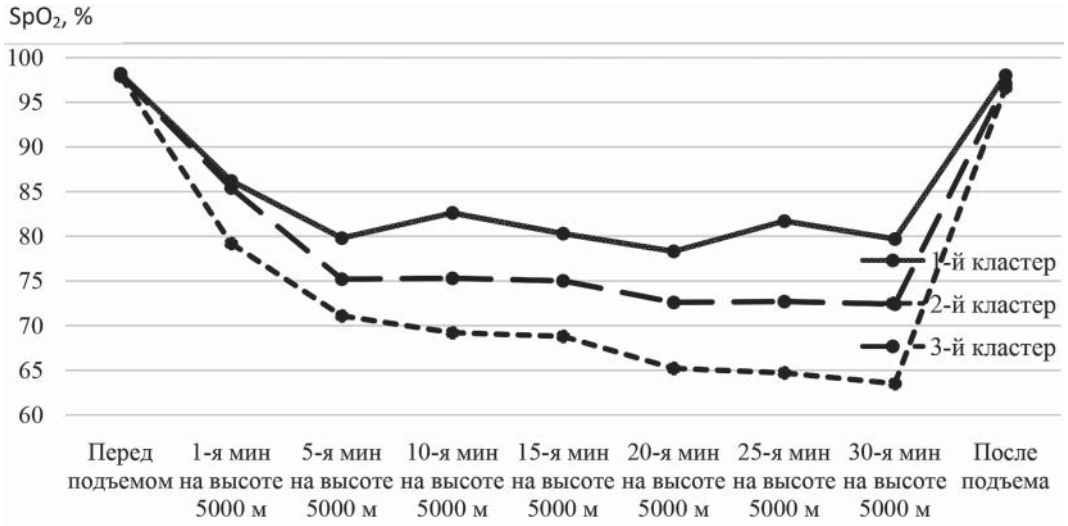


Рис. 1. Изменение сатурации крови у обследованных добровольцев при выполнении барокамерного подъема на 5000 м

по показателю сатурации крови. Построена модель дискриминантного анализа. Значения регрессионных коэффициентов предикторных переменных, вошедших в модель, представлены в таблице 1.

Подставив регрессионные коэффициенты в уравнение дискриминантного анализа, были рассчитаны диапазоны значений сатурации в зависимости от группы, сформированной по результатам кластеризации. Это позволило сформировать следующие критерии разделения добровольцев по группам устойчивости к умеренной степени гипоксии:

– высокоустойчивые – сатурация крови выше 75% (с 5-й по 25-ю мин нахождения на высоте 5000 м);

– среднеустойчивые – сатурация крови от 65 до 75% (с 5-й по 25-ю мин нахождения на высоте 5000 м);

– низкоустойчивые – сатурация крови ниже 65% (с 5-й по 25-ю мин нахождения на высоте 5000 м).

Кроме этого, целесообразно отдельно выделять 4-ю группу лиц, не способных полностью выполнить методику отбора, – неустойчивые к умеренным степеням гипоксии.

Таблица 1

Значения регрессионных коэффициентов предикторных переменных модели дискриминантного анализа

Предикторы уравнения	Регрессионные коэффициенты			p
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Свободный член	–1163,81	–801,846	–961,312	–
Подъем 1-я мин SpO_2	5,59	4,852	5,271	0,124
Подъем 5-я мин SpO_2	5,08	4,274	4,62	0,16470
Подъем 10-я мин SpO_2	7,05	6,064	6,692	0,09468
Подъем 15-я мин SpO_2	5,14	4,305	4,71	0,30803
Подъем 25-я мин SpO_2	5,37	3,879	4,331	0,00893

Анализ субъективных и объективных данных, полученных во время барокамерного подъема, позволил определить степень переносимости пробы с воздействием умеренной степени гипобарической гипоксии на фоне физической нагрузки при подъеме в барокамере на высоту 5000 м.

При анализе содержания оксигемоглобина в крови (SpO_2) выявлены 7 (17,5%) добровольцев с высокой переносимостью умеренных степеней гипоксии, 20 (50,0%) человек вошли в группу со средней переносимостью гипоксии и 12 (30,0%) человек были отнесены к группе с пониженной устойчивостью к умеренной степени гипоксии (табл. 2). Данные по обследуемому, отнесённому к группе неустойчивых, не подвергали статистическому анализу. Значимое снижение показателя SpO_2, свидетельствующее о различиях между группами, развивалось начиная с 5-й мин нахождения на высоте 5000 м.

Начиная с первой минуты подъема у всех обследуемых отмечали увеличение ЧСС. Максимальные значения данного показателя регистрировали на 25-й мин нахождения на высоте 5000 м. В среднем, возрастание ЧСС к этому времени составило 20,1±3,5 уд/мин. При этом в течение всего исследования уровень ЧСС был сопоставим между группами, что может свидетельствовать о хорошей адаптационной реакции системы кровообращения обследуемых в ответ на гипоксическое воздействие и не позволило использовать данный показатель при оценке устойчивости к гипоксии.

Сходные данные были получены при изучении динамики изменения АД и ЧДД. В течение всего времени наблюдения уровень АД оставался в пределах физиологической нормы, при этом различий между группами добровольцев выявлено не было.

Таблица 2

Содержание оксигемоглобина в крови добровольцев до, во время и после выполнения барокамерного подъема на 5000 м, %, M ± s

Степень переносимости гипоксии	Сроки исследования								
	Перед подъёмом	1-я мин	5-я мин	10-я мин	15-я мин	20-я мин	25-я мин	30-я мин	После подъёма
Высокоустойчивые, n=7	98,2±0,7	86,2±3,0*	79,8±3,6*#	82,6±2,0*#	80,3±3,3*#	78,3±3,3*#	81,7±1,9*#	79,7±2,3*#	98,0±0,9
Среднеустойчивые, n=20	98,0±0,7	85,4±5,1*	75,2±4,7*	75,3±3,5*	75±5,4*	72,6±5,1*	72,7±4,9*	72,4±3,8*	97,1±1,2
Низкоустойчивые, n=12	97,9±0,9	79,2±5,1	71,1±4,6	69,2±4,8	68,8±3,3	65,2±4,1	64,7±3,1	63,5±1,9	96,6±1,6

Примечание: * – различия с группой низкоустойчивых; # – с группой среднеустойчивых, p<0,05.

Реакцию системы кровообращения на физическую нагрузку в нормальных условиях и в условиях гипобарической гипоксии оценивали по величине ИР от 0 до 15. Перед подъемом во всех группах данный показатель соответствовал среднему уровню физической подготовленности, то есть находился в диапазоне 7–9 баллов. Во время барокамерного подъема регистрировали повышение данного индекса до уровня 12–14 баллов уже с 5-й мин подъема, что свидетельствовало об ухудшении переносимости физической нагрузки. Однако выявленное ухудшение не было критичным и соответствовало удовлетворительному уровню физической подготовленности. Данные изменения не имели достоверных различий между группами.

Самооценка самочувствия, количество примеров и ошибок по данным методики «счет-письмо», а также результаты, полученные при изучении скорости сложной сенсомоторной реакции, не отличались в группах и оставались на высоком уровне в течение всего времени подъема. Это может свидетельствовать о сохранении возможности критической оценки своего состояния в окружающей обстановке в условиях барокамеры и позволяет сделать прогноз в отношении развития сходных реакций в аналогичных условиях кислородной недостаточности.

Заключение. В условиях искусственно созданной гипобарии и гипоксии можно выделить следующие типы реакции организма на физическую нагрузку.

Первый тип (высокоустойчивые). Сатурация крови выше 75% через 5, 10, 15 и 25 мин нахождения на высоте 5000 м в течение 30 мин. Жалоб на изменение самочувствия нет. Постепенное снижение насыщения артериальной крови кислородом до 75–80% на фоне физической нагрузки к пятой минуте нахождения на высоте 5000 м с дальнейшим сохранением данного уровня сатурации на протяжении всего времени исследования.

Второй тип (среднеустойчивые). Сатурация крови от 65 до 75% через 5, 10, 15 и 25 мин нахождения на высоте 5000 м в течение 30 мин. Возможны жалобы на легкое головокружение, ощущение сердцебиения при выполнении нагрузки. Объективно можно определить развитие гиперемии лица и признаков эйфории. Характеризуется снижением насыщения артериальной крови кислородом до 70–75% в течение первых 5 мин нахождения на высоте 5000 м, в дальнейшем показатель сатурации не снижается ниже 65% в течение всего времени наблюдения.

Третий тип (низкоустойчивые). Сатурация крови ниже 65% через 5, 10, 15 и 25 мин нахождения на высоте 5000 м в течение 30 мин. В процессе подъема могут предъявляться жалобы на легкое головокружение, ощущение сердцебиения в покое и при выполнении нагрузки, повышенную потливость, ощущение нехватки воздуха, ухудшение зрения, затруднение при счете. Отмечается гиперемия лица, размашистые движения, изменение почерка. Первая минута подъема характеризуется быстрым снижением насыщения артериальной крови кислородом ниже 80% и дальнейшим медленно прогрессирующим снижением сатурации в течение всего подъема, значения которой к 25-й мин регистрируются на уровне 65% и ниже.

Четвертый тип (неустойчивые). Снижение насыщения артериальной крови кислородом в течение первых 10 мин подъема ниже 60%. Данные лица неспособны полностью выполнить пробу по методике отбора. При выполнении пробы они предъявляют жалобы на резкое ухудшение самочувствия, выраженную слабость, головную боль, одышку, чувство жара, потемнение в глазах. У них может появиться возбуждение или угнетение сознания, они не могут выполнить пробу полностью, у них затруднена речь, появляется размашистый почерк с пропуском слов и букв, во внешнем виде обращают на себя внимание бледность кожи, цианоз губ, нарушение координации движения.

Литература

1. Методики исследований в целях врачебно-летной экспертизы. – М.: Военное издательство, 1995. – 455 с.
2. Правила водолазной службы ВМФ. – М.: Военное издательство, 2003. – 286 с.
3. Головина, А.С. О влиянии интервальных гипоксических тренировок на параметры сердечного выброса / А.С. Головина [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10, № 7 – С. 336–337.

4. Голубев, В.Н. Состояние физической работоспособности после курса интервальных гипоксических тренировок / В.Н. Голубев [и др.] //Акт. пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур. – 2015. – № 3. – С. 35–41.
5. Никоноров, А.А. Применение адаптации к периодическому действию гипобарической гипоксии для повышения устойчивости организма спортсменов к соревновательным нагрузкам: автореф. дисс. … д-ра. мед. наук / А.А. Никоноров – Томск, 2002. – 39 с.
6. Тимофеев, Н.Н. Вопросы адаптации военнослужащих к условиям высокогорья / Н.Н. Тимофеев [и др.] // Акт. пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур. – 2012. – № 2. – С. 57–61.
7. Шишов, А.А. Барокамерные подъемы как метод специального обследования летного состава государственной авиации / Шишов А.А. [и др.] // Воен.-мед. журн., 2014. – № 4. – С. 54–58.

V.N. Bykov, O.V. Vetryakov, V.N. Tsygan, Yu.Sh. Khalimov, A.G. Anokhin, I.V. Fateev, M.V. Kaltygin, O.A. Tolstoy

Assessment of military personnel tolerance to hypoxia on the background of hypobaria and high physical activity

Abstract. *The tolerance of military personnel of motor-volitional type of activity to altitude hypoxia was assessed. With this aim, the research results concerning influence of physical activity on a range of physiological and psychophysiological factors of 40 volunteers in the course of pressure chamber research, modelling 5000 m ascent, were analyzed. It was determined that the change in levels of hemoglobin saturation in blood should be taken as the main criterion for division of the volunteers according to the tolerance to artificial hypobaria and hypoxia. Significant decrease of oxyhemoglobin in blood was registered from the first minute of being at the altitude of 5000 m. On the basis of developed technology four types of organism reactions on physical activity under the influence of artificial hypobaric hypoxia were defined. At high level of resistance to altitude hypoxia blood saturation in the majority of time periods under analysis is preserved at the level higher than 75%, mean stability is achieved when oxyhemoglobin concertation is in the range of 65–75%, while low stability is characterized by decrease of this factor up to 65%. Also, according to our opinion, the fourth type of reaction should be defined – unstable one that is characterized by rapid decrease of arterial blood ventilation during the first 10 min of ascent lower than 60% and development of clinical signs which are typical for an acute oxygen deficit. The application of suggested method of assessment of human tolerance to hypobaric hypoxia in pressure chamber conditions on the background of physical activity allows to prognosticate the development of similar reactions in military personnel when they perform physical activities in analogous hypoxia conditions, including highlands.*

Key words*: hypoxia, hypobaria, pressure chamber, highland, professional health, medical provision, functional state, tolerance.*

Контактный телефон +7-911-014-47-74; e-mail: o.v.vetryakov@mail.ru

УДК 616–003.725:615

Э.Ф. Степанова[1], А.Г. Курегян[1],
С.В. Печинский[1], Ю.Ю. Жидкова[2]

Выделение биологически активных веществ из растительных объектов в военно-полевой технологии лекарственных средств на примере крапивы двудомной *(Urtica dioica L.)*

[1]Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассмотрен вопрос рационального использования лекарственного растительного сырья в полевых условиях в военное время. Отмечена роль военно-полевой технологии лекарств как в историческом, так и в современном аспекте. Обозначен подход к выбору сырья, в основе которого лежит структура заболеваемости в военное время и фармакологический эффект лекарственного растительного сырья. Кровотечения и кровопотеря выделены как превалирующие в боевой патологии. На примере крапивы двудомной описан способ выделения биологически активных веществ в военно-полевой технологии, основанный на теоретической гипотезе авторов. Приведен химический состав листьев крапивы двудомной. Эксперимент проводили на модельном экстракте с предварительным определением содержания в нем каротиноидов и хлорофиллов, содержание суммы каротиноидов в листьях крапивы составило около 0,0349%, хлорофиллов – 0,3601%. Фракция каротиноидов детализирована по их виду. Доминирующим соединением признан лютеин. Подробно изложены материалы и методы исследования. Доказана эффективность в качестве экстрагентов петролейного эфира и 95% этилового спирта. Результат был достигнут последовательной обработкой исходного сырья несколькими экстрагентами в порядке уменьшения их полярности. Предложен способ разделения каротиноидов и хлорофиллов методом жидкостной экстракции. Описано изолирование каротинов, ксантофиллов и хлорофиллов из суммарного липофильного экстракта, не отягощенного другими группам и биологически активных веществ.*

Ключевые слова: *военно-полевая технология, крапива двудомная, экстракция, витамин К, каротиноиды, лютеин, хлорофиллы, ксантофиллы, каротины.*

Введение. Роль фитотерапии в военном здравоохранении сложно переоценить. В ситуациях, когда запасы лекарственных средств и изделий медицинского назначения исчерпаны или недоступны, использование природных источников с целью терапии и профилактики заболеваний является оправданным. В годы Великой Отечественной войны сбор лекарственных растений для этих целей было делом оборонного значения [6]. Изучение свойств, строения и методов выделения биологически активных веществ (БАВ) из растительных объектов с целью оценки их дальнейшего применения в полевых условиях военного времени легли в основу особого научного направления – военно-полевой технологии и контроля качества лекарственных средств. Основной задачей военно-полевой технологии является подбор перспективных растительных объектов и соотнесение их фармакологических эффектов с терапией патологических состояний и заболеваний, преобладающих в военное время. Так, кровотечения и кровопотери являются наиболее распространёнными боевыми патологиями, для лечения которых целесообразно применять фитопрепараты из лекарственного растительного сырья (ЛРС), способствующего увеличению свертываемости крови, стимулирующего гемопоэз, а на этапе восстановления целесообразно использовать витамин-содержащее ЛРС. Настой крапивы двудомной традиционно использовался для этих целей в медицине. Однако выделение БАВ из крапивы двудомной в аспекте военно-полевой технологии лекарств ранее не проводилось.

Следует отметить, что в контексте реализации Федеральной целевой программы «Развитие медицинской и фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 и дальнейшую перспективу» создание новых лекарственных препаратов на основе БАВ природного происхождения является актуальной задачей отечественного здравоохранения [8]. Реализация этих задач, а также современное состояние аналитических методов обусловливают более детальное изучение уже известных и широко применяемых растительных объектов, как, например, крапивы двудомной [2, 7, 9].

Лист крапивы является богатым источником витамина С, витамина К, а также каротиноидов. Содержание витамина К, предопределяющего кровоостанавливающие и гемопоэтические свойства растения, по данным разных авторов, составляет до 0,044%. В

то же время суммарное содержание каротиноидов, в частности лютеина, неоксантина, виолаксантина, β-каротина, ликопина, в этом виде сырья в некоторых случаях превышает 0,05% [2]. Доминирующим соединением каротиноидной природы является лютеин, относящийся к группе кислородсодержащих каротиноидов – ксантофиллам [3, 5, 6]. Каротиноиды и хлорофиллы являются неотъемлемыми участниками процесса фотосинтеза [5, 11]. Принимая во внимание этот факт, получение индивидуальных каротиноидов из природных источников с высокой степенью чистоты обязательно должно включать этап разделения этих групп БАВ. Разработка унифицированной технологии получения индивидуальных БАВ, в том числе каротиноидов, из растительных объектов могло бы вывести на качественно новый уровень военно-полевую технологию лекарственных средств в качестве особого научного направления военного здравоохранения.

Цель исследования. Разработать способ выделения БАВ из листьев крапивы двудомной.

Гипотеза исследования. Последовательная экстракция порции сырья растворителями с различной, а в некоторых случаях, специфической элюирующей способностью в отношении различных классов БАВ позволит получить каждую последующую фракцию, «не отягощенную» балластными веществами.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования выбраны две промышленные серии лекарственного сырья отечественных производителей (Закрытое акционерное общество фирма «Здоровье», серия 081214; Общество с ограниченной ответственностью производственно-коммерческая фирма «Фитофарм», серия 040914) и ЛРС, собранное в окрестностях г. Пятигорска в июне 2015 г., которому присвоен номер серии 110615.

Определение внешнего вида, влажности сырья, золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, анализ методом ультрафиолетовой спектрофотометрии проводили в соответствии с Государственной фармакопей XIII. При этом содержание экстрактивных веществ было определено согласно методу 3 общей фармакопейной статьи «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» ГФ XIII [1].

Модельный экстракт, содержащий суммарную фракцию каротиноидов и хлорофиллов, получали методом ремацерации: шрот, предварительно обработанный водой очищенной и спиртом этиловым 40 и 70%, заливали 6 частями экстрагента. В качестве экстрагента были исследованы 95% этилового спирта, ацетон и хлороформ, которые брали из расчета 1:10 (коэффициент поглощения сырья – 1,8). Настаивали в течение 2, 4, 6 и 7 суток с 6 объемами экстрагента, экстрагент сливали. Далее сырье заливали 2 объемами одноименного эктрагента, время экстракции – 24 ч, экстрагент сливали. Затем шрот повторно заливали 2 объемами экстрагента, время экстракции – 24 ч, экстрагент сливали. Экстракты объединяли, упаривали до объема 1 мл и подвергали разделению пигментов.

Объединенный экстракт, содержащий каротиноиды и хлорофилы, анализировали спектрофотометрически по следующей методике: 5 мл экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора до метки или 95% этилового спирта, или ацетоном, или хлороформом, раствор перемешивали (раствор А).

5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки тем же растворителем (раствор Б).

Измеряли спектр поглощения растворов Б в интервале длин волн от 200 до 750 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм, раствор сравнения – 95% этилового спирта (или ацетон или хлороформ).

Для количественных расчетов в качестве аналитической использовали длину волны при 445 нм (95% этилового спирта), 443 нм (ацетон), 458 нм (хлороформ). Параллельно в тех же условиях измеряли оптическую плотность стандартного образца (СО) лютеина (127-40-2 Sigma-Aldrich).

Приготовление раствора СО лютеина. Точную навеску СО лютеина, равную 0,10000 г, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 50 мл 95% этилового спирта (или хлороформа, или ацетона) доводили объем раствора до метки тем же растворителем (раствор А).

1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (раствор Б).

5 мл раствора Б переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем (раствор В).

Содержание каротиноидов в сырье в пересчете на стандартный образец лютеина в процентах расчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_x \times 50 \times 100 \times a_{ст} \times 1 \times 5 \times 100}{a_x \times 5 \times A_{ст} \times 100 \times 100 \times 50} \times \frac{100}{(100 - W)}$$

Расчет содержания каротиноидов и хлорофиллов при совместном присутствии проводили в соответствии с литературными данными [7, 9–11].

Разделение каротиноидов и хлорофиллов проводили методом жидкостной экстракции, используя экстрагенты различной полярности, в частности петролейный эфир и 95% этилового спирта.

Результаты и их обсуждение. Для получения достоверных экспериментальных данных необходимо было установить соответствие исходного сырья требованиям ГФ XIII, которое было проанализировано по следующим показателям: внешний вид, влажность (не более 13%), зола общая (не более 20%), зола, нерастворимая в кислоте хлористоводородной (не более 2%). Все три серии лекарственного растительного сырья соответствовали требованиям ГФ XIII. Так как в дальнейшей работе использовали экстракционные методы, то было определено содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной – 40, 70 и 95% этилового спирта [1].

В связи с тем, что в ходе эксперимента необходимо было получить модельный экстракт, содержащий каротиноиды и хлорофиллы, провели количественное определение этих соединений в исходном сырье методом спектрофотометрии, используя в качестве экстрагентов 95% этилового спирта и ацетон с содержанием 20% воды [9, 10, 12] (табл. 1, 2).

Таблица 1

Содержание каротиноидов в исходном сырье*

Номер серии	Содержание суммы каротиноидов, %			
	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	Δx	ε%
081214	0,03459	0,00024	0,00061	1,78
040914	0,03523	0,00033	0,00084	2,38
110615	0,03481	0,00037	0,00095	2,74

Примечание: * – данные получены для шести параллельных определений, обработанных статистически, p=0,95.

Таблица 2

Содержание хлорофиллов в исходном сырье*, %

Номер серии	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	Δx	ε%
081214	0,36012	0,000423	0,001088	2,99
040914	0,36861	0,000426	0,001094	3,00
110615	0,35007	0,000478	0,001228	3,40

Примечание: * – данные получены для шести параллельных определений, обработанных статистически, p=0,95.

Из таблиц 1 и 2 следует, что среднее значение содержания суммы каротиноидов в листьях крапивы составляет около 0,0349%, хлорофиллов – 0,3601%, что согласуется с данными, ранее опубликованными другими авторами [2, 5, 7].

Видвинутая нами гипотеза легла в основу теоретической схемы получения модельного экстракта из листьев крапивы двудомной, содержащего каротиноиды и хлорофиллы, представленной на рисунке 1. Достичь абсолютной специфичности растворителей в отношении каждого класса БАВ априори невозможно, однако частичную очистку сырья на каждом последующем этапе осуществить можно.

Нами предложено последовательное использование растворителей в порядке уменьшения их полярности. Дальнейшее подтверждение правильности сделанных предположений было проверено экспериментально.

Выбор условий получения суммарного экстракта включал анализ экстрагирующей способности каждого из экстрагентов, контроль динамики экстракции и установление времени контакта фаз на каждом этапе. Необходимость обработки исходного сырья раствором гидрокарбоната натрия была экспериментально подтверждена ранее [4]. По результатам эксперимента была исключена стадия настаивания с водой очищенной, так как профили спектров поглощения водной вытяжки и вытяжки, полученной с 40% этиловым спиртом, в ультрафиолетовой области идентичны. Как показал результат эксперимента, 70% этиловый спирт очищает шрот для последующей экстракции малополярными растворителями, являясь оптимальным экстрагентом для флавоноидов, извлекая этот класс БАВ. Далее в соответствии с предложенной схемой были использованы растворители, которые наиболее эффективно экстрагируют каротиноиды из любых объектов – 95% этиловый спирт, ацетон, хлороформ. В ходе получения экстрактов дополнительно изучали динамику экстрагирования. Электронные спектры поглощения экстрактов имели максимумы поглощения в интервале длин волн от 360 до 450 нм и около 660–670 нм, что подтверждает содержание в них суммы каротиноидов и хлорофиллов (рис. 2).

Таким образом, для дальнейшей работы были получены модельные экстракты, содержащие каротиноиды и хлорофиллы. Экспериментально установлены оптимальные условия получения модельного экстракта: экстрагенты, последовательно используемые для получения «очищенного шрота», – 40% этиловый спирт, 70% этиловый спирт; время экстракции на каждом этапе очистки шрота – по 24 ч; экстрагенты для получения модельного экстракта – 95% этиловый спирт, ацетон, хлороформ; метод экстракции – ремацерация; гидромодуль – 1:10.

Для дальнейшего успешного разделения каротиноидов и хлорофиллов и оценки результатов было определено среднее содержание каротиноидов в полученных экстрактах в пересчете на виолаксантин – около 0,0276%, в пересчете на СО лютеина – около 0,0306% и хлорофиллов – около 0,304%. Полученные данные свидетельствуют об эффективности экстракции на уровне 79%.

На следующем этапе исследования теоретически был разработан алгоритм разделения изучаемых пигментов на каротины, ксантофиллы и хлорофиллы, представленный на рисунке 3. При этом учитывались физико-химические свойства этих групп БАВ, растворителей, которые могли бы быть использованы, и способность хлорофиллов подвергаться омылению под действием гидроксида натрия с образованием более полярных, а следовательно, гидрофильных продуктов [3, 5].

Учитывая, что хлорофиллы и ксантофиллы являются более полярными соединениями, чем каротины, и способны экстрагироваться 95% этиловым спиртом, а петролейный эфир является универсальным растворителем для липофильных соединений, упаренные экстракты растворяли в петролейном эфире и прибавляли 25 мл 95% этиловым спиртом. Для четкого разделения органических слоев в систему добавляли 2,5 мл воды очищенной. После экстракции верхний слой содержал каротины и хлорофиллы, нижний слой ксантофиллы и хлорофиллы. Далее нижний слой переносили в другую делительную воронку.

Фракцию каротинов и хлорофиллов в петролейном эфире обрабатывали раствором натрия гидроксида. Омыленные хлорофиллы экстрагировали этиловым

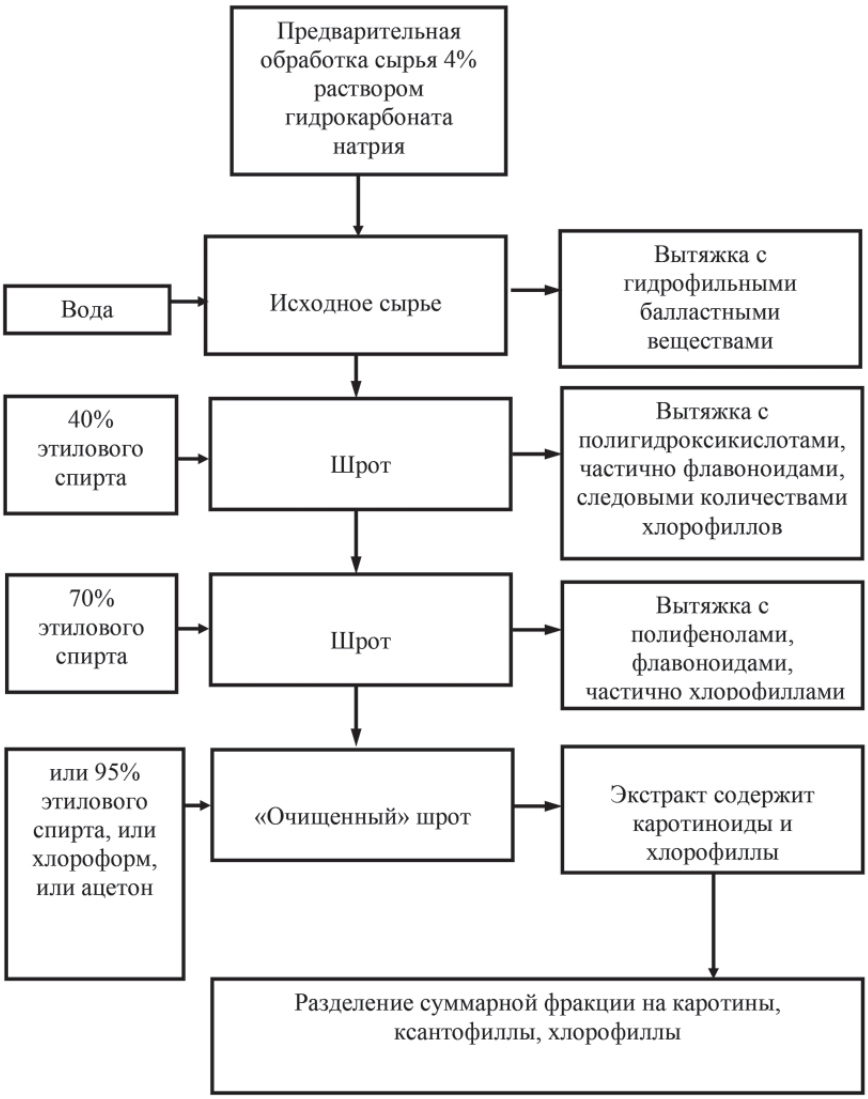


Рис. 1. Теоретическая схема получения модельного экстракта из листьев крапивы двудомной, содержащего каротиноиды и хлорофиллы

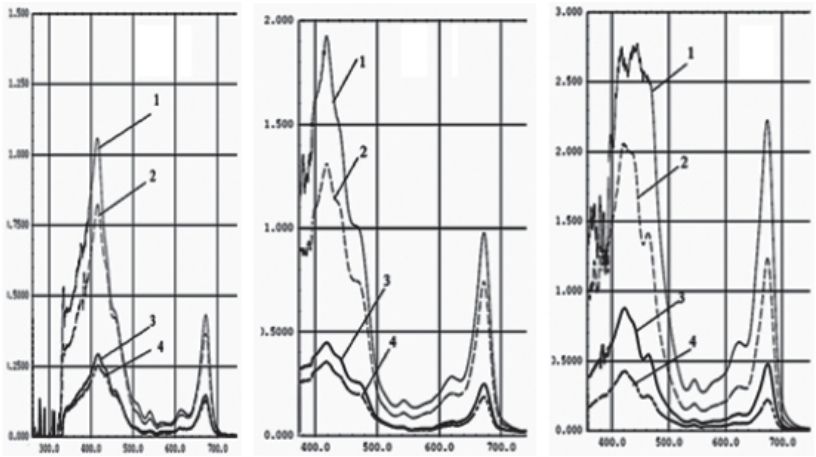


Рис. 2. Динамика экстракции липофильной фракции, содержащей каротиноиды и хлорофиллы: 1 – на 2-е сутки; 2 – на 4-е сутки; 3 –на 6-е сутки, 4 – на 7-е сутки; экстрагент: а – ацетон; б – 95% этиловый спирт; в – хлороформ

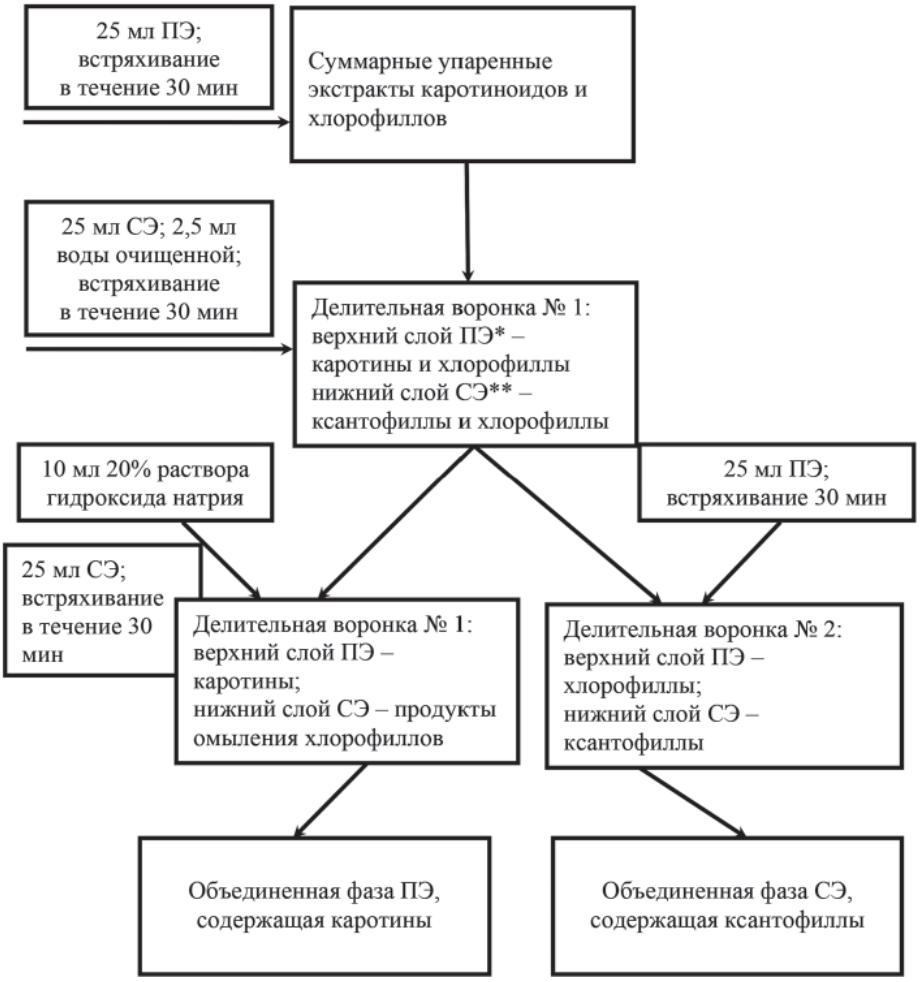


Рис. 3. Схема разделения каротинов, ксантофиллов и хлорофиллов: *ПЭ – петролейный эфир; **СЭ – спирт этиловый

спиртом. Петролейная фракция содержала каротины.

Спиртовую фракцию, содержащую ксантофиллы и хлорофиллы, обрабатывали петролейным эфиром. В результате хлорофиллы концентрировались в петролейном эфире, а ксантофиллы как более полярные соединения экстрагировались этиловым спиртом.

Измерение спектра поглощения объединенной спиртовой фракции после разделения ксантофиллов и хлорофиллов показало, что его профиль характерен для ксантофиллов. Наличие трех максимумов поглощения при 422, 445 и 474 нм и сравнение со спектром СО лютеина подтвердило, что в спиртовой фазе преимущественно содержался лютеин.

Спектр поглощения суммарной каротиновой фракции в петролейном эфире имел профиль, характерный для каротинов с положением максимумов поглощения при 426 нм, 451 нм, 478 нм. Количественное определение каротинов показало их содержание на уровне 0,00841%, среднее значение содержания ксантофиллов в пересчете на лютеин составило 0,02090%.

Заключение. Изучение условий получения суммарной липофильной фракции, содержащей сумму каротиноидов и хлорофиллы, и экспериментальный выбор условий разделения этих соединений в целом подтвердили правильность изначально предложенного алгоритма и позволили скорректировать некоторые первичные теоретические позиции. В частности, целесообразно исключить стадию настаивания с водой очищенной и оставить стадию настаивания сырья с 40% этиловым спиртом в связи с практически полной идентичностью экстрагируемых соединений. При этом настаивание исходного сырья с растворителями в порядке уменьшения их полярности дало возможность получить суммарный экстракт, содержащий только каротиноиды и хлорофиллы.

На основании вышеизложенного экспериментального материала предложен способ разделения таких растительных пигментов, как каротиноиды и хлорофиллы, методом жидкостной экстракции. Предложенная схема позволила провести изолирование каротинов и ксантофиллов. Разработанный подход

апробирован на трех сериях сырья, соответствовавших требованиям ГФ XIII.

Предложенный способ выделения биологически активных веществ крапивы двудомной может рассматриваться в качестве примера для дальнейшего внедрения в военно-полевую технологию лекарственных средств.

Литература

1. Государственная фармакопея РФ XIII изд. – М.: ФЭМБ, 2015. – 3768 с.
2. Каримов, Д.Р. Оптимизация условий выделения хлорофиллов из крапивы двудомной (Urtica dioica L.) и спирулины (Spirulina platensis) / Д.Р. Каримов [и др.] // Химия растительного сырья. – 2014. – № 4. – С. 189–196.
3. Копытько, Я.Ф. Применение, химический состав и стандартизация сырья и препаратов Urtica (обзор) / Я.Ф. Копытько, Е.С. Лапинская, Т.А. Сокольская // Хим.-фарм. журн. – 2011. – № 10. – С. 32–41.
4. Курегян, А.Г. Получение каротиноидов и их идентификация методами спектроскопии в ИК- и УФ-областях / А.Г. Курегян, С.В. Печинский // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2016. – № 1. – С. 22–27.
5. Курегян, А.Г. Структура и биологические функции каротиноидов (обзор) / А.Г. Курегян, С.В. Печинский // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2013. – № 9. – С. 4–15.
6. Мирошниченко, Ю.В. Подвиг фармацевтических работников в годы блокады Ленинграда (к 70-летию полного освобождения советскими войсками Ленинграда от немецко-фашистской блокады) / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1 (45). – С. 246–251.
7. Пат. № 2531940 Российская Федерация, МПК G01N33/15. Способ спектрофотометрического количественного определения в листьях крапивы двудомной при совместном присутствии хлорофилла, каротиноидов и гидроксикоричных кислот / О.В. Тринеева и др.; опубл. 27.10.2014, БИ № 30.
8. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013 – 2020 годы» // Собр. законодательства РФ. – 2014. – № 18 (ч. 1). – Ст. 2152. – 5 мая.
9. Asmare, A.M. Investigation of microalgae co-cultures for nutrient recovery and algal biomass production from dairy Manure / A. M. Asmare, B. A. Demessie, G. S. Murthy // Applied Engineering in Agriculture. – 2014. – Vol. 30 (2). – P. 335–342.
10. Brix, H. Chlorophylls and carotenoids in plant material / H. Brix // Protokol Plants Chlorophyll a, b carotenoids ethanol. – 2009. – P. 1–3.
11. Nayek, S. Spectrophotometric analysis of chlorophylls and carotenoids from commonly grown fern species by using various extracting solvents / I. Choudhury, N. Jaishee, R. Suprakash // Research Journal of Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 4 (9). – P. 63–69.
12. Rosdina, R. Carotenoids concentration detection investigation: a review of current status and future trend / R. Rosdina, A. Mohd, S. Mohammad // International Journal of bioscience, biochemistry and bioinformatics. – 2013. – Vol. 3. – P. 446–472.

E.F. Stepanova, A.G. Kuregyan, S.V. Pechinsky, Yu.Yu. Zhidkova

Isolation of biologically active substances from plant objects in military field technology by the example of *Urtica dioica L.*

Abstract. *The issue of rational use of medicinal plant raw materials in the field during wartime is considered. The role of the military field technology of medicines is noted, both in the historical and in the modern aspect. An approach to the selection of raw materials based on the structure of morbidity in wartime and the pharmacological effect of medicinal plant raw materials is outlined. Bleeding and blood loss are highlighted as prevalent in combat pathology. On the example of a nettle, a method for biologically active substances isolation in military field technology is described, based on the theoretical hypothesis of the authors. The chemical composition of nettle leaves is given. The content of carotenoids (up to 0,05% in total) was classified due to their kind. The dominant compound is lutein. The materials and methods of the study are described in detail. The effectiveness of petroleum ether and ethyl alcohol 95% in a role of extractants is proved. The result was achieved by successive treatment of the feedstock with several extractants in the decreasing order of polarity. A method for separating carotenoids and chlorophylls by the method of liquid extraction is proposed. Isolation of carotenes, xanthophylls and chlorophylls from the total lipophilic extract, not contaminated by other groups of biologically active substances, is described.*

Key words: *military field technology, stinging nettle, extraction, vitamin K, carotenoids, lutein, chlorophylls, carotene, xanthophylls.*

Контактный телефон: +7-928-919-83-35; e-mail: EFStepanova@yandex.ru

УДК 543.062.004.13:615.33

Е.Н. Семенова, Е.И. Саканян, С.И. Кулешова

Сравнительная характеристика методов количественного определения, используемых при стандартизации и последующей оценке качества антибиотиков

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Резюме. *Обозначена значимость и востребованность антибиотических лекарственных средств. Приведены сведения о количестве представленных на отечественном фармацевтическом рынке лекарственных препаратов - антибиотиков. Отмечено, что недоброкачественность антибиотиков – это одна из возможных причин появления резистентных форм штаммов микроорганизмов, следовательно, стандартизация и оценка качества этой группы лекарственных средств является важной задачей фармакопейного анализа. Приведен понятийный аппарат, представлена классификация антибиотиков с учетом химического строения, механизма, спектра и типа действия. Проведен анализ отечественных и зарубежных фармакопейных стандартов, регламентирующих качество лекарственных средств – антибиотиков. Показано, что ведущими мировыми фармакопеями для оценки содержания действующего вещества в лекарственных средствах на основе антибиотиков используются биологические, химические и физико-химические методы анализа. Кратко описаны как фармакопейные методы количественного определения антибиотиков в лекарственных средствах, так и методы, предложенные отдельными группами исследователей, а также проведен их сравнительный анализ. Особое внимание уделено группе антибиотиков- аминогликозидов как одной из первых введенных в медицинскую практику (неомицин, канамицин, тобрамицин, стрептомицин, амикацин и др.). Отмечено, что при передозировке при приеме антибиотиков группы аминогликозидов могут возникнуть нежелательные реакции, вызывающие ото- и нефротоксичность, нейромышечную блокаду и ряд других серьезных последствий. В связи с этим вопрос совершенствования существующих и разработка новых методов количественного определения для данной группы антибиотиков является актуальным. Отмечена перспективность использования турбидиметрического метода количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов в отечественной системе стандартизации и контроля качества этих лекарственных средств.*

Ключевые слова: *антибиотики, аминогликозиды, методы количественного определения антибиотиков, методы количественного определения аминогликозидов, качество, лекарственные средства, стандартизация, турбидиметрический метод.*

Введение. Несмотря на наличие большого количества лекарственных средств и методов, предназначенных для лечения инфекционных заболеваний, данная группа заболеваний остается значимой для здравоохранения, так как, по данными Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день инфекции занимают 3–4 место в рейтинге причин смертности населения земного шара [5]. Важнейшим аспектом борьбы человечества с инфекционными агентами является расширение ассортимента антибактериальных препаратов, к числу которых относятся антибиотики, обеспечение их качества и клинической эффективности. Антибиотики являются одной из наиболее широко востребованных групп лекарственных средств, находящих применение в различных областях клинической медицины. В большинстве развитых стран они занимают ведущее место по объему производства и потребления. Сегмент рынка лекарственных средств (ЛС) антибиотиков в разных странах составляет 6–21% от всего фармацевтического рынка. По данным Государственного реестра лекарственных средств, на начало 2017 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано более 1000 препаратов – антибиотиков отечественного и зарубежного производства. Антибактериальные средства в РФ включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В 2017 г. они представлены 50 международными непатентованными наименованиями. Согласно данным отечественных и зарубежных периодических изданий, применение некачественных антибиотиков приводит к хронизации заболеваний, росту инвалидизации и смертности, а самое главное – к формированию высокорезистентных штаммов микроорганизмов [14]. В этой связи вопросы стандартизации и последующего контроля качества лекарственных средств группы антибиотиков приобретают особую актуальность. Одним из основных показателей качества антибиотиков является количественное определение. Методы, используемые для количественного анализа, их специфичность, чувствительность, воспроизводимость и т. д. постоянно совершенствуются и модифицируются, так как правильный их выбор определяет в дальнейшем и качество ЛС.

Цель исследования. Изучить методы количественного определения, используемые при стан-

дартизации и оценке качества антибиотиков, а также провести их сравнительный анализ на примере антибиотиков группы аминогликозидов.

Материалы и методы. Теоретическую и методологическую основу исследований составили издания отечественных и зарубежных фармакопей, научные труды российских и иностранных авторов в области стандартизации и контроля качества антибиотических лекарственных средств, а также данные различных информационно-аналитических систем, в том числе Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС). В ходе исследований применялись латентно-семантический, исторический и структурно-логический методы, контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время под термином «антибиотики» понимают химиотерапевтические лекарственные средства на основе химических соединений биологического происхождения (природные), а также их полусинтетических производных и синтетических аналогов, обладающих избирательным антибактериальным действием, а также противогрибковой и противоопухолевой активностью.

Разнообразие видов антибиотиков и механизмов их воздействия на микроорганизмы явилось причиной разделения антибиотиков на группы (табл.1). В основу классификационных признаков были положены: химическое строение, механизм, спектр и тип действия [1, 4] .

Наиболее значимой для выбора метода количественного определения является классификация по химическому строению. Вместе с тем для определения активности антибиотиков в отношении микроорганизмов учитывают и другие типы классификаций, в том числе по спектру и типу действия.

В настоящее время ведущими мировыми фармакопеями для оценки содержания действующего вещества в ЛС на основе антибиотиков предпочтение отдается двум методам: микробиологическому (30–69% монографий) и методу высокоэффективной газожидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (28–65% монографий) [3, 18, 19, 24–26, 36]. Существенно реже используются титриметрические методы (3–7% монографий) и всего в 1–2% случаев – спектрофотометрические методы.

Установлено, что количественное определение антибиотиков групп аминогликозидов, макролидов, гликопептидов и полипептидов в большинстве случаев осуществляют микробиологическим методом.

Основным методом количественного определения беталактамных антибиотиков, согласно монографиям Европейской (Ph. Eur.), Американской (USP), Британской (BP) и Японской (JP) фармакопей является ВЭЖХ. Согласно Международной фармакопее (Ph. Int), количественное определение пенициллинов проводят спектрофотометрическим методом по реакции с имидазолом ртути (II) хлоридом. В USP предусмотрено определение пенициллинов йодометрическим методом. Микробиологическим методом диффузии в агар проводят количественное определение антибиотиков группы беталактамидов по Государственной фармакопее (ГФ) РФ, USP, Ph. Int., Ind. P [3, 18, 19, 24–26, 36].

Одной из первых групп антибиотиков, введенных в медицинскую практику, является группа аминогликозидов. Группа аминогликозидов – это антибиотики широкого спектра действия, имеющие схожее химическое строение, аналогичные антимикробные и фармакологические характеристики. На сегодняшний день группа аминогликозидов насчитывает более 10 природных антибиотиков, продуцируемых микроорганизмами рода *Actinomyces* (неомицин, канамицин, тобрамицин и др.), рода *Micromonospora* (гентамицин), рода Streptomyces (стрептомицин) и несколько полу-

Таблица 1

Классификации антибиотиков

Тип классификаций	Группа антибиотиков						
По химическому строению	углеводные (аминогликозиды)	макроциклические (макролиды, полиеновые)	хиноны и подобные им соединения (тетрациклины)	аминокислоты, пептиды и пептолиды (бета-лактамы: пенициллины, цефалоспорины; полипептиды; гетеромерные пептиды)	ароматические антибиотики	антибиотики другой структуры	
По механизму действия	повреждение клеточной мембраны	нарушение биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки	нарушение отдельных процессов трансляции	нарушение энергетического обмена	нарушение биосинтеза нуклеиновых кислот		
По спектру действия	влияющие преимущественно на грамположительные микроорганизмы	влияющие преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы	Широкого спектра действия	противогрибковые	противотуберкулезные	противоопухолевые	влияющие на простейших
По типу действия	бактерицидные (вызывающие гибель микроорганизмов-β-лактамные антибиотики, аминогликозиды)			бактериостатические (нарушающие способность микроорганизмов к делению (макролиды, аминогликозиды, тетрациклины)			

синтетических, полученных на их основе (например, амикацин, являющийся производным канамицина А).

Классификация ЛС группы аминогликозидов основывается на последовательности введения отдельных препаратов в практику, особенностях антимикробного спектра новых препаратов, их химического строения, а также происхождения природные или полусинтетические. Как правило, выделяют три поколения препаратов группы аминогликозидов (табл. 2).

Таблица 2

Классификация антибиотиков группы аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин Неомицин Канамицин Мономицин	Гентамицин Сизомицин Тобрамицин	Амикацин Нетилмицин Изепамицин

Антибиотики-аминогликозиды показаны при лечении нозокомиальных инфекций различной локализации, эффективны при бактериемии, сепсисе, при эндокардите, остеомиелите, осложненных внутрибрюшных инфекциях. Особое место занимают лекарственные препараты антибиотиков группы аминогликозидов в комбинированной терапии туберкулеза. Весьма важной является активность прежде всего стрептомицина в отношении некоторых особо опасных высококонтагиозных моноинфекций (чума, туляремия, бруцеллез).

Оценивая значение ЛС группы аминогликозидов на современном этапе клинической медицины, а также учитывая достаточно серьезные нежелательные реакции при передозировке (ото- и нефротоксичность, нейромышечная блокада), вопросы стандартизации и контроля качества лекарственных средств данной группы антибиотиков приобретают особую актуальность.

На сегодняшний день ведущими мировыми фармакопеями для количественного определения большинства антибиотиков группы аминогликозидов рекомендованы биологические методы анализа. Так, в Европейской, Американской, Британской и в Индийской фармакопеях используются две разновидности методов биологического анализа: метод диффузии в агар и турбидиметрический метод. В отечественной фармакопейной практике (Фармакопеях Союза Советских Социалистических Республик и ГФ РФ) применяется только диффузионный метод [3, 18, 19, 24–26, 36].

Изначально для оценки качества антибиотиков использовались микробиологические методы анализа, основанные на непосредственном биологическом действии антибиотиков в отношении подобранных высокочувствительных микроорганизмов. Это объясняет большую информативность и объективность микробиологических методов по сравнению с химическими, так как они позволяют определить не только общее содержание антибиотиков, но и их физиологически активные формы. Именно поэтому микробиологические испытания рекомендованы в качестве арбитражных методов при разрешении сомнений, касающихся возможного снижения или потери активности антибиотиков [9, 36].

В настоящее время биологические методы не только широко используются для количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов, но и продолжают совершенствоваться.

Для количественного определения антибиотиков-аминогликозидов методом диффузии в агар Американская фармакопея рекомендует использование стандартной кривой однодозного метода (5 1 дизайн), Британская и Бразильская фармакопеи – трехдозный (3×3 дизайн) и двухдозный (2×2 дизайн) варианты соответственно. Вместе с тем, данные экспериментальные дизайны метода имеют определенные преимущества и недостатки. Так, двухдозный и трехдозный варианты используются для исследований, поскольку дают информацию о значениях регрессии и параллелизме между кривыми стандарта и образца, однако они являются достаточно трудоемкими и затратными. Однодозный метод (5×1 дизайн), позволяет проводить оценку большого числа образцов, но необходимость коррекции делает расчеты сложными и более восприимчивыми к ошибкам. FR. Lourenço et al. сравнили одно-, дву- и трехдозные дизайны при определении антимикробной активности гентамицина методом диффузии в агар. Объединение положительных характеристик двудозного и однодозного вариантов метода представляет значительный интерес и позволяет, по мнению авторов, получить более надежные результаты. Предложен альтернативный 3×1 дизайн метода, который может быть использован для повседневного анализа качества лекарственных средств, содержащих гентамицин, поскольку позволяет резко сократить объем исследований и материала для статистической обработки, а также имеет преимущество в отношении более низкой стоимости анализа [28].

Другая разновидность биологического анализа – метод турбидиметрии, включающий количественный анализ, основанный на интенсивности света, поглощенного взвешенными частицами – клетками микроорганизмов. Принцип метода – логарифмическая зависимость степени угнетения роста испытуемого микроорганизма от концентрации антибиотика. При добавлении определенных количеств антибиотика наблюдается задержка роста испытуемого микроорганизма, при этом изменяется интенсивность поглощенного ими света.

Турбидиметрический метод анализа является в настоящее время наиболее перспективным, так как в сочетании с развитием инструментального оборудования дает широкие возможности, значительно сокращая временные и экономические затраты, обеспечивая вместе с тем получение высокоточных и достоверных результатов.

Весьма интересной в этом направлении является работа группы исследователей с FR. Lourenço [29], в которой была предложена модификация турбиди-

метрического метода анализа апромицина путем использования системы кинетического считывания микропланшетов. Разработанная методика требует значительно меньшего количества материалов, используемых в анализе (растворы антибиотиков, питательные среды), а также сочетает в себе преимущества микробиологических и физико-химических методов анализа.

F. Lotfipour et al. [27] предложили использовать турбидиметрический метод анализа амикацина совместно с полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени, что позволяет быстро на высокочувствительном и надежном уровне подсчитать точное количество микроорганизмов.

Европейская фармакопея, Фармакопея Соединенных Штатов Америки, а также Японская Фармакопея для количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов предполагают использование ВЭЖХ. Однако аминогликозидные антибиотики не обладают флуоресценцией и не поглощают в ультрафиолетовой области, в связи с этим детекция аминогликозидных антибиотиков представляет серьезную проблему. Для детектирования аминогликозидов используют реакции комплексообразования с реагентами, имеющими группировки, способные поглощать в ультрафиолетовой области (1-фтор-2,4-динитробензол) либо обладающие способностью к флуоресценции (флуорескамин, дансилхлорид, о-фталевый ангидрид) [8].

Вместе с тем в связи с бурным развитием в последние десятилетия ВЭЖХ ряд исследований направлены на поиски возможностей более широкого применения данного метода для количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов.

Так, А. Тополян и др. [35] предложили подход основанный на дериватизации аминов с использованием трис-(диметоксифенил)-метилиевых солей для селективной модификации аминогликозидных антибиотиков. Модификация происходит по аминогруппе при первичном атоме углерода, присоединяемый остаток имеет ароматическую природу и несет перманентный положительный заряд, что позволяет легко детектировать аминогликозидные антибиотики методами масс-спектрометрии и обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Для количественного определения тобрамицина предложено использовать предварительное комплексообразование с динитрофенилом (ДНФ). Образующиеся в результате реакции ДНФ-производные аминогликозидов обладают высоким светопоглощением при 350 нм, что позволяет использовать для их определения УФ-детектор [12].

N. Megoulas and M. Koupparis [30] проведена количественная оценка гентамицина и канамицина в лекарственном препарате методом жидкостной хроматографии с терморaспыляющим детектором (температура испарения 50°С и давление 3 Бар, в качестве газа переносчика использован азот). Канамицин и четыре компонента гентамицина элюировались через 3,2; 4,6; 5,9; 7,1 мин соответственно с хорошим разрешением. Логарифмический градуировочный график для общего содержания гентамицина линеен в пределах 35–240 мкг/мл.

Метод ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием был применен для количественного определения семи антибиотиков-аминогликозидов (дибекацин, фрамицетин, канамицин, нетилмицин, сизомицин, тобрамицин и гентамицин) в фармацевтических препаратах, используя для этих целей постколоночный синтез их производных с о-фталевым альдегидом. Метод дает сопоставимые результаты с данными, полученными при использовании фармакопейного микробиологического метода [20].

ВЭЖХ с амперометрическим детектированием применяют для количественного определения тобрамицина, канамицина и неомицина В [8].

За несколько десятилетий терапевтического применения антибиотиков группы аминогликозидов, помимо развития основных фармакопейных методов, разработано также большое число альтернативных методов их количественного определения, включаемых в нормативную документация. Весьма перспективным является применение электрофоретических методов. В фармацевтическом анализе, в основном из-за полуколичественной характеристики, метод электрофореза применялся в ограниченном объеме, преимущественно для разделения макромолекул. Однако введение капиллярного формата сделало возможным проводить полное количественное и автоматизированное определение сложных смесей. Этот принцип находит все более широкое применение. Метод капиллярного электрофореза (КЭ) включен в отечественную и зарубежную фармакопейную практику [10, 16].

C. Flurer [21] показана возможность идентификации и разделения двенадцати аминогликозидных антибиотиков с использованием капиллярного электрофореза при прямом УФ-детектировании. При этом количественное определение дигидрострептомицина и стрептомицина осуществляют в 160 мМ растворе тетрабората натрия с линейностью градуировочного графика в диапазоне 0,05–1 мг/мл. Возможность этого количественного определения также продемонстрирована для таких соединений, как амикацин, канамицин А и тобрамицин, с использованием сизомицина в качестве внутреннего стандарта.

Метод КЭ подробно описан для случаев его использования при анализе растворов для инъекций, содержащих гентамицин сульфат. Разделение проводят с применением кварцевого капилляра и боратного буфера (pH 9,4, конц. 0,150 М, длина волны 195 нм) [22].

Ряд сведений о возможностях применения КЭ отмечены в отечественной литературе. Работы такого типа были во многом связаны с созданием отечественных систем КЭ «Капель». Так, в 2012 г. в РФ была аттестована методика М 08-01-2012 «Определение антибиотиков в готовых лекарственных средствах ветеринарного назначения», разработанная специали-

стами группы компаний «Люмэкс». Метод измерений основан на извлечении антибиотика-гентамицина из образцов лекарственных препаратов, дальнейшем разделении и количественном определении методом КЭ. Высокая точность количественного определения антибиотиков обеспечивается использованием метода внутреннего стандарта [6].

Большое число исследований, направленных на количественное определение антибиотиков группы аминогликозидов в различных лекарственных средствах, посвящено использованию спектроскопических методов, основанных на определенных свойствах антибиотиков – появление характерных полос в видимой области спектра под воздействием различных реагентов.

M. Omar et al. [31] разработали новый спектрофлуориметрический метод определения амикацина, неомицина и тобрамицина в фармацевтических препаратах. Метод основан на реакции антибиотиков с нингидрином и фенилацетальдегидом в буферной среде (pH 6), что приводит к образованию флуоресцирущих продуктов. Предложенный метод был успешно применен для анализа лекарственных препаратов, содержащих антибиотики-аминогликозиды в различных лекарственных формах.

Этой же группой исследователей годом позже был предложен другой высокочувствительный спектрофлуориметрический метод количественного определения неомицина, тобрамицина и канамицина, основанный на реакции Ганча. Интенсивность флуоресценции полученных производных прямо пропорциональна концентрации антибиотиков и позволяет определять последние на уровне микроколичеств (в диапазоне 10–60 нг/мл, 40–100 нг/мл, 5–50 нг/мл для неомицина, тобрамицина и канамицина соответственно) [32].

На основе реакции между аминогруппами в молекуле гентамицина и о-фталевым ангидридом, протекающей в щелочной среде, предложен метод флуориметрического определения гентамицина в липосомальной форме. Авторами было исследовано влияние некоторых факторов на ход реакции (количество о-фталевого ангидрида, время реакции) и определены оптимальные условия ее протекания. Установлено, что липосомальные липиды, не содержащие свободные аминогруппы, не оказывают никакого влияния на реакцию. Калибровочная кривая линейна в диапазоне концентраций 0,5–4,0 мкг/мл [23].

Для количественного определения неомицина в глазных каплях адаптирован модифицированный метод Бертло, широко используемый для определения мочевины. Были оптимизированы экспериментальные условия для успешного определения неомицина в интервале концентраций 77–154 мкг/мл. Полученные результаты оказались сопоставимы с референтным микробиологическим методом [33].

Ряд работ посвящен исследованиям количественного определения антибиотиков, основанным на использовании сенсибилизированной люминисценции ионов Eu^{3+} и Tb^{3+}. В частности, было предложено количественное определение шести аминогликозидов в фармацевтических препаратах. Метод основан на образовании комплексных соединений антибиотиков с ионами лантанидов, в которых ионы Eu^{3+} проявляют интенсивную люминисценцию при λ=616нм [34].

Перспективный способ количественного определения антибиотиков-аминогликозидов в фармацевтических препаратах, основанный на спектроскопии в ближней инфракрасной (БИК) области, был предложен M. Sarragucë et al. [35]. Метод разработан для количественного определения неомицина сульфата в таблетках и предполагает измерения в режиме отражения с использованием Фурье-спектрометра. Для построения калибровочной модели использован метод частичных наименьших квадратов. Проведенный анализ показал применимость разработанной методики для оценки качества лекарственных средств группы антибиотиков. Результаты определения неомицина сульфата были подтверждены с помощью ВЭЖХ с предварительной дериватизацией с фенилизоцианатом.

Сравнительно недавно стали появляться работы посвященные использованию резонансного рэлеевского рассеяния света (РРС) в количественном анализе. РРС-методики определения аминогликозидов основаны на ассоциации протонированных по аминогруппам молекул аналита и противоположно заряженного красителя, полиэлектролита или функциональных групп поверхности наночастицы. Полученные таким образом ассоциаты могут давать интенсивный сигнал РРС. Однако сигнал могут давать и другие присутствующие в пробе катионогенные соединения, посторонние ионы и макромолекулы. В этой связи Т.О. Самариной и др. [13] для повышения селективности количественного определения аминогликозидного антибиотика амикацина методом РРС был предложен способ, основанный на ковалентном связывании аналита с водорастворимым полимером с последующим измерением интенсивности рэлеевского рассеяния света. Амидную связь амикацина с сополимером 4-стиролсульфоновой и малеиновой кислот формировали карбодиимидным методом. Были выбраны условия проведения этой реакции для получения максимальной интенсивности рассеяния продукта (время 15 мин, pH 7, ионная сила 0,02, измерение рассеяния при 362 нм).

Общим недостатком описанных физико-химических методов анализа при количественном определении антибиотиков группы аминогликозидов ввиду особенностей их химического строения является необходимость длительной пробоподготовки: проведение реакции дериватизации или различного вида обработки образцов с целью получения комплексных соединений или ассоциатов.

Следующей группой методов, привлекающих большой интерес благодаря экспрессности и экономичности, являются электрохимические методы. Среди них для количественного определения антибиотиков

в фармацевтических препаратах чаще всего используют вольтамперометрию и потенциометрию [2, 8].

Реакцию комплексообразования аминогликозидов с медью (II) в качестве реакции дериватизации предложено использовать в последующем определении антибиотиков методами потенциометрии с ионоселективными электродами и вольтамперометрии на границе раздела двух несмешивающих растворов электролитов, а также спектрофотометрическим методом. Установлено, что при дериватизации антибиотика медью (II) расширяется диапазон определяемых концентраций по сравнению с немодифицированным антибиотиком, снижается предел обнаружения. Разработаны ионселективные электроды и методики для потенциометрического определения гентамицина и амикацина в наносомальном лекарственном препарате [11].

Встречаются исследования, посвященные разработке ионометрического способа определения гентамицина и канамицина в лекарственных формах с использованием электродов с пластифицированными мембранами на основе ионного ассоциата гентамицина с тетрафенилборатом [7].

Л. Шайдаровой и др. [17] изучено электрохимическое окисление гентамицина на графитовом электроде, модифицированном неорганической пленкой гетеровалентного оксида – цианида рутения, и разработан способ его вольтамперометрического определения в стационарных и проточно-инжекционных условиях.

Разработаны методики количественного определения стрептомицина в лекарственных препаратах (таблетки, порошки для инъекций) методом вольтамперометрии с использованием ртутно-пленочного электрода [15].

Электрохимические методы достаточно просты в исполнении, не требуют дорогостоящего оборудования, однако необратимый характер окисления определяемых соединений и адсорбция продуктов их окисления на поверхности электрода ухудшают метрологические параметры результатов анализа.

Заключение. Для количественного определения антибиотиков группы аминогликозидов применяют различные физико-химические методы – спектральные, хроматографические, электрохимические. Однако ведущими мировыми фармакопеями рекомендованы микробиологические методы. В этой связи весьма перспективным является дальнейшее изучение вопроса внедрения турбидиметрического метода анализа, учитывая описанные выше преимущества метода, в отечественную практику стандартизации и контроля качества антибиотиков группы аминогликозидов.

Литература

1. Арзамасцев, А.П. Фармацевтическая химия / А.П. Арзамасцев [и др.]. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 640 с.
2. Бельтюкова, С.В. Методы определения антибиотиков в пищевых продуктах / С.В. Бельтюкова [и др.] // Методы и объекты химического анализа. – 2013. – № 8 (1). – С. 4–13.
3. Государственная фармакопея РФ. – XIII изд. – М.:ФЭМБ, 2015. – 3768 с.
4. Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках / Н.С. Егоров – М.: Наука, 2004. – 528 с.
5. Информационный бюллетень ВОЗ «10 ведущих причин смерти в мире», январь 2017 г. – 84 с.
6. Комарова, Н.В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» / Н.В. Комарова, Я.С. Каменцев. – СПб.: Веда, 2006. – 212 с.
7. Кулапина, Е.И. Ионометрическое определение гентамицина и канамицина в биологических жидкостях и лекарственных формах / Е.И. Кулапина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – № 38 (9). – С. 48–51.
8. Кулапина, Е.И Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах / Е.И. Кулапина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 53–60.
9. Кулешова, С.И. Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар / С.И. Кулешова // Ведомости НЦЭСМП. – 2015. – № 3. – С. 13–17.
10. Морзунова, Т.Г. Капилярный электрофорез в фармацевтическом анализе / Т.Г. Морзунова // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – № 40 (3). – С. 39–52.
11. Петрухин, О.М. Применение комплексообразования аминогликозидных антибиотиков с катионами металлов как реакции дериватизации. Определение гентамицина равновесными электрохимическими и спектрофотометрическими методами / О.М. Петрухин [и др.] // Журн. аналит. хим. – 2009. – № 64 (9). – С. 975–981.
12. Рубашева, Л.В. Количественное определение антибиотика тобрамицина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии /Л.В. Рубашева [и др.] // Антибиотики. – 1983. – № 28 (4). – С. 254–258.
13. Самарина, Т.О. Определение амикацина методом рэлеевского рассеяния после ковалентного связывания аналита с водорастворимым полимером Т.О. Самарина [и др.] // Вестн. Моск. ун-та. Сер.2. Химия. – 2015. – № 56 (5). – С. 279–285.
14. Фаращук, Н.Ф. Современные, наиболее употребляемые лабораторные методы исследования антибиотиков / Н.Ф. Фаращук [и др.] // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2012. – № 4 (11). – С. 58–63.
15. Федорчук, В.А. Применение вольтамперометрии для определения антибиотиков стрептомицина и азитромицина / В.А. Федорчук [и др.] // Журнал. аналит. хим. – 2005. – № 60 (6). – С. 586 – 591.
16. Хомов, Ю.А. Капиллярный электрофорез как высокоэффективный аналитический метод / Ю.А. Хомов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5 – С.134–135.
17. Шайдарова, Л.Г. Электрокаталитическое окисление и проточно-инжекционное определение гентамицина на электроде, покрытом пленкой гетеровалентного оксида – цианида рутения / Л.Г. Шайдарова // Ученые записки Казанского государственного университета. – 2007. – 149 (1). – С. 51–59.
18. British Pharmacopoeia, 2013. – London, UK: The Stationery Office, 2012. – 5712 p.
19. European Pharmacopoeia.8.th.ed. – Council of Europe: Strasbourg, 2013. – 3639 p.
20. Fabre, H. Determination of aminoglicosides in pharmaceutical formulations – II. High-performance liquid chromatography / H. Fabre // Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. – 1989. – Vol. 7 (12). – P. 1711–1718.
21. Flurer, C. Quantitation of gentamicin sulfate in injectable solutions by capillary electrophoresis / C. Flurer [et al.] // Journal of Chromatography A. – 1994. – Vol. 663. – P. 259–263.
22. Flurer, C. The analysis of aminoglycoside antibiotics by capillary electrophoresis / C. Flurer // J. Pharm. Biomed. Anal. – 1995. – Vol. 33. – P. 809–816.

23. Gubernator, J. A simply and sensitive fluorometric method for determination of gentamicin in liposomal suspension / J. Gubernator [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 327. – P. 104–109.

24. Indian Pharmacopoeia. – Ghaziabad: Indian Pharmacopoeia Commission, 2010. – 2829 p.

25. Japanese Pharmacopoeia XVII. – The ministry of health, labour and welfare. 2016. – 2618 p.

26. Lotfipour, F. Study of the Efficacy of Real Time-PCR Method for Amikacin Determination Using Microbial Assay / F. Lotfipour [et al.] // Adv Pharm Bulletin. – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 181–188.

27. Lourenço, FR. Comparison of three experimental designs employed in gentamicin microbiological assay through agar diffusion / FR. Louren o [et al.] // Braz J Pharm Sci. – 2009. – Vol. 45 (3). – P. 559–566.

28. Lourenço, FR. Antibiotic microbial assay using kinetic-reading microplate system / FR Lourenço [et al.] // Braz J Pharm Sci. – 2011. – Vol. 47 (3). – P. 573–584.

29. Megoulas, N. Development and validation of a novel LC/ELSD method for the quantitation of gentamicin sulfate components in pharmaceuticals / N. Megoulas [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2004. – Vol. 36. – P. 73–79.

30. Omar, M. Development of spectrofluorimetric method for determination of certain aminoglycoside drugs in dosage forms and human plasma through condensation with ninhydrin and phenyl acetaldehyde / M. Omar [et al.] // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2014. – Vol. 136. – P. 1760–1766.

31. Omar, M. Validated spectrofluorimetric method for determination of selected aminoglycosides / M. Omar [et al.] // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – Vol. 135. – P. 472–478.

32. Rasic Misic I. Kinetic_spectrophotometric determination of Neomycin / I. Misic Rasic [et al.] // Journal of Analytical Chemistry. – 2015. – Vol. 70 (2). – P. 234–239.

33. Rizk, M. Fluorimetric determination of aminoglycoside antibiotics using lanthanide probe ion spectroscopy / M. Rizk [et al.] // Talanta. – 1995. – Vol. 42. – P. 1849–1856.

34. Sarragucë, M. A near-infrared spectroscopy method to determine aminoglycosides in pharmaceutical formulations / M. Sarragucë [et al.] // Vibrational Spectroscopy. – 2011. - Vol. 56. –P. 184–192.

35. Topolyan, A. Derivatization of Aminoglycoside Antibiotics with Tris (2,6-dimethoxyphenyl) carbenium Ion. / A. Topolyan [et al.] // Acta Naturae. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 30.

36. United States Pharmacopoeia USP 38-NF33. – Rockwill, Maryland, USA. – 2015. – 5089 p.

E.N. Semyonova, E.I. Sakanyan, S.I. Kuleshova

Comparing the determination methods used in standardization and quality evaluation of antibiotics

Abstract. *The importance and relevance of antibiotic drugs are characterized. Data on the number of currently registered antibiotic drugs in the Russian Federation is given. It is noted, that poor quality antibiotics is one of the possible reasons for the development of antibiotic-resistant microorganisms. The standardization and quality evaluation of this group of drugs is an important task of the national health care. Conceptual system is presented, classification of antibiotics is proposed according to the chemical structure, mechanism of action, spectrum and type of action. Pharmacopoeia methods of quantitative determination of antibiotics in drugs and methods proposed by the group of researchers are described briefly. A special attention is drawn to the aminoglycoside antibiotics, as one of the first introduced into medical practice (neomycin, kanamycin, tobramycin, streptomycin, amikacin, etc.). It is noted, that side reactions in case of overdose with aminoglycoside antibiotics cause auto- and nephrotoxicity, neuromuscular blockade and a number of other serious consequences, therefore developing of a quantitative method that meets modern requirements for this group is a topical issue. The perspective of using the turbidimetric method for the quantitative determination of aminoglycoside antibiotics in the national standardization and quality control system for this group of drugs is noticed.*

Key words: *antibiotics, aminoglycosides, quantitative determination of antibiotics, quantitative determination of aminoglycosides, quality, drugs, standardization, turbidimetric method.*

Контактный телефон: +7-926-318-67-50; e-mail: SemenovaEN@expmed.ru

УДК 614.8.02

Ю.И. Хрипков, В.Г. Михайлов, А.В. Терновой

Случайный характер биологического воздействия при математическом моделировании последствий чрезвычайных ситуаций

27-й Научный центр Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Резюме. *Математическое моделирование по ряду причин является одним из действенных инструментов при прогнозировании последствий чрезвычайных ситуаций биологического характера. Оценке подлежит комплекс показателей масштабов, опасности и продолжительности последствий воздействия возбудителей инфекционных заболеваний. Набор исходных данных для прогнозирования определяется комплектом используемых математических моделей, большинство из которых в настоящее время являются детерминированными. Вместе с тем, по материалам литературных источников и доступных практических данных, большинство из реализуемых при этом явлений и процессов – стохастические по своей природе. Этот факт отмечается специалистами уже на протяжении нескольких десятилетий. Достаточно сказать, что базовые характеристики ситуаций, связанных с образованием биологического аэрозоля (концентрация, интегральная концентрация примеси), по многочисленным экспериментальным данным, – это случайные величины, имеющие свои законы распределения (чаще всего говорят о логнормальной форме). В этом случае достаточно очевидным является предположение, что и рассчитываемые на их основе показатели также являются случайными. Следовательно, для их описания необходим соответствующий математический аппарат. В качестве соответствующих характеристик могут быть использованы по выбору законы распределения соответствующих случайных величин, или математические ожидания прогнозируемых показателей, или их гарантированные величины с требуемым уровнем надежности. В данном направлении требуются не только усилия в области теории (по мнению многих исследователей, здесь имеются определенные трудности), но и несколько иной подход к получению, обработке и представлению исходной информации для проведения расчетов. В первую очередь это относится к статистическим данным о заболеваемости. Так, например, продолжительность инкубационного периода для различных заболеваний должна быть представлена не интервальной оценкой, а соответствующим законом распределения с обоснованными параметрами. Такого рода информация требуется и по другим аспектам рассматриваемой проблемы.*

Ключевые слова: *биологическая чрезвычайная ситуация, биологический аэрозоль, исходные данные, масштабы заражения, опасность заражения, продолжительность заражения, математическая модель, случайная величина.*

Введение. Возможность прогнозирования последствий чрезвычайных ситуаций биологического характера является крайне необходимой для целей качественной и своевременной организации сложного комплекса защитных мероприятий. В общем ряду используемых для этих целей приемов особое место занимает математическое моделирование. Ценность такого рода подходов становится понятной, если иметь в виду, что постановка соответствующих экспериментов является весьма затруднительной, а в ряде случаев практически невозможной. Если рассматривать случаи образования аэрозоля, содержащего патогенные микроорганизмы, то моделированию подлежат процессы образования начального облака, его нахождения и распространения в воздухе, взаимодействия микро- и макроорганизма (инфекционный процесс), сохраняемость возбудителей во внешней среде, взаимодействие микро- и макроорганизмов на популяционном уровне (эпидемический процесс) и некоторые другие. Определению подлежат масштабы распространения первичного и вторичного воздействия патогенных микроорганизмов, количество зараженных людей и возможные исходы заболевания, продолжительность сохранения опасности, некоторые другие показатели.

При этом практически все моделируемые процессы и явления носят вероятностный характер, но большинство используемых математических моделей являются детерминированными. В такой ситуации не следует ожидать достоверного прогноза определяемых характеристик, а основные усилия следует направлять на разработку стохастических моделей рассматриваемых явлений и процессов.

Цель исследования. Обратить внимание исследователей на вероятностный характер последствий чрезвычайных ситуаций биологического характера и предложить подход к разработке комплекса соответствующих математических моделей.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ существующих математических моделей, используемых для прогнозирования последствий чрезвычайных ситуаций биологического характера, и сравнение полученных таким образом результатов

с имеющимися экспериментальными данными, в том числе в смежных областях науки.

Результаты и их обсуждение. В современной эпидемиологии математическое моделирование уже заняло свое достойное место [1]. Развитие комплексных исследований в сфере математического моделирования соответствующих явлений и процессов – важная задача в области развития фундаментальной и прикладной науки по обеспечению химической и биологической безопасности Российской Федерации [10]. Здесь представляется важным разработать возможные сценарии чрезвычайных ситуаций (ЧС), спрогнозировать их результаты и заранее оценить качественный и количественный состав потребных сил и средств для ликвидации последствий ЧС [8].

Важно помнить, что большинство из реализуемых при этом явлений и процессов – случайные по своей природе [2, 3, 6]. Следовательно, для их описания необходим соответствующий математический аппарат. Наибольшую опасность представляют собой ЧС, связанные с образованием биологического аэрозоля. Это обусловлено следующими причинами:

– возможность широкого распространения инфекций, в том числе и тех, которые в естественных условиях через воздух не передаются;

– более сложная, чем при других механизмах, передачи инфекции, защита организма ввиду отсутствия на этом пути эффективных защитных барьеров и более тяжелого протекания легочной формы возникающего инфекционного заболевания;

– способность вызывать эпидемии (воздушно-капельные, водные, пищевые, трансмиссивные);

– формирование в относительно короткие сроки массовых поражений людей на обширных территориях.

Основные процессы, протекающие после формирования начального аэрозольного облака и представляющие опасность для окружающей среды, можно представить в виде следующей схемы (см. рис. 1).

Количественные оценки последствий выбросов биологического аэрозоля в окружающую среду базируются на исходной информации, подбор которой определяется тем набором математических моделей, на основе которых проводятся соответствующие расчеты. Условно исходные данные для проведения вычислений можно разделить на три группы. В первую группу входят сведения о масштабах выброса биологического аэрозоля в атмосферу и характеристики патогенного микроорганизма. Во вторую – данные о метеорологических и топографических условиях, при которых происходит рассеяние примеси. Третья группа включает в себя информацию об объектах воздействия патогенных микроорганизмов.

Показатели, характеризующие последствия воздействия опасных для человека возбудителей инфекционных заболеваний, принято разделять на три основные группы: показатели масштабов распространения облака биологического аэрозоля; показатели степени опасности его воздействия на окружающую среду (в частности, на людей); показатели продолжительности опасного воздействия патогенных микроорганизмов.

Взаимосвязь между исходными данными для прогнозирования и показателями, характеризующими последствия воздействия возбудителей инфекционных заболеваний, можно представить в виде следующей схемы (рис. 2).

Для воссоздания достаточно полной картины последствий воздействия биологического аэрозоля на окружающую среду и в первую очередь на людей необходимо последовательно выполнить ряд операций. После определения (выбора) исходных данных для проведения вычислений необходимо рассчитать поле интегральных концентраций биологического аэрозоля, формируемого источником. Затем следует выявить обобщенные характеристики этого поля. На этой основе становится возможным оценить степень воздействия биологического аэрозоля на объекты окружающей среды и его продолжительность.

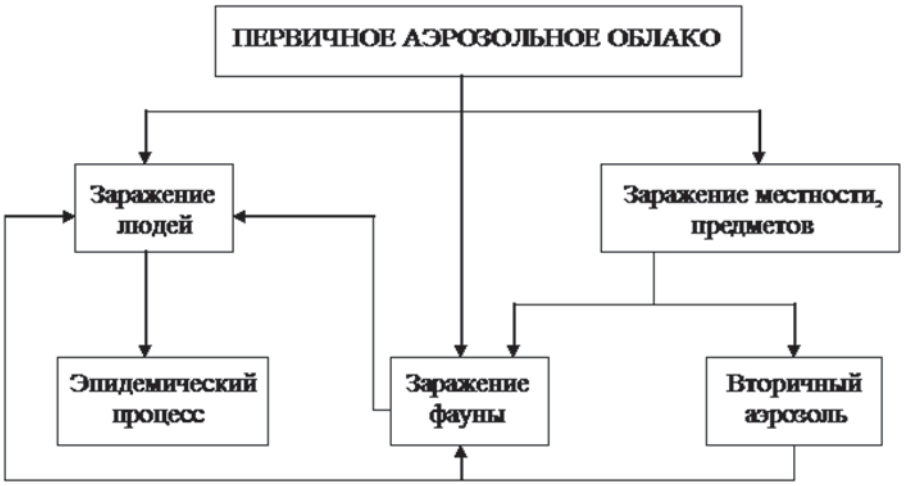


Рис. 1. Взаимодействие биологического аэрозоля с окружающей средой

В качестве характеристик масштабов распространения биологического аэрозоля, как это делается и в случае любых других загрязнителей, следует принять комплекс показателей.

Важной особенностью при заражении патогенными микроорганизмами является ярко выраженное распределение пораженных во времени. Поэтому определение динамики заболевания – отдельная задача, решение которой будет способствовать более качественной организации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Кроме первичного биологического аэрозоля, продолжительность воздействия которого относительно невелика, требуется оценить последствия влияния на людей так называемого вторичного аэрозоля – частиц, осевших из первичного облака и поднимаемых с поверхности под действием различных причин. Количественно степень его влияния можно оценить по величине интегральной концентрации патогенных микроорганизмов, полученных человеком за время его пребывания на зараженной территории или возле нее в направлении ветра.

Особую важность при прогнозировании последствий поступления в окружающую среду биологического аэрозоля имеет учет возможного развития при этом эпидемического процесса. Указанное обстоятельство может многократно увеличить опасность заболевания не только в районе источника биологического аэрозоля, но и далеко за его пределами. Повышенную опасность данный процесс приобретает вследствие сложившейся к настоящему времени транспортной системы, когда люди достаточно свободно и быстро перемещаются не только из региона в регион, из страны в страну, но и с одного континента на другой. Количественной мерой последствий эпидемического процесса является число заболевших в результате его развития.

Анализ математических моделей полей интегральных концентраций биологического аэрозоля показал, что большинство из них носит детерминированный характер. Другими словами, определенному набору исходных данных соответствует вполне конкретное значение интегральной концентрации примеси в точке с координатами (x, y, z). Вместе с тем, по данным литературы и на основе анализа результатов полигонных испытаний, можно заключить, что это – случайная величина [5, 9,11, 7].

Поскольку величины концентрации и интегральной концентрации биологического аэрозоля являются базовыми при определении последствий рассматриваемых ситуаций, то в случае принятия данной гипотезы логичным является вывод о том, что случайны и остальные показатели. В качестве соответствующих характеристик могут быть использованы или их математические ожидания, или гарантированные величины с требуемым уровнем надежности.

Гипотеза о случайном характере изменения количественных показателей последствий ЧС естественным образом вытекает из принятого выше положения о том, что интегральная концентрация биологического аэрозоля – случайная величина. К аналогичному заключению пришли А.И. Бородулин, Г.М. Майстренко, Б.М. Чалдин [4] при исследовании общей площади распространения биопрепаратов и химических средств защиты растений. На этой основе возможно прогнозирование всего комплекса показателей, характеризующих последствия ЧС, связанных с выбросом в атмосферу биологического аэрозоля.

Рис. 2. Связь между группами исходных данных и показателями последствий биологического заражения окружающей среды

Таким образом, при осуществлении математического моделирования процессов без наличия достаточной репрезентативной выборки и применения для них известных формул, полученных на других, пусть схожих, но не идентичных объектах, необходимо учитывать возможность получения недостоверных результатов, что связано со случайным характером изучаемых процессов и явлений. При этом для повышения качества прогнозирования последствий выбросов в атмосферу биологических аэрозолей необходимо последовательно осуществлять переход от детерминированных к стохастическим математическим моделям.

Заключение. Наибольшую опасность при чрезвычайных ситуациях биологического характера по ряду причин представляют случаи образования аэрозоля. Его основные характеристики (концентрация, интегральная концентрация) и производные от них естественным образом являются случайными величинами. Следовательно, для их прогнозирования необходимо использование соответствующих математических моделей.

Переход от детерминированных математических моделей к вероятностным является достаточно сложным и долговременным. Однако работу в данном направлении необходимо проводить в целях повышения качества и достоверности прогнозных оценок, а, следовательно, и всего комплекса защитных мероприятий в целом.

Литература

1. Андерсон, Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль / Р. Андерсон, Р. Мэй; пер. с англ. – М.: Мир, 2004. – 784 с.
2. Бароян, О.В. Судьба конвенционных болезней (прошлое, настоящее, будущее) / О.В. Бароян. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
3. Бессмертный, Б.С. Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине / Б.С. Бессмертный. – М.: Медицина, 1967. – 304 с.
4. Бородулин, А.И. Статистическое описание распространения аэрозолей в атмосфере. Метод и приложения / А.И. Бородулин, Г.М. Майстренко, Б.М. Чалдин. – Новосибирск: Новосиб. ун-т, 1992. – 124 с.
5. Возженников, О.И. Флуктуации концентрации примеси в приземном слое атмосферы при диффузии от локальных источников / О.И. Возженников // Труды ИЭМ. – 1980, вып. 21 (80). – С. 368–375.
6. Гетманский В. Мониторингу и прогнозированию чрезвычайных ситуаций – особое внимание / В. Гетманский // Гражданская защита. – 2004, № 2. – С. 21–23.
7. Дунский, В.Ф. Пестицидные аэрозоли / В.Ф. Дунский, Н.В. Никитин, М.С. Соколов. – М.: Наука, 1982. – 288 с.
8. Малышев, В. Как противостоять химическим атакам / В. Малышев // Военные знания. – 2002, № 3. – С. 37–38.
9. Найденов А.В. Флуктуации интегральной концентрации в струе примеси от точечного источника / А.В. Найденов // Тр. Ин-та эксперимент. метеорол. – 1984, вып. 29 (103). – С. 88–96.
10. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу, утвержденные Президентом Российской Федерации 01 ноября 2013 г. № Пр. – 2573.
11. Csanady, G.T. Variance of local concentration fluctuations / G.T. Csanady // Phys. Of Fluids. – 1967, Vol. 10, № 9. – P. 76–78.

Yu.I. Hripkov, V.G. Mikhaylov, A.V. Ternovoy

The casual nature of biological influence at mathematical modeling of consequences of emergency situations

Abstract. *Mathematical modeling for a number of reasons is one of the effective tools when forecasting consequences of emergency situations of biological character is to be done. The complex of indicators of scales, dangers and durations of consequences of infectious diseases agents influence is a subject for an assessment. A set of basic data for forecasting is defined by a set of the used mathematical models, the majority of which are determined now. In addition, by means of knowledge obtained from literature and available practical data, the majority of the phenomena and processes realized at the same time revealed to be stochastic by the nature itself. This fact has been of great interest for several decades. Suffice to say that basic characteristics of the situations bound to formation of a biological aerosol (concentration, integrated impurity concentration) by numerous experimental data considered to be random variables having their own laws of distribution (one often means lognormal form). In this case, it is rather obvious that the indicators counted on their basis are random as well. Therefore, the corresponding mathematical apparatus is necessary for their description. As the corresponding characteristics can be used by choice: the laws of distribution of the corresponding random variables, mathematical expectation of the prognosticated indicators or their guaranteed values with the required level of significance. It is necessary to notice that in this direction not only efforts on the theoretical direction are required (there are certain difficulties according to many researchers), but also a slightly different approach to receiving, processing and submission of initial information for carrying out calculations. First of all it refers to statistical data on incidence. Thus, for example, incubation time for various diseases has to be presented not by an interval assessment, but the relevant law of distribution with reasonable parameters. Such information is required also on other aspects of the considered problem.*

Key words*: biological emergency situation, biological aerosol, basic data, infection scales, danger of infection, infection duration, mathematical model, random variable.*

Контактный телефон: 8-964-582-19-83; e-mail: hripkov1957@mail.ru

УДК 340.111.5:57.085.23(470)

Е.В. Ивченко, О.А. Нагибович,
С.А. Пелешок, В.С. Иванов

Современное состояние законодательной базы в области обращения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *В связи с развитием научных исследований в области биомедицинских технологий разрабатываются методы регенерации тканей и органов человека с применением клеточных технологий, и одновременно совершенствуется законодательная база в области обращения биомедицинских клеточных продуктов. Тканевые эквиваленты для восстановления поверхностных повреждений кожи (ожогов, ран, язв и т. д.) наиболее востребованы в травматологии, комбустиологии, военной медицине. Для решения задач по разработке биомедицинских клеточных продуктов в интересах медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации и оказания медицинской помощи с их применением в военно-медицинских организациях проведен анализ правового регулирования обращения биомедицинских клеточных продуктов в нашей стране. Представлены основные современные требования Федеральных законов, Постановлений правительства Российской Федерации, приказов Минздрава России, регулирующих отношения, связанные с обращением биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации. Установлено, что Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» и принятые в соответствии с ним подзаконные нормативно-правовые акты разработаны с учетом анализа международного опыта и зарубежной правоприменительной практики, направлены на регулирование отношений, возникающих в связи с обращением биомедицинских клеточных продуктов, а также отношений, связанных с донорством биологического материала в целях производства и оказания медицинской помощи с применением биомедицинских клеточных продуктов. Большинство норм указанного Федерального закона заимствованы из других источников права, регулирующих схожие области правоотношений – проведение доклинических и клинических исследований, государственную регистрацию лекарственных препаратов для медицинского применения, забор органов, тканей, донорской и пуповинной крови, волеизъявление при посмертном заборе биологических материалов для образовательных и научных целей, применение медицинских изделий. Принятие Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» и введение в действие подзаконных нормативно-правовых актов позволит защитить права граждан в сфере биомедицины и будет способствовать развитию биомедицинских технологий в нашей стране.*

Ключевые слова: *клеточные технологии, биомедицинский клеточный продукт, донорство органов и тканей человека, доклинические и клинические исследования, оказание медицинской помощи, регулирование обращения, законодательная база Российской Федерации, биомедицинское право.*

Прогноз научно-технологического развития на период до 2030 г. определяет наиболее перспективные области развития науки и технологий в Российской Федерации (РФ). Одним из приоритетных направлений развития науки, технологий и техники являются науки о жизни (биотехнологии, медицина и здравоохранение). Также в перечень критических технологий РФ включены биомедицинские технологии, клеточные технологии и технологии биоинженерии. В стране сформировался устойчивый спрос на новое качество жизни, включая возможности компенсации утраченной функции организма, органа или его части. Следствием этого стал активный рост медицинских биотехнологий и услуг высокотехнологичной и персонализированной медицины. Развитие этого приоритетного направления определяется в социальной области ростом спроса на органы и ткани для замещения, а в научно-технологической области – развитием направленной регуляции клеточной дифференцировки и усилением потребностей в технологиях для персонализированной медицины. Наибольшие перспективы в этом направлении связаны с использованием в регенеративной медицине тканевых и органных эквивалентов, полученных с применением генно-инженерных и клеточных технологий; биологически активных веществ для регенерации поврежденных тканей; активных молекулярных компонентов стволовых клеток для регенерации тканей; технологий и препаратов на основе модифицированных клеточных систем для конкурентной терапии; органических материалов неживотного происхождения для направленной регенерации целевых органов и тканей; биодеградируемых полимеров и биозамещаемых материалов [1, 2].

Среди направлений научных исследований в области биомедицинских клеточных технологий разрабатываются методы регенерации тканей человека с применением аутологичных и донорских клеток человека,

тканевых эквивалентов, стимулирующих регенерацию кожной ткани. Тканевые эквиваленты для восстановления поверхностных повреждений кожи (ожогов, ран, язв и т. д.) наиболее востребованы в травматологии, комбустиологии, военной медицине [1].

Для решения задач по разработке биомедицинских клеточных продуктов (БКП) в интересах медицинской службы Вооруженных сил РФ и оказания медицинской помощи с их применением в военно-медицинских организациях проведен анализ правового регулирования обращения БКП в нашей стране.

Федеральным законом от 23 июня 2016 г. № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» (ФЗ о БКП) впервые в истории России введена легальная возможность обращения БКП [3]. Принятие ФЗ о БКП было осуществлено в рамках реализации Правительством РФ Комплексной программы развития биотехнологий на период до 2020 г., где в качестве первостепенной задачи было указано развитие биомедицины. Необходимость принятия ФЗ о БКП также была обусловлена следующими факторами: активное развитие биомедицинских технологий в мире; проявление интереса органов государственной власти в развитии биомедицинских технологий; включение в процесс развития биомедицинских технологий крупных российских компаний.

Нормы ФЗ о БКП распространяются на правоотношения, возникшие с 1 января 2017 г., некоторые его положения вступают в силу с 1 января 2018 г. Работа по подготовке проекта ФЗ о БКП и принятие его в последней редакции проводились органами государственной власти в течение пяти лет [4].

До принятия ФЗ о БКП в России создание клеточных линий на основе клеточного материала человека регулировалось нормами Закона РФ «О трансплантации органов и тканей человека» [5], ФЗ «О временном запрете на клонирование человека» [6], «Об обращении лекарственных средств» [7], «О донорстве крови и ее компонентов» [8], а также приказа Минздрава РФ от 25.07.2003 г. № 325 «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации», которым были утверждены Инструкция по заготовке пуповинной/плацентарной крови для научно-исследовательских работ, Инструкция по выделению и хранению концентрата стволовых клеток пуповинной/плацентарной крови человека и Положение о банке стволовых клеток пуповинной/плацентарной крови человека [9]. Положения вышеуказанных нормативно-правовых актов продолжают действовать в отношении обращения клеток и тканей человека в научных и образовательных целях, так как эти отношения и ряд других не регулируются нормами ФЗ о БКП (ч. 2 ст. 1) [3].

В период с 2004 по 2011 гг. регистрация разработок в области биомедицинских клеточных технологий осуществлялась Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ путем выдачи разрешения на применение новых медицинских технологий на основании административного регламента, утвержденного приказом Минздрава и социального развития РФ от 20.07.2007 г. № 488. Указанный нормативно-правовой акт (НПА) фактически прекратил действовать в связи с вступлением в силу ФЗ от 21.11.2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ФЗ об основах охраны здоровья граждан), которым не предусмотрена выдача разрешений федеральными органами исполнительной власти (ФОИВ) на применение новых медицинских технологий, да и понятие «медицинские технологии» в нем отсутствует [10].

ФЗ о БКП подготовлен с учетом анализа международного опыта, зарубежной правоприменительной практики и направлен на регулирование отношений, возникающих в связи с обращением БКП, а также отношений, связанных с донорством биологического материала в целях производства БКП.

В широком смысле БКП – это препараты, изготавливаемые с применением клеточного и генетического материала, донорского или созданного искусственно. Они предназначены для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или состояний, медицинской реабилитации.

Под БКП понимается комплекс, состоящий из двух возможных комбинаций:

– клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ;

– клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения и (или) медицинскими изделиями.

Клеточная линия – стандартизованная популяция клеток одного типа с воспроизводимым клеточным составом, полученная путем изъятия из организма человека (при жизни или после смерти) биологического материала (биологические жидкости, ткани, клетки, секреты и продукты жизнедеятельности человека, физиологические и патологические выделения, мазки, соскобы, смывы, биопсийный материал) с последующим культивированием клеток вне организма человека.

Вспомогательные вещества – вещества неорганического или органического происхождения, используемые при разработке и производстве БКП.

БКП может быть:

аутологичный – содержит в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначен для применения этому же человеку;

аллогенный – содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения другим людям;

комбинированный – содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них [3].

ФЗ о БКП регулирует разработку, производство и медицинское применение клеточных продуктов для

восстановления структур и функций тканей и органов человека.

Нормы ФЗ о БКП распространяются на правоотношения по изъятию стволовых клеток из организма человека исключительно в том случае, если такие клетки были изъяты именно с целью их преобразования в клеточные линии, которые, в свою очередь, будут использованы для БКП [3].

Применение клеточных технологий регламентировано при оказании высокотехнологической медицинской помощи ФЗ об основах охраны здоровья граждан (ст. 34) [10].

В настоящее время в связи с принятием ФЗ о БКП подготовлен проект изменений в отдельные законодательные акты РФ, в том числе в ФЗ об основах охраны здоровья граждан [10] и ФЗ от 4 мая 2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [11]. Планируется внести на рассмотрение проекты ФЗ: «О донорстве органов человека и их трансплантации» и «О внесении изменений в главу 25^3 части второй Налогового кодекса РФ» (в части установления размеров государственной пошлины за совершение действий уполномоченным ФОИВ при осуществлении государственной регистрации БКП) [12].

Правительством РФ уже определены полномочия Минздрава РФ [13] и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [14], касающиеся государственного контроля за деятельностью в сфере обращения БКП и мониторинга безопасности БКП, а также установлен размер оплаты услуг экспертов совета по этике, созданного в соответствии с ФЗ о БКП [15].

Кроме того, Правительством РФ подготовлены проекты НПА, устанавливающих:

– типовые договоры и правила об обязательном страховании пациентов, участвующих в клинических исследованиях БКП;

– условия и порядок аккредитации медицинских организаций, которые вправе проводить клинические исследования БКП;

– правила вывоза из РФ, ввоза в нее и реализации биологического материала, который был получен в ходе клинических исследований БКП;

– порядок утилизации БКП, признанных недоброкачественными, небезопасными или фальсифицированными;

– положение о государственном контроле деятельности субъектов обращения БКП [4].

Минздравом РФ уже утверждена форма спецификации на БКП. Указанная спецификация составляется разработчиком или производителем на каждый разработанный продукт, прошедший доклиническое исследование, и представляет собой документ, содержащий сведения о типе продукта (аутологичный, аллогенный, комбинированный) продукта, его качественном и количественном составе, биологических и иных характеристиках клеточной линии и продукта [16].

В настоящее время вступили в силу приказы Минздрава РФ, устанавливающие:

– порядок представления и форму заявления о государственной регистрации БКП [17];

– перечень сведений, имеющих значение для обеспечения безопасного донорства биологического материала [18];

– требования к профессиональной подготовке экспертов и стажу работы по специальности, порядок их аттестации на право проведения биомедицинской экспертизы БКП в целях их государственной регистрации [19];

– порядок формирования и деятельности квалификационных комиссий Минздрава РФ в целях аттестации экспертов на право проведения биомедицинской экспертизы БКП [20].

Минздрав РФ подготовил более 30 проектов подзаконных НПА, которые будут более детально регулировать порядок обращения БКП, в том числе:

– порядки проведения консультаций в экспертных организациях по поводу доклинических и клинических исследований БКП, их экспертизы и государственной регистрации;

– разработку требований к специалистам и экспертам в области БКП, к их образованию, стажу работы, разработку порядка их аттестации;

– формирование состава этического совета и типовой формы положения об этом совете, правила его деятельности, квалификационные требования к опыту экспертов по оценке медицинских, научных и этических аспектов клинических исследований БКП;

– разработку порядка проведения экспертизы качества БКП;

– условия выдачи разрешений на проведение клинических исследований БКП;

– ведение государственного реестра БКП;

– ведение государственной базы (реестра) исследователей;

– требования к уполномоченному лицу производителя БКП, к его образованию и стажу, кругу его полномочий по обеспечению качества БКП.

Всего в настоящее время в рамках реализации положений ФЗ о БКП Правительством РФ и Минздравом РФ опубликованы, но не вступили в силу около 40 проектов НПА.

Закон запрещает использование в сфере работы с БКП эмбрионов человека, а также всех технологий, связанных с их использованием. Указанный запрет, на наш взгляд, заимствован из норм международного права, в частности Конвенции Совета Европы о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенции о правах человека и биомедицине (ETS № 164) [21]. ФЗ о БКП также устанавливает, что в качестве биомедицинских клеток могут быть использованы только клетки человеческого организма, и БКП должны пройти государственную регистрацию.

Клинические исследования БКП могут проходить только в аккредитованных медицинских организациях по утвержденной процедуре. Ответственным за проведение клинических исследований БКП является исследователь, который входит в государственный реестр исследователей. В отношении некоторых

субъектов законом запрещено проводить клинические исследования БКП, например, в отношении военнослужащих по призыву, сотрудников правоохранительных органов, детей-сирот и детей без родителей и опекунов. ФЗ о БКП предусмотрено обязательное страхование жизни человека, который принимает участие в клиническом исследовании. Биологический материал для проведения доклинических исследований БКП пациентом сдается безвозмездно. Законом предусмотрена процедура признания посмертного донорства для производства БКП. В целом, процедура во многом позаимствована из процедуры посмертного донорства органов человека для трансплантации. Донор обязан пройти полное медицинское обследование перед сдачей биологического материала, и такое обследование для пациента должно быть бесплатным. Биомедицинский продукт любого типа может изготавливаться из клеточных линий, выполненных из материала, полученного от разных доноров.

Реализация БКП их производителями осуществляется следующим субъектам: другим изготовителям для производства других БКП; образовательным и научно-исследовательским организациям; медицинским учреждениям и другим организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. На БКП должна быть помещена специальная маркировка (Минздрав РФ подготовил проект приказа, утверждающий перечень сведений, которые должны быть размещены на упаковке препарата). Закон устанавливает требования к медицинскому персоналу, который оказывает медицинскую помощь с использованием БКП. В частности, такие сотрудники должны предварительно пройти повышение квалификации по вопросам применения БКП.

Информация о БКП может быть распространена только через научные издания и может содержаться в научных статьях и справочниках, в монографиях, приводиться в научно-исследовательских докладах, а также на специализированных порталах в сети «Интернет» и других источниках, предназначенных для медицинских работников.

Вывоз БКП из России осуществляется без правовых ограничений Евразийского экономического союза или правил внешнеторговой деятельности. Иное может быть предусмотрено международным договором РФ. Ввоз в Россию БКП разрешен: производителям таких продуктов для собственного производства; организациям, которые обладают правами на результаты клинических и доклинических исследований продуктов, либо на отдельную технологию, используемую при производстве продуктов; организациям научного и образовательного профиля (высшего или дополнительного профессионального образования), если они принимают участие в проведении доклинических исследований; медицинским организациям, если это необходимо для оказания медицинской помощи конкретному пациенту при наличии разрешения вышестоящих органов власти [3].

Подавляющее большинство норм ФЗ о БКП заимствованы из других источников права, регулирующих схожие области правоотношений: проведение доклинических и клинических исследований, государственную регистрацию и другие вопросы обращения БКП, а также фармацевтические субстанции, входящие в состав БКП – ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; донорская и пуповинная кровь – ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов»; донорство органов, тканей, костного мозга – Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», приказ Минздрава РФ от 31.10.2012 г. № 567н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)» [22]; вопросы волеизъявления при посмертном заборе биологических материалов для образовательных и научных целей, медицинские изделия, входящие в состав БКП, – ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

Таким образом, принятие ФЗ о БКП и введение в действие подзаконных НПА позволит защитить права граждан в сфере биомедицины и будет способствовать развитию биомедицинских технологий в нашей стране.

Литература

1. Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 г. (утвержден Правительством РФ 3 января 2014 г.) // М.: Министерство образования и науки РФ, 2013. – 72 с.
2. Указ Президента Российской Федерации от 07.07.2011 № 899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 28. – Ст. 4168. – С. 8788–8790.
3. Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2016. – № 26. – Ст. 3849. – С. 7988–8028.
4. Романовский, Г.Б. Анализ проекта федерального закона об обращении биомедицинских клеточных продуктов // Электронный журнал «Правовые вопросы в здравоохранении». – 2015. – № 8. – С. 14–18.
5. Закон Российской Федерации от 22.12.1992 № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» // Ведомости съезда народных депутатов РФ и Верховного Совета РФ. – 1993. – № 2. – Ст. 62. – С. 120–123.
6. Федеральный закон от 20.05.2002 № 54-ФЗ «О временном запрете на клонирование человека» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2002. – № 21. – Ст. 1917. – С. 5179–5180.
7. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2010. – № 16. – Ст. 1815. – С. 4067–4115.
8. Федеральный закон от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2012. – № 30. – Ст. 4176. – С. 9057–9069.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июля 2003 г. № 325 «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации» // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. – 2003. – № 49. – С. 144–147.
10. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 48. – Ст. 6724. – С. 15171–15237.

11. Федеральный закон от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 19. – Ст. 2716. – С. 6471–6494.
12. Постановление Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации от 23.12.2016 № 634-СФ «О приоритетных направлениях развития здравоохранения в Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2017. – № 1. – Ст. 112. – С. 114–118.
13. Постановление Правительства Российской Федерации от 02.02.2017 № 124 «О внесении изменений в Положение о Министерстве здравоохранения Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2017. – № 7. – Ст. 1066. – С. 2636–2639.
14. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2017 № 114 «О внесении изменений в Положение о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2017. – № 6. – Ст. 958. – С. 2326–2327.
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 04.02.2017 № 135 «Об установлении размеров оплаты услуг экспертов совета по этике, созданного в соответствии с Федеральным законом «О биомедицинских клеточных продуктах»» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2017. – № 7. – Ст. 1075. – С. 2666.
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.01.2017 № 14н «Об утверждении формы спецификации на биомедицинский клеточный продукт» // Росс. газета. – 2017. – № 7204 (38).
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.01.2017 № 32н «Об утверждении Порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на биомедицинский клеточный продукт, и формы заявления о государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта» // Росс. газета. – 2017. – № 7224 (58).
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2017 № 81н «Об утверждении перечня сведений, имеющих значение для обеспечения безопасного донорства биологического материала» // Росс. газета. – 2017. – № 7234 (68).
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2016 № 1032н «Об утверждении требований к профессиональной подготовке экспертов и стажу работы по специальности, порядка их аттестации на право проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов в целях их государственной регистрации» // Росс. газета. – 2017. – № 7228 (62).
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2016 № 1031н «Об утверждении Порядка формирования и деятельности квалификационных комиссий Министерства здравоохранения Российской Федерации в целях аттестации экспертов на право проведения биомедицинской экспертизы биомедицинских клеточных продуктов» // Росс. газета. – 2017. – № 7228 (62).
21. Конвенция Совета Европы о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETS № 164). – Овьедо (Испания), 1997. – 10 с.
22. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 № 567н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)»» // Росс. газета. – 2013. – № 6054 (787).

E.V. Ivchenko, O.A. Nagibovich, S.A. Peleshok, V.S. Ivanov

Current state of the legislative framework in the area of biomedical cell products circulation in the Russian Federation

Abstract. *Due to the scientific progress in biomedical technologies, methods of tissue and organ regeneration in humans based on cell technologies are being developed. At the same time the legislative framework is being improved in the area of biomedical cell products circulation. Skin equivalents for restoration of superficial skin lesions (burns, wounds, ulcers, etc.) are the most demanded in traumatology, combustiology, military medicine. The analysis of legal regulations of biomedical cell products circulation in our country has been performed to solve the problem of biomedical cell products development in the interests of medical service of the Russian Federation Armed Forces and health care using them in military medical organizations. Basic modern requirements of the Federal Laws, government decrees, orders of the Ministry of Health, regulating the relations connected with biomedical cell products circulation in the Russian Federation are presented. It is established that the Federal Law No.180 dated 23 June, 2016 «On the Biomedical Cell Products» and the sub-legal acts adopted in accordance with it were developed taking into account the international experience and foreign law enforcement practice. They were aimed at regulating relations in connection with biomedical cell products circulation, as well as the relations associated with the donation of biological material for the purposes of production and medical care with the use of biomedical cell products. Most of the norms of the above mentioned Federal Law are borrowed from other sources of law regulating similar areas of legal relations – preclinical and clinical trials, state registration of medicinal products for human use, donor organ and tissue recovery, cord and donor blood sampling, expression of will for post-mortem sampling of biological materials for educational and scientific purposes, use of medical products. Adoption of the Federal Law «On Biomedical Cell Products» and the introduction of sub-legal acts will help to protect human rights in the sphere of biomedicine and will promote the development of biomedical technologies in our country.*

Key words: *cellular technologies, biomedical cell product, organ and tissue donation, preclinical and clinical trials, healthcare delivery, regulation of circulation, legislative framework of the Russian Federation, biomedical law.*

Контактный телефон: +7(812)291-56-46; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

УДК 614.8

В.В. Жидик, Ш.Л. Меараго, А.А. Агапитов, В.В. Перелыгин, С.Г. Кузьмин, Э.П. Соловей, А.Н. Зубов, Н.М. Пильник

Основы развития перспективной системы управления медицинской службой Вооруженных сил Российской Федерации

Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. *Современная тенденция качественного изменения характера военных конфликтов, средств огневого поражения противника, переработка основных положений теории военного искусства, а также продолжающееся реформирование Вооруженных сил Российской Федерации выдвигают ряд задач, требующих оперативного решения. Одной из таких задач является разработка стройной системы научных взглядов и практических рекомендаций по вопросу строительства системы управления медицинской службой Вооруженных сил Российской Федерации. Рассматриваются некоторые проблемные вопросы, касающиеся развития системы управления военно-медицинской службой России, и предлагаются направления их решения. Установлено, что для повышения обоснованности основных методологических принципов формирования системы управления медицинской службой Вооружённых сил Российской Федерации возникает необходимость выявления факторов, влияющих на неё. Выявлено, что такими факторами являются современный уровень развития форм и способов ведения вооружённой борьбы; предполагаемый характер действий вероятного противника; военная доктрина Российской Федерации; концепция строительства Вооруженных сил Российской Федерации; цели проектирования управленческих структур медицинской службы; принципы использования и применения сил и средств медицинской службы в условиях военных конфликтов; мобилизационные и экономические возможности государства; природно-географические условия региона, на территории которого возникнет военный конфликт того или иного масштаба, и др.*

Ключевые слова: *оптимизация, реконструкция, реформирование, развитие, система управления, медицинская служба, военный конфликт, медицинское обеспечение, средства связи, сетецентрическая концепция, автоматизированная система управления, уровень развития форм и способов ведения вооруженной борьбы, военная доктрина Российской Федерации, проектирование системы управления медицинской службой.*

Опыт военных конфликтов последних десятилетий убедительно показал, что именно превосходство над противником в управлении позволяет создать благоприятные условия для достижения успеха в бою (операции) в целом, в том числе и при проведении комплекса мероприятий лечебно-эвакуационного обеспечения войск (сил). Именно поэтому для оптимального решения всего комплекса задач, стоящих перед медицинской службой в военных конфликтах, первостепенное значение приобретает развитие системы управления медицинской службой.

Для выработки оптимальной конфигурации системы управления военно-медицинской службой необходим комплекс соответствующих теоретических и практических знаний, представленный в форме методологии. Отсутствие такой методологии создаёт предпосылки для выработки не всегда обоснованных требований к проектированию системы управления медицинской службой, что в конечном итоге может негативно сказаться на качестве её функционирования в особых условиях деятельности.

Для повышения обоснованности основных методологических принципов формирования системы управления медицинской службой Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ) возникает необходимость выявления факторов, влияющих на неё. Выявлено, что такими факторами являются современный уровень развития форм и способов ведения вооружённой борьбы; предполагаемый характер действий вероятного противника; военная доктрина РФ; концепция строительства ВС РФ; цели проектирования управленческих структур медицинской службы; принципы использования и применения сил и средств медицинской службы в условиях военных конфликтов; мобилизационные и экономические возможности государства; природно-географические условия региона, на территории которого возникнет военный конфликт того или иного масштаба, и др.

Осенью 2010 г. в журнале «Просидингс» [11] (издание Военно-морского института Соединенных штатов Америки – США) группа военных теоретиков опубликовала статью, содержащую ряд существенных предложений относительно пересмотра принципов войны. Данные предложения, получившие чуть позже наименование «Проект «Принципы войны», были самым решительным образом поддержаны управлением Министерства обороны США по делам трансформации Вооруженных сил. Суть новой революции в военном деле сформулировал начальник штаба Военно-морских сил (ВМС) США адмирал Джей Джон-

сон, который тогда заявил, что произошёл фундаментальный сдвиг в характере ведения боевых действий и операций, руководство ВС США учится теперь управлять войсками (силами) в новых условиях обстановки в соответствии с принципами «сетецентрической войны» [4]. Смысл сетевого принципа состоит в том, что главным элементом всей модели является обмен информацией. Данный принцип давно и успешно используется в сфере информационных технологий в виде «сетецентрических моделей вычислений»: конкретному пользователю не нужно приобретать весь пакет программного обеспечения для решения прикладных задач, а достаточно лишь иметь доступ к удаленной центральной базе, которая производит все необходимые вычисления и обеспечивает потребителя требуемой информацией [8, 10, 11].

Переведя вышеизложенное в военную область, становится понятным, что основным фактором, определяющим характер современных операций, является не соотношение пространства и численности группировок войск (сил), а наличие новых межвидовых манёвренных формирований, реализующих свои потенциальные возможности на основе сетецентрических методов разведки, управления и обеспечения. Существующий с давних времен принцип сосредоточения сил и средств на главном направлении трансформируется в принцип сосредоточения усилий путём массированного согласованного применения средств дальнего огневого, радиоэлектронного и информационного поражения. Командующему (командиру) каждой из относительно автономных группировок (групп) нет необходимости иметь в непосредственном подчинении специфические дорогостоящие системы вооружения, ему лишь необходимо сделать через сеть заявку на их применение в заданном районе и в заданное время для решения конкретной задачи, возникшей в данный момент, или довести характер сложившейся обстановки до вышестоящего командира (начальника), который, владея гораздо большим объемом информации, может принять оптимальное и корректное решение с привлечением разнообразных и наиболее соответствующих складывающейся обстановке средств вооружённой борьбы, усилить компонент того или иного вида обеспечения. Например, в Афганистане (2012 г.) и в Ираке (2013 г.) высокую эффективность применения высокоточных бомб обеспечивали команды американского спецназа. Они обнаруживали цели, координировали время и объекты нанесения ударов авиации по противнику, не задумываясь, с пилотами какого вида или рода Вооружённых сил они взаимодействуют: Военно-воздушных сил (ВВС), ВМС или корпуса морской пехоты США [9]. Иными словами, применение в ходе военного конфликта Вооружённых сил агрессора по плану центрально-сетевых операций позволит наносить подавляющий удар за счёт максимальной реализации боевых возможностей каждого формирования. Основную роль при этом играет способность различных разновидовых войсковых формирований тесно взаимодействовать и поддерживать бесперебойную связь.

Таким образом, основная задача центрально-сетевых операций состоит в том, чтобы с первых минут военного конфликта захватить стратегическую инициативу за счёт переноса боевых действий (операций) в стратегическую глубину обороняющихся войск, не предоставляя при этом противнику возможности осуществить не только стратегическое, но и оперативное развёртывание своих группировок. По существу, речь идёт об операциях молниеносной войны нового поколения, в ходе которых будут преобладать манёвренные действия войск (сил) на разрозненных направлениях; широкое применение аэромобильных формирований, десантов, частей и подразделений специального назначения; использование оружия, основанного на новых физических принципах (лазерного, ультразвукового, электромагнитного, сверхвысокочастотного и др.), средств дальнего огневого и радиоэлектронного поражения с параллельным массированным применением высокоточного оружия; ведение воздушно-космических и противоспутниковых операций. Следовательно, если мы не будем учитывать современный уровень развития форм и способов ведения вооружённой борьбы, предполагаемый характер действий вероятного противника, мы не сможем адекватно ему противостоять, в том числе – и в плане медицинского обеспечения войск (сил).

Развитие военного искусства вероятного противника на современном этапе развития достигло такого уровня, когда имеется необходимость глубокой трансформации способов ведения операций ВС РФ. Необходим решительный отход от выработанных в двух мировых войнах канонов стратегии, оперативного искусства и тактики. Время изменилось. Проявление нового стратегического, оперативного и тактического мышления – настоятельное веление времени. И многие позитивные моменты в этом плане мы уже видим по результатам совместного применения Военно-космических сил и Военно-морского флота ВС РФ во взаимодействии с Вооружёнными силами Сирийской Арабской Республики.

Многие военные исследователи и практики отождествляют понятия «мобильность» и «манёвренность», необоснованно считая, что для ведения манёвренных боевых действий и операций достаточно иметь мобильные войска. Дело в том, что мобильность – это лишь одна из многих составляющих манёвренности. Если мобильность предполагает только быстрое перемещение воинских формирований в пространстве, то манёвренный характер войны подразумевает ещё наличие соответствующей системы разведки, управления и обеспечения [1]. Должностные лица, принимающие решения в условиях оперативно поступающей достоверной информации, в реальном масштабе времени могут планировать действия подчинённых, которые будут вступать в бой, зная о том, что все виды обеспечения будут реализованы на высоком организационном и ресурсодостаточном уровне.

Рассмотренные тенденции применения группировок войск (сил) противника в современных военных конфликтах, особенности ведения боевых действий

и операций должны существенно повлиять и на организацию системы управления медицинской службой ВС РФ.

Как известно, одной из основных функций органов военного управления медицинской службой является целенаправленное воздействие на объекты управления и протекающие процессы путём сбора информации, её анализа, принятия на этой основе соответствующего решения с дальнейшей постановкой задач, контроля их выполнения и оказания помощи подчинённым [7]. Таким образом, основным технологическим процессом управленческого цикла является работа с информацией. Информационное пространство в этом случае выступает в роли среды, в которой, сменяя друг друга, циркулируют различного масштаба и функциональной направленности циклы управления.

В современной операции начальнику (органу военного управления) медицинской службы для принятия адекватного решения необходима своевременная и достоверная информация, поступающая в реальном масштабе времени. Кроме этих свойств, входящая информация должна быть релевантной, то есть максимально приближенной по своему содержанию к существу интересующего вопроса. Опыт командно-штабных и исследовательских учений показывает, что на данный момент на этапе планирования 30–40% времени уходит на сбор информации, более 50% – на расчётно-аналитическую работу и только 10–15% из выделяемого временного лимита остаётся на принятие решения [7]. В итоге принимаемое в таких условиях решение не всегда оказывается адекватным по отношению к постоянно изменяющейся обстановке, что значительно ограничивает своевременность и эффективность процесса управления силами и средствами медицинской службы.

В складывающейся ситуации может помочь только развитие автоматизированной системы управления медицинской службой. Использование технических средств сбора и обработки информации с применением многопроцессорных компьютеров, нейросетей, нейрокомпьютеров, средств оптической обработки информации ускорит выработку решений по организации медицинского обеспечения войск (сил), повысит их качество, увеличит быстроту постановки задач, оптимизирует организацию управления и взаимодействия, поможет адекватно осуществлять контроль и оказывать необходимую помощь подчиненным. Повышению эффективности управления будет способствовать выдача информации на дисплеи автоматизированных рабочих мест должностных лиц органов военного управления медицинской службой, командиров медицинских соединений, воинских частей и учреждений в виде справок, схем, графиков, таблиц, диаграмм в реальном масштабе времени.

Необходимо сокращать цикл управления, глобально расширять информационное поле военно-медицинской службы, обеспечивать возможность дозированного доступа к информации любого звена управления. Органам военного управления медицинской службой пора уходить от обыденных архаичных алгоритмов и методов работы, реализующих устаревшие «ручные» подходы более чем полувековой давности. Настала пора принимать нестандартные решения.

Великий прусский стратег Х.К. Мольтке писал: «На войне ни один оперативный план не остаётся неизменным после столкновения войск с противником. Только неопытный военачальник может надеяться в ходе войны последовательно и до конца проводить заранее сложившуюся, тщательно продуманную во всех деталях идею. Планируем мы одни, а выполняем свои планы, если можно так выразиться, вместе с противником, то есть с учётом его противодействия. Чем дальше идет сражение, тем больше в первоначальные планы вносится корректив. Это связано с преодолением всякого рода трудностей и препятствий, в том числе и таких, которые невозможно учесть заранее» [3].

Аналогичные мысли в отношении планирования высказывал и Е.И. Смирнов [6]: «Ведь мы с Вами военные люди и должны помнить, что наши планы, составленные часто очень хорошо и искусно, терпят крушение не потому, что они плохи, а потому, что сложившаяся обстановка не позволяет провести их в жизнь».

В полной мере это относится и к планированию медицинского обеспечения войск (сил) в условиях современных военных конфликтов, реалии которых показали, что планирование медицинского обеспечения в общепринятой форме документирования неприемлемо. Требуется пересмотр значения плана медицинского обеспечения и перенос акцента с долгосрочного планирования на оперативное ситуационное управление с краткосрочным (ситуационным) планированием, постоянным мониторингом и анализом складывающейся обстановки, принятием решений по их результатам.

Анализ потоков информации, циркулирующих в системе управления медицинской службой, подтвердил необходимость переработки формализованных документов управления в плане сокращения их количества, упрощения, уменьшения громоздкости и объёма, адаптации и унификации к условиям военных конфликтов различного масштаба и интенсивности, возможности использования в автоматизированной системе управления медицинской службой.

Необходимость в заблаговременном расчёте величины и структуры вероятных санитарных потерь войск (сил) в условиях современных операций сомнительна. Дело в том, что полифакториальный характер воздействия условий современного военного конфликта не позволяет рассчитать эту величину более или менее достоверно. В любом случае необходимо заранее создавать глубоко эшелонированную, функционально достаточную, манёвренную (с элементами мобильности и автономности) группировку сил и средств медицинской службы.

В этой связи вводим новое понятие «сетецентрический принцип управления медицинским обеспе-

чением группировок войск (сил) на стратегических направлениях», суть которого сводится к следующему: должностное лицо (орган военного управления) медицинской службы в случае неблагоприятно развивающейся оперативной обстановки доводит до вышестоящего начальника (руководителя органа военного управления) медицинской службы сведения о возникшей проблеме. Последний, владея гораздо большими массивами информации, принимает в складывающейся обстановке оптимальное решение, оказывая нижестоящему звену помощь в виде оперативной подачи комплектов сил и средств медицинской службы различной конфигурации. Данная концепция имеет право на существование лишь при условии безукоризненно организованной и отлаженной системы связи и передачи информации.

В целом, в комплексе мер по реформированию медицинской службы ВС РФ совершенствование системы управления является одной из важнейших задач, от решения которой зависят боевая готовность и эффективность применения сил и средств медицинской службы в военное время. Объективно оценивая экономические возможности государства, целесообразно выстроить приоритетную техническую политику в области обеспечения медицинской службы средствами связи, автоматизации и передачи данных.

Только с учётом планомерной реализации вышеперечисленных рекомендаций в перспективе может быть достигнута высокая эффективность управления силами и средствами медицинской службы при планировании и проведении мероприятий медицинского обеспечения группировок войск (сил) в условиях современных военных конфликтов.

Выдающийся русский военный теоретик А.А. Свечин ещё в 1907 г., характеризуя мышление некоторых военных, писал: «Нельзя оставаться при старых шаблонах. Если наши понятия не будут изменяться соответственно прогрессу военного дела, если мы остановимся на точке замерзания, то, поклоняясь неизменным законам, мы постепенно упустим из вида всю сущность явлений. Глубокие идеи превратятся во вредные предрассудки: символы наши потеряют внутреннее содержание; останется лишь внешняя пустая оболочка, безжизненный идол» [5]. Мудрое изречение А.А. Свечина не утратило актуальность и в наше время.

Литература

1. Горбачёв, Ю.Е. Сетецентрическая война: миф или реальность? / Ю.Е. Горбачёв // Воен. мысль. – 2011. – № 1. – С. 66–76.
2. Клаузевиц, К. О войне / К. Клаузевиц. – М.: Воениздат, 1971. – 211 с.
3. Мольтке, Х. Тактика и стратегия военных действий / Х. Мольтке. – М.: Воениздат, 1975. – 132 с.
4. Печуров, С.Л. Принципы войны в трактовке современной военной науки Запада / С.Л. Печуров // Воен. мысль. – 2011. – № 1. – С. 60–66.
5. Свечин, А.А. Предрассудки и боевая действительность / А.А. Свечин // Росс. воен. сборник. Вып. 15. Военный университет, 1999. – С. 70–71.
6. Смирнов, Е.И. Война и военная медицина. 1939–1945 годы / Е.И. Смирнов. – М.: Медицина, 1979. – 524 с.
7. Шелепов, А.М. Становление, развитие и пути совершенствования системы лечебно-эвакуационного обеспечения войск / А.М. Шелепов, О.С. Лобастов // Воен.-мед. журн. – 2001. – № 10. – С. 4–14.
8. Costa, K. Armada International / K. Costa. 2014. – May. – P. 72–75.
9. Frank, T. «Impact of Network Operations Iraqi Freedom» / T. Frank. – 2013. January. – P. 4–8.
10. Garstka, J. «Network Centric Operations Short Course. DOD USA» / J. Garstka. – Washington. – 2015. April. – P. 6–25.
11. Garstka, J. Office of Force Transformation «Network Centric Operations Conceptual Framework» / J. Garstka. – 2016. June. – P. 2–10.

V.V. Zhidik, Sh.L. Mearago, A.A. Agapitov, V.V. Perelygin, S.G. Kuzmin, E.P. Solovey, A.N. Zubov, N.M. Pilnik

Fundamentals of the development of advanced medical service management system in the Armed Forces of the Russian Federation

Abstract. *Several problems were raised in military medical service as a result of marked changes caused by the Armed Forces reforming. In correlation with the current tendency of qualitative changes in the military conflicts nature and weaponry, revision of basic theoretical propositions relative to the art of war, ongoing reforming of the Armed Forces of the Russian Federation there was put forward a number of tasks before the military-scientific personnel that require the operative and effective solution. One of these tasks is the development of well-composed scientific ideology and practical recommendations concerning the building of the Armed Forces of the Russian Federation medical service management system. In this paper we determine some problems in the field of medical service management system of the Armed Forces of the Russian Federation and propose possible ways of their solutions. It is stated that in order to increase the validity of the main methodological principles for the formation of the management system of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation, it is necessary to identify the factors that affect it. It is revealed that these factors are: the current level of development of forms and methods of conducting of an armed struggle; the alleged manner of actions of the potential enemy; the military doctrine of the Russian Federation; the concept of the Russian Federation Armed Forces formation; the purpose of designing the administrative structures of medical service; principles of utilization and application of forces and facilities of medical service in military conflicts; mobilization and economic opportunities of the state; natural and geographical features of a region on the territory of which there could be a military conflict of one or another scale, etc.*

Key words*: optimization, reconstruction, reforming, development, control system, medical service, armed conflict, medical support, communications means, network centric conception, automated control system, level of development of warfare forms and methods, military doctrine of the Russian Federation, design of medical service management systems.*

Контактный телефон: 8-921-369-38-56; email: doctorant-spb@rambler.ru

УДК 615.12:351.773

Н.Н. Карева, О. Юрк

Зарубежный опыт государственного регулирования развития аптечного рынка на современном этапе

Санкт-Петербургская Государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлен обзор основных тенденций национального регулирования размещения и открытия аптек в Европейских странах и Соединенных Штатах Америки. Эти страны имеют свои особенности и методы регулирования развития аптечного рынка, изучение которых представляется весьма полезным и показательным. Установлено, что в последние годы в нашей стране рентабельность аптечной торговли резко снизилась, что привело к усилению конфликтов интересов на аптечном рынке. Современный фармацевтический рынок перенасыщен не только лекарственными препаратами, но и количеством участников, прежде всего аптечными организациями. Российский аптечный сектор фармацевтического рынка развивается хаотично, без должного государственного регулирования.*

В конце 90-х годов XX столетия в России были отменены нормативы регулирования размещения и открытия аптек. В результате были снижены барьеры по входу на рынок, что привело к быстрому росту количества аптек и, как следствие, к усилению конкуренции. Усиление конкуренции, безусловно, привело к повышению эффективности деятельности аптек, однако этические конфликты усилились, профессиональный уровень аптечных работников снизился, коммерческие задачи аптек встали на первый план и вместо повышения качественной и доступной лекарственной помощи населению наблюдается её ухудшение, а также снижение рентабельности аптечных организаций.

Таким образом, на аптечном рынке появились новые проблемы, которые требуют решения. В таком же ключе шло развитие аптечного рынка стран Европы, которым было рекомендовано сбалансировать аптечное нормативно-правовое регулирование с законодательством о конкуренции. Современная фармацевтическая практика диктует настоятельную необходимость совершенствования лекарственного обеспечения населения на территориях субъектов Российской Федерации. В связи с принятой Стратегией лекарственного обеспечения населения до 2025 г., в рамках которой предполагается введение эффективных моделей и формирование сбалансированной политики развития аптечной службы, решение вопросов регулирования размещения и открытия аптек должно стать неотъемлемой частью этой реформы.

Ключевые слова: *государственное регулирование, демографические и географические нормативы, размещение аптек, территориальная концентрация аптек, открытие аптек, расстояние между аптеками, число жителей на одну аптеку, прибыльная аптечная практика.*

В первом десятилетии XXI в. в странах Евросоюза проводилась гармонизация аптечного правового регулирования с законодательством о конкуренции. Большой интерес представляет изучение регулирующих критериев, которые используют зарубежные страны в деле обеспечения прибыльной аптечной практики.

Австрия: основным государственным документом этой страны, регулирующим фармацевтическую деятельность, является Акт (закон) «О фармации», согласно которому, во-первых, аптеку может открыть только фармацевт. Для того чтобы подать заявку на лицензию для открытия аптеки, к фармацевту предъявляются следующие требования: профильное образование, 5-летний опыт работы в области фармации. Следует отметить, что один фармацевт может иметь только одну лицензию. Во-вторых, минимальное расстояние до ближайшей существующей аптеки должно составлять 500 метров, при этом существует условие, что каждая из соседствующих аптек должна иметь потенциал на обслуживание, по крайней мере, 5,5 тыс. человек [6].

Бельгия: Собственником аптеки может быть любой гражданин. Для открытия новых аптек существует критерий, который призван избегать чрезмерной концентрации аптек в некоторых районах, а также помогать в удовлетворении потребностей в аптечных товарах со стороны людей, живущих в отдаленных районах.

В качестве норматива выступает прежде всего количество жителей на одну аптеку: если на участках района проживает более чем 30 тыс. жителей, то можно открыть аптеку на 3 тыс. жителей; если на участках района население от 7,5 тыс. жителей до 30 тыс. жителей, то должно приходиться не менее 2,5 тыс. жителей на одну аптеку; если население менее 7,5 тыс. жителей, то одна аптека на 2 тыс. жителей. Руководить аптекой может только фармацевт, причём только одной. Около 35% всех аптек принадлежат фармацевтам – собственникам.

Великобритания: В этой стране существуют определенные нормы расположения аптечных организаций, а именно открытие аптек «дверь в дверь» не допускается. За этим следят органы местного управления, и они определяют, насколько

необходима в том или ином районе дополнительная аптека.

Собственником аптеки может быть любой гражданин. Однако аптека должна находиться под постоянным контролем работающего там фармацевта. Кроме того, каждая компания должна назначать руководителя с фармацевтическим образованием, который несет ответственность за обеспечение всех правовых и этических требований надлежащей аптечной практики. Большую роль в деле фармацевтической практики играет Фармацевтическое общество Великобритании, в котором обязательно должны быть зарегистрированы все аптеки и фармацевты. Инспекторы этого общества контролируют качество лекарственных препаратов, отпускаемых по рецептам врачей, а также следят за выполнением владельцами аптек фармацевтических инструкций и положений.

Венгрия: В 2011 г. введен временный мораторий на открытие новых аптек (можно было открыть аптеку только там, где аптек нет). Реставрированы ограничения по размещению аптек: в городах с населением более 50 тыс. жителей – 4 тыс. населения на 1 аптеку; в городах с населением менее 50 тыс. жителей – 4,5 тыс. населения на 1 аптеку; расстояние между аптеками – 250–300 метров. Кроме этого, 25% прав собственности на аптечный бизнес передано опытному персоналу аптек [1].

Греция: В этой стране до 1997 г. не существовало никаких ограничений на открытие новых аптек, в результате чего на одну аптеку в Греции стало приходиться только 900 человек, что побудило правительство Греции ввести государственное регулирование размещения и открытия аптек. В настоящее время в Греции регулируется следующее:

1) в муниципалитетах и муниципальных или коммунальных районах с населением до 1500 человека может быть выдана лицензия на открытие только одной аптеки;

2) в муниципалитетах и муниципальных или коммунальных районах с населением свыше 1501 человек необходимо соблюдать соотношение: 1500 жителей на одну аптеку.

Кроме этого, вновь созданные аптеки должны находиться на расстоянии от уже существующих аптек:

– 100 метров в муниципалитетах и муниципальных или коммунальных районах с населением до 5000 жителей;

– 180 метров в муниципалитетах и муниципальных или коммунальных районах с населением от 5001 человека до 100000 жителей;

– 200 метров в муниципалитетах и муниципальных или коммунальных районах с населением от 100001 до 200000 жителей;

– 250 метров в муниципалитетах и муниципальных или коммунальных районах с населением более 200001 жителя [4].

Германия: При планировании размещения аптечной сети учитывается ряд факторов: демографические зоны района, площадь района, число и профиль лечебных организаций в зоне района, численность населения, обслуживаемого аптекой, и её радиус обслуживания. На территории с высокой плотностью населения считается целесообразным иметь одну аптеку общего профиля и несколько специализированных аптек. Утверждены следующие нормативы: принцип личного руководства аптекой фармацевтом является обязательным (здесь фармацевт – магистр фармации, то есть лицо с высшим фармацевтическим образованием), он же является собственником аптеки, причем только одной. Лицензия выдается только на конкретную аптеку [3, 4].

Дания: Количество аптек ограничено законом. Разрешение на управление аптекой может получить фармацевт в возрасте старше 50 лет, а по достижении им 70 лет лицензия аннулируется. Время действия лицензии на открытие и покупку аптеки может длиться 20 лет. Аптека может иметь филиал на основе отдельной лицензии. Следует отметить, что помощники фармацевта могут самостоятельно отпускать только безрецептурные препараты [6].

Испания: Открытие аптек регулируется минимальным расстоянием до ближайшей существующей аптеки, которое должно составлять 250 метров [3].

Италия: Владение и руководство аптекой разрешено только фармацевтам. Фармацевт может владеть не более, чем двумя аптеками. Для того чтобы стать собственником аптеки фармацевту нужно иметь не менее 2 лет стажа работы в аптеке и затем пройти по конкурсу среди желающих. Для выдачи лицензии на открытие аптеки используются следующие критерии: вновь открываемые аптеки должны находиться на расстоянии 200 метров от любой уже существующей аптеки. В городах с населением до 12,5 тыс. жителей региональные власти могут выдавать лицензию на открытие новой аптеки на каждые 5 тыс. жителей, а для городов с населением более 12,5 тыс. жителей – одна лицензия выдается на каждые 4 тыс. жителей.

Португалия: С 2007 г. используются три вида ограничений на размещение и открытие аптек:

– минимальное расстояние между двумя аптеками должно быть равно 350 метрам;

– расстояние от центра здравоохранения или больницы до аптеки – 100 метров;

– население, необходимое для открытия новых аптек, – 3,5 тыс. жителей на одну аптеку [5].

Важно, что ни один отдельно взятый владелец, компания или группа компаний не могут прямо или косвенно владеть, управлять или распоряжаться более, чем четырьмя аптеками.

Польша: В Польше собственниками аптек могут быть как юридические лица, так и физические лица. Руководить аптекой, и только одной, может только фармацевт.

Соединенные Штаты Америки (США): В США приняты три основных правила организации прибыльной фармацевтической практики:

– не менее 7 тыс. жителей на одну аптеку (для сравнения: в России в среднем одна аптека обслуживает 2674 человека[1], т.е. меньше в 2,6 раза);

– наличие квалифицированного персонала;

– основной отпуск лекарственных средств производится по рецептам врачей (28,5 тыс. рецептов в год).

Эти ограничительные меры обуславливают низкие темпы роста аптек и прибыльную аптечную практику [2].

Словения: В этой стране развитие аптечного рынка регулируется двумя нормативами:

1) 5–7 тысяч жителей – на одну аптеку;

2) один фармацевт – на 2,75 тысяч жителей.

Франция: В 2007 г. во Франции был принят закон «О системе социального обеспечения», в котором изложены нормативы открытия новых аптек, использование которых позволило ограничить всплеск открытия аптек. Согласно этому закону открытие аптек не было возможным в течение двух лет – до 01.01.2010. После этого открытие аптек стало возможным только в тех городах и районах, где нет аптек. Действуют следующие нормативы: 2,5 тыс. жителей – на первую лицензию, в дальнейшем аптека может быть открыта на каждые дополнительные 3,5 тыс. жителей. Право на открытие аптеки выдает префект департамента после консультации с советом Фармацевтического общества. Аптеки могут принадлежать только фармацевтам или компании в виде партнерства фармацевтов [5].

Хорватия: Утвержден норматив для открытия аптек – число застрахованных граждан – 3 тыс. жителей на одну аптеку. Каждая следующая аптека может быть открыта с учетом 5 тыс. страховок на каждые 200, 300 или 500 метров территории в зависимости от количества застрахованных лиц.

В исключительных случаях новые аптеки могут быть открыты независимо от утвержденного норматива в черте города только тогда, когда расстояние до ближайшей работающей аптеки составляет 3 тыс. метров. Новую аптеку можно открыть независимо от количества аптек в новых жилых районах при условии, что они имеют более 500 квартир, либо более чем 1 тыс. жителей на расстоянии 500 метров от первой ближайшей аптеки. Новые аптеки могут быть открыты в туристических городах на расстоянии 1000 метров от любой другой ближайшей аптеки. Фармацевт может владеть только одной аптекой.

Эстония: С 1 января 2006 г. был установлен норматив, в соответствии с которым новые лицензии не выдаются для аптек и филиалов аптек в городах, где приходится менее 3 тыс. жителей на одну аптеку. Кроме того, аптека не может изменить свое месторасположение. Однако это правило не применяется, если новое место находится в 500 метрах от старого. Для внегородских аптек новая аптека или филиалы аптеки могут быть открыты, если они будут находиться на расстоянии в один километр от других существующих аптек.

Любое физическое и юридическое лицо может владеть аптекой или сетью аптек. Аптечные сети допустимы и имеют место быть. Для открытия аптеки требуется операционная лицензия, которая выдается только квалифицированным фармацевтам при наличии профессионального опыта не менее чем 5 лет [4].

Таким образом, государственное регулирование размещения и открытия аптек в большинстве стран Евросоюза и США осуществляется, в основном, демографическими и географическими нормативами.

Из приведенных данных следует, что в 11 странах используется норматив – число жителей на одну аптеку, который варьирует от 1,5 тыс. жителей (Греция) до 7 тыс. жителей (США, Словения).

В 9 странах из 16 исследуемых стран используется географический норматив – расстояние между аптеками, который варьирует от 100 метров (Греция) до 500 метров (Австрия, Хорватия).

В 7 странах – Австрии, Венгрии, Греции, Италии, Португалии, Хорватии и Эстонии – используются как демографические, так и географические нормативы регулирования.

В отдельных странах утверждены и другие нормативы государственного регулирования открытия аптек:

– наличие квалифицированного персонала (США, Эстония);

– число отпущенных рецептурных лекарственных препаратов (в США);

– ограничения в отношении прав собственности (Австрия, Дания, Италия, Германия, Польша – владелец аптеки – только фармацевт);

– профессиональный опыт фармацевта (Австрия, Италия, Эстония);

– количество аптек на одного собственника (Австрия, Германия, Дания, Италия, Португалия, Хорватия).

Таким образом, в большинстве стран Евросоюза и США введены ограничительные меры по размещению и открытию аптек, которые позволяют сдерживать рост числа аптек, обеспечивая тем самым загрузку и прибыльность существующих и вновь открываемых аптек.

Литература

1. Мошкова, Л.В. Некоторые аспекты регулирования фармацевтического сектора в Европе / Л.В. Мошкова, И.В. Воронович, Е.В. Третьякова // Вестн. Росс. университета дружбы народов. – 2007. – № 7. – С. 145–148.

2. Хабриев, Р.У. Фармацевтическая деятельность в зарубежных странах / Р.У. Хабриев, С.В. Копачевская // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 38–40.

[1]Приказ МЗ РФ от 13.02.2013 г. № 66, приложение № 1 «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г.».

3. Herborg, H. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Denmark / H. Herborg, EW S rensen, B Fr kjaer // Ann Pharmacother. – 2007. – № 41 (4). – P. 681–689.
4. Lowe, R F. Legalization, regulation, and consolidation in the retail pharmacy sector in low-income countries / R F Lowe, D Montagu // Southern Med Review. – 2009. – № 2 (2). – P. 35–44.
5. Reiss, B S. Guide to Federal Pharmacy law: 7th edition. Apothecary Press / B S Reiss, G D Hall. – 2010. – 348 p.
6. Vogler, S. Impact of pharmacy deregulation and regulation in European countries: Summary report / S Vogler, D Arts, K Sandberger. –Vienna; March 2012. – 36 p.

N.N. Kareva, O. Yurk

Foreign experience of state regulation of the development of pharmaceutical market at the present stage

Abstract. *A review of the main trends in national regulation of placing and opening pharmacies in the European countries and the United States of America is given. These countries have their peculiarities and methods of pharmaceutical market regulation, the study of which is very useful and revealing. It is established that, in recent years in our country the profitability of pharmaceutical market declined sharply, which led to increased conflicts of interest for the pharmacy market. Modern pharmaceutical market is saturated with not only medicines, but also with a number of participants, primarily pharmacy organizations. Russian pharmacy sector of the pharmaceutical market is developing erratically, without an adequate public regulation.*

In the late 90th of XX century the standards for regulating of pharmacies' placement and opening were canceled in Russia. As a result, the market entry barriers were reduced which led both to a rapid increase in pharmacies number and, as a consequence, to an increased competition. The increasing of competition, on the one hand, of course, led to the increase of efficiency of activity of pharmacies, however, ethical conflicts intensified, the professional level of pharmacy workers has declined, commercial challenges of pharmacies rose to the fore, and instead of raising the quality and affordability of pharmaceutical care to the population the deterioration and reduction of profitability of pharmacies are observed.

Thus, in the pharmaceutical market there are new problems that require solutions. In the same vein was the development of the pharmaceutical market in Europe, which was recommended to balance pharmacy legal regulation with a competition law. Modern pharmaceutical practice dictates the urgent need for the improvement of drug provision of the population in the territories of constituent entities of the Russian Federation. In connection with the adopted Strategy for medications supply to the population up to 2025, in which an introduction of effective models and formation of a balanced policy of development of pharmacy services, issues of regulation of placing and opening pharmacies should be an integral part of this reform.

Key words*: state regulation, demographic and geographical requirement, pharmacies placement, territorial concentration of pharmacies, pharmacies opening, distance between pharmacies, number of inhabitants on one pharmacy, profitable pharmacy practice.*

Контактный телефон: 8-921-958-22-03; e-mail: professor-45@mail.ru

УДК 378.14

И.А. Наркевич, В.В. Перелыгин, В.В. Жидик

Развитие перспективных образовательных и научных направлений в области гигиены и экологии

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург

Резюме. *Излагаются направления развития кафедры промышленной экологии по организации и совершенствованию учебно-методической работы на основе международных и федеральных принципов развития образования и требований менеджмента Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии. В основу оптимизации учебного процесса на кафедре наряду с разработанным учебно-методическим комплексом планируется включить создание испытательного центра (лаборатории) для научной инновационной деятельности с участием преподавателей и студентов Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, для чего будут использованы новейшие диагностические возможности оценки токсичности анализируемых изделий. Установлено, что качество преподавания, имеющее неоднозначное определение, является, в первую очередь, результатом взаимодействия между преподавателями, студентами и средой обучения вуза. Обеспечение качества должно создать такую образовательную среду, в которой содержание программ, возможности обучения и материально-техническая база будут соответствовать цели. В зависимости от подхода вуза к обеспечению качества оно может обозначать как учебное заведение в целом, так и любое структурное подразделение или отдельные действующие лица внутри вуза. Кроме этого, на базе научно-исследовательской деятельности испытательного центра (лаборатории) появится возможность разработать проект системы экологического мониторинга загрязнения фармацевтическими препаратами и их метаболитами природной среды; предложения по экологическому контролю и рискам, а также нормированию фармацевтических загрязнителей на федеральном и региональном уровнях; выработку практических рекомендаций по повышению уровня гармонизации политики в области природопользования и охраны окружающей среды.*

Ключевые слова: *кафедра промышленной экологии, испытательный центр, лаборатория, научная деятельность, инновационная деятельность, профессиональные компетенции, критерии рейтинга вузов, результаты научной деятельности, оптимизация качества обучения, развитие системы высшего образования.*

Глобализация и усиление конкуренции среди вузов, борьба за талантливых ученых и студентов заставляют более тщательно и ответственно анализировать результаты академических рейтингов вузов. Международные и российские рейтинги вузов продолжают ориентироваться прежде всего на оценку научного превосходства ведущих университетов мира[1]. Направление результатов научной деятельности в инновации и коммерциализации составляет не ниже 40%. При этом принято использовать такие индикаторы, как количество публикаций в «NatureandScience» (результаты научной деятельности); научного влияния; научного сотрудничества [2, 8].

Ориентир на мировые рейтинги может способствовать повышению конкурентоспособности кафедры и укреплению ее репутации в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии (СПХФА), в российском и международном образовательном пространстве. Кафедра промышленной экологии может это сделать за счет повышения своей публикационной активности в международных библиометрических базах Scopus (используется в рейтинге QS и ThomsonReuters), WebofScience (используется Шанхайским рейтингом, рейтингами THE и Leiden).

Коллектив кафедры сориентирован на следующие моменты: растущий спрос на навыки и компетенции перед высшим образованием и новые пути решения задач; способы предоставления образовательных услуг и сотрудничество (академическую мобильность). Роль обеспечения качества учебно-методической работы в развитии системы высшего образования в целом и учебных заведений в частности является решающей, так как гарантирует, что квалификации, знания, навыки и умения, получаемые студентами в процессе обучения, остаются приоритетными в миссиях вузов [4,5]. Именно по этой причине основное внимание направлено на обеспечение качества преподавания, включая образовательную среду и соответствующие связи с научными исследованиями и инновациями.

Качество преподавания, имеющее неоднозначное определение, является, в первую очередь, результатом взаимодействия между преподавателями, студентами и средой обучения вуза. Обеспечение качества должно создать такую образовательную среду, в которой содержание программ, возможности обучения и материально-техническая база будут соответствовать цели. В зависимости от подхода вуза к обеспечению качества, оно может обозначать как учебное заведение в целом, так и любое структурное подразделение или отдельные действующие лица внутри вуза [2].

Наши подходы к повышению качества обучения основываются на следующих принципах: высшие учебные заведения несут основную ответственность за качество предоставляемого образования и его обеспечение; обеспечение качества реагирует на разнообразие систем высшего образования, вузов, программ и студентов; обеспечение качества принимает во внимание потребности и ожидания студентов и всех других заинтересованных сторон.

Политика в области обеспечения качества является более эффективной, когда она отражает связь между научными исследованиями, обучением и преподаванием, принимает во внимание как национальный контекст, в котором работает учебное заведение, так и внутривузовский контекст и его стратегический подход [6,7]. С целью обеспечения эффективного обучения планируется предоставить студентам ряд необходимых ресурсов для поддержки и помощи в учебном процессе. Такие ресурсы могут быть как материальными (библиотеки, оборудование для обучения, информационно-технологическая инфраструктура), так и человеческими (наставники, кураторы, научные руководители, консультанты). Роль услуг поддержки имеет особое значение при стимулировании мобильности студентов как внутри высшего учебного заведения, так и между различными системами высшего образования.

При оказании услуг по поддержке студентов роль технического и административного персонала имеет решающее значение, именно поэтому они должны быть квалифицированными специалистами в своей области и иметь возможности для повышения компетенций. Необходимо проводить мониторинг и периодический обзор программ для того, чтобы обеспечивать достижение поставленных целей и соответствие потребностям студентов и общества [3]. Любая планируемая деятельность или полученные результаты должны быть доведены до сведения всех заинтересованных сторон.

Регулярный мониторинг, обзор и пересмотр образовательных программ направлены на обеспечение их эффективной реализации и создание благоприятной среды обучения для студентов. Данные процессы включают следующие направления: оценка содержания программы в свете последних научных исследований по конкретной дисциплине для обеспечения актуальности преподаваемой программы; мониторинг периодически меняющихся потребностей общества; анализ учебной нагрузки и успеваемости студентов; отслеживание эффективности процедур оценки студентов.

Программы регулярно должны подвергаться обзору и пересматриваться с учетом мнения студентов и других заинтересованных сторон. Собранная информация анализируется, после чего программа приводится в соответствие с современными требованиями и стандартами. Предполагается, что это позволит кафедре создать профессиональную базу контактов с вузами и федеральными центрами, субъектами фармацевтической деятельности, престижными зарубежными партнерами; даст возможность преподавателям и студентам участвовать в межвузовских, межведомственных и в международных исследовательских проектах, конференциях, научных форумах.

Кафедра сможет вести активную научную работу в тесном сотрудничестве с другими кафедрами СПХФА, используя научный и кадровый потенциал друг друга.

На кафедре разработано «Положение об Испытательном центре (лаборатории) гигиены труда и экологической безопасности СПХФА (ИЦ ГИТЭБ)», определена область его деятельности и аккредитации. Структура центра представлена на рисунке.

ИЦ ГИТЭБ предполагается аккредитовать в Федеральной службе по аккредитации «Росаккредитация»

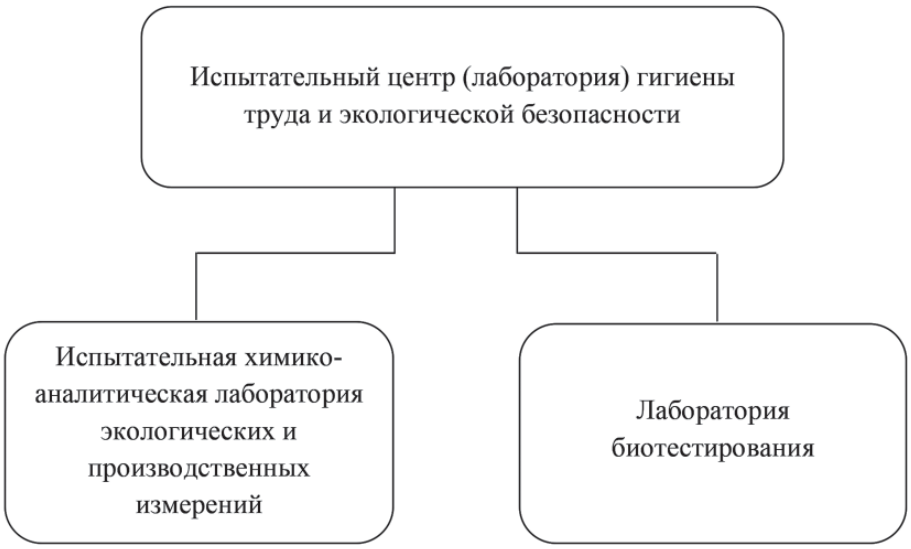


Рис. Структура Испытательного центра гигиены труда и экологической безопасности

для широкой области компетенций, что позволит комплексно решать задачи, связанные с оценкой и анализом исследуемых объектов. Основной миссией ИЦГИТЭБ является развитие перспективных образовательных и научных направлений в области гигиены и экологии, постоянное совершенствование экспериментального обеспечения образовательных программ.

Предполагается установка современного оборудования, а также использование передовых методик, способных обеспечивать низкие пределы обнаружения искомых веществ. Работа кафедрального коллектива на данном этапе направлена на научные исследования в области гигиены, экологии, здоровья человека и принятие на их основе оптимальных решений.

Создание данного ИЦ позволит реализовать профессиональные компетенции в образовательном процессе, осуществлять научно-практическую поддержку образовательного процесса студентов, а также поможет выполнить научно-прикладное обоснование выполнения диссертаций по соответствующей тематике. В рамках образовательного процесса ИЦ ГИТЭБ позволит студентам осваивать современные методики проведения гигиенического и экологического анализа факторов среды обитания человека.

Таким образом, предлагаемый нами ИЦ ГИТЭБ позволит заниматься собственными независимыми гигиеническими и эколого-аналитическими исследованиями компонентов среды обитания человека в призме актуальных гигиенических и экологических проблем в фармацевтической деятельности. В связи с этим проведение научных изысканий в ходе функционирования ИЦ ГИТЭБ позволит участвовать в пополнении прикладной и теоретической научной базы экологии в виде написания публикаций в высокорейтинговые журналы и иные издания; объективно формировать межвузовские научные отношения; выдвигать соискателей на защиту диссертационных исследований; формировать собственную научную школу при вузе.

Литература

1. Авруцкая, С.Г. Развитие фармацевтической промышленности в Российской Федерации: реализация стратегии «Фарма-2020»/С.Г. Авруцкая, Т.Ю. Воробьева //Журн. Росс. хим. тех. университет им. Д.И. Менделеева.–2013. – Т. 27, № 8 (148).–С.23–28.
2. Москвичева, М.А. Развитие фармацевтической промышленности в Российской Федерации: реализация стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2020 года/ М.А. Москвичёва// Журн. Волгоградского гос. тех. университета, 2016.–№1 (3).–С.6–10.
3. Приказ Минобрнауки России от 19.12.2013 № 1367 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования–программам бакалавриата,программам специалитета,программам магистратуры»// Российская газета. – 2015. – № 6608 (37). – С. 7.
4. Федеральный закон Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 273 «Об образовании в Российской Федерации» // Российская газета. – 2012. – № 5976 (303). – С. 12.
5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»// Российская газета. – 2011. – № 5639 (263). – С. 6.
6. Федеральный закон от 10.01.2002 № 7 «Об охране окружающей среды»// Российская газета. – 2002. – № 2874 (0).–С. 10.
7. Федеральный закон от 28.12.2013 № 426 «О специальной оценке условий труда» //Российская газета. – 2013. – № 6271 (295).–С. 11.
8. Штыхно, Д.А. О значимости для вуза международных рейтингов / Д.А. Штыхно // Человеческий капитал и профессиональное образование. – 2014. – № 3 (11). – С. 75–80.

I.A. Narkevich, V.V. Perelygin, V.V. Zhidik

Development of advanced educational and research directions in the field of Hygiene and Ecology

Abstract. *The article outlines the development directions of the industrial ecology department in organizing the improvement of educational and methodological work on the basis of international and federal principles of the development of education and the requirements of the management of Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. It is planned to create a testing centre (laboratory) for scientific innovation activities with the participation of teachers and students of the Academy for the development of an educational process at the department. The authors proved that the quality of teaching, which has an ambiguous definition, is primarily the result of interaction between teachers, students, and learning environment of the university. Quality assurance should create an educational environment in which the content of programs, learning opportunities and material and technical resources will be consistent with the goal. Depending on the university's approach to quality assurance, it can mean both an educational institution in general and any structural unit or staff within the university. In addition, based on the research activities of the testing centre (laboratory), it will be possible to develop a project of an environmental monitoring system for drugs and their metabolites contamination control in the environment; to formulate suggestions for ecological control and risks as well as for the regulation of pharmaceutical pollutants at federal and regional levels; to develop practical recommendations for improving the level of policies harmonization in the field of natural resource management and environmental protection.*

Key words: *Department of industrial ecology, testing centre, laboratory, scientific innovation, professional skills, criteria for ranking universities, results of scientific activity, optimization of the education quality, development of higher education.*

Контактный телефон: 8-921-369-38-56; email: doctorant-spb@rambler.ru

УДК 613.169.16:355/359

И.В. Петреев[1], С.В. Цветков[1], А.В. Куханов[2], В.Е. Батов[3], Г.Н. Гречухина[4], С.Н. Стёжка[5], А.Н. Зубов[1]

Актуальные проблемы радиационной гигиены в Вооруженных силах Российской Федерации

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Североморск
[3]Филиал 1029 Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Владивосток
[4]637 Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Севастополь
[5]Филиал №1 1472 Военно-морского госпиталя, Севастополь

Резюме. *Интенсивное применение источников ионизирующего излучения в гражданской и военной промышленности, медицине, атомной энергетике и увеличение количества персонала, работающего в условиях воздействия радиации, требует постоянного совершенствования мероприятий по обеспечению радиационной безопасности на таких объектах. В связи с этим специалисты по радиационной гигиене должны обладать не только адекватной профессиональной компетентностью, но и понимать весь спектр нерешенных проблем в этой области знаний. Отдельные проблемные вопросы выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в Вооруженных силах достаточно активно обсуждались на страницах периодических изданий (Петреев И.В., Соловей Э.П., 2011; Цветков С.В., 2011; Омельчук В.В., 2013; Азаров И.И. и др., 2014; Котов С.С. и др., 2015; Петреев И.В., Цветков С.В, 2016), на многих научно-практических конференциях, в том числе с международным участием, и на страницах ежегодно издаваемого. Радиационно-гигиенического паспорта Российской Федерации. Нами предпринята попытка актуализировать эти сведения с целью комплексно представить основные направления дальнейшего совершенствования мероприятий по надзору за обеспечением радиационной безопасности в Вооруженных силах Российской Федерации. По нашему мнению, среди актуальных проблем следует назвать отсутствие штатных должностей врачей-специалистов по радиационной гигиене в органах управления медицинской службы, военных санитарно-эпидемиологических учреждениях и других медицинских организациях; существенное отставание лабораторий в оснащении аппаратурой контроля радиационной обстановки и отсутствие у них аккредитации; отсутствие специализированной организации, предназначенной для осуществления методического руководства и информационно-аналитического обеспечения всего комплекса радиационно-гигиенических мероприятий в Вооруженных силах Российской Федерации, а также упразднение специализированной кафедры военно-морской и радиационной гигиены Военно-медицинской академии им. С.М Кирова, что привело к разрушению системы подготовки военных врачей по вопросам радиационной гигиены.*

Ключевые слова*: радиационная гигиена, условия военного труда, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, направления совершенствования радиационно-гигиенических мероприятий в Вооруженных силах Российской Федерации.*

Интенсивное применение источников ионизирующего излучения (ИИИ) в гражданской и военной промышленности, медицине, атомной энергетике и увеличение количества персонала, работающего в условиях воздействия радиации, требует постоянного совершенствования мероприятий по обеспечению радиационной безопасности на таких объектах. При этом в медицинских организациях ИИИ всё чаще используются в хирургической, терапевтической, стоматологической и других сферах врачебной деятельности. Так, например, ежегодно регистрируется рост количества рентгенорадиологических исследований, внедряются новые радиофармацевтические препараты, обновляется парк рентгенрадиологической техники. Однако, не меньшего внимания требуют и вопросы, связанные с защитой персонала и пациентов от негативного влияния радиационных факторов в медицинских организациях [2, 6, 13, 20–22].

Специалисты центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ), в зоне ответственности которых располагаются радиационно-опасные объекты, должны осуществлять весь комплекс радиационно-гигиенических мероприятий, а именно:

– надзор за соблюдением санитарных норм, правил и гигиенических нормативов по всем радиационным факторам;

– обследование воинских частей по всем радиационным факторам (в том числе радиационный контроль), оформление и выдачу санитарно-эпидемиологических заключений о соответствии условий работы с ИИИ санитарным правилам;

– сбор, анализ, верификацию сведений, представляемых в статистические отчеты по формам № 1-ДОЗ, № 2-ДОЗ, № 3-ДОЗ, № 4-ДОЗ единой системы контроля индивидуальных доз облучения (ЕСКИД), радиационно-гигиенические паспорта организаций и передачу их в 736 Главный ЦГСЭН МО РФ;

– расследование причин радиационных аварий и ликвидацию их последствий;

– согласование разработанных в воинских частях и организациях документов (инструкций, контрольных уровней и др.), регламентирующих организацию обеспечения РБ;

– определение размеров санитарно-защитных зон и зон наблюдения и т. д.

При осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора специалисты ЦГСЭН принимают меры административного воздействия в отношении лиц, нарушающих требования санитарного законодательства в области обеспечения радиационной безопасности. Однако анализ административной практики в отношении юридических лиц показывает, что более 90% вынесенных постановлений об административном наказании обжалуются через арбитражный суд либо в дальнейшем через арбитражный апелляционный суд из-за ряда процессуальных нарушений [24]. При этом радиационный контроль на каждом объекте должен обеспечивать получение достоверной информации о параметрах радиационной обстановки, позволяющей принимать решения, направленные на снижение доз облучения военнослужащих и предотвращение загрязнения окружающей среды радиоактивными веществами, как при нормальной эксплуатации объекта, так и в случае радиационной аварии [17, 20].

Для контроля радиационной обстановки специалисты должны применять средства измерений утвержденного типа (прошедшие испытания и внесенные в Государственный реестр средств измерений) и периодически поверяемые в установленном порядке [18]. В то же время большая часть аппаратуры контроля радиационной обстановки во многих ЦГСЭН имеет срок эксплуатации 25–35 лет, морально устарела и в Государственном реестре средств измерения не значится, что является нарушением требований Федерального закона 2008 г. «Об обеспечении единства измерений» № 102 и ГОСТ Р 8.594-2002 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методологическое обеспечение радиационного контроля» [26, 27], что не позволяет провести аккредитацию ЦГСЭН в полном объёме [7, 13].

В связи с вышеизложенным специалисты по радиационной гигиене должны обладать не только адекватной профессиональной компетентностью, но и понимать весь спектр нерешенных проблем в этой области.

В прошедшем 2016 г. научным сообществом России и ряда других стран были организованы и проведены конференции, посвященные обобщению 30-летнего опыта ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. В материалах этих конференций отмечена существенная роль военнослужащих и специалистов медицинской службы Министерства обороны в принятии научно обоснованных решений по объёму и содержанию радиационно-гигиенических мероприятий в различных сферах промышленной и хозяйственной деятельности [1, 2, 25].

Рассмотренные на этих конференциях вопросы заставили нас вновь вернуться к обсуждению проблем обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в стране [3, 4], особенностям обеспечения радиационной безопасности в Военно-морском флоте (ВМФ) [8] и сложностям практического характера при выполнении ряда радиационно-гигиенических мероприятий в Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ) в целом [5–7], которые остаются актуальными и сегодня [2, 4, 25].

Нами проанализированы и обобщены официальные документы, научные работы и периодические издания, касающиеся особенностей выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в организациях ВС РФ. Так, по мнению ряда авторов, санитарно-эпидемиологическая обстановка в ВС РФ оценивается как благополучная [4, 5]. Однако проводимые в последнее время структурные и организационно-штатные преобразования, изменения подчиненности воинских частей и организаций, затруднения при взаимодействии между санитарно-эпидемиологическими учреждениями и другими заинтересованными службами привели к ослаблению медицинского контроля и государственного санитарно-эпидемиологического надзора за выполнением радиационно-гигиенических мероприятий на объектах МО РФ [5, 19].

По нашему мнению, сложившаяся ситуация обусловлена рядом нерешённых проблем, среди которых наиболее значимыми являются:

– отсутствие штатных должностей врачей-специалистов по радиационной гигиене в органах управления медицинской службы, военных санитарно-эпидемиологических учреждениях и других медицинских организациях [2, 5, 7, 8, 12, 13];

– отсутствие в ЦГСЭН МО РФ (в их филиалах и структурных подразделениях) специализированных отделений, лабораторий и специалистов, из числа которых должны формироваться подвижные радиологические группы, с целью проведения мероприятий по ликвидации последствий радиационных аварий [23];

– дислокация радиационно-опасных объектов преимущественно на отдаленных территориях, что как следствие, требует существенных затрат времени на преодоление этих расстояний. Таким образом, увеличение расстояний между поднадзорными объектами и отсутствие современных мобильных лабораторий радиационного контроля (МЛРК) не позволяют своевременно осуществлять комплекс радиационно-гигиенических мероприятий в полном объёме [2, 16];

– отсутствие аккредитации ЦГСЭН ВС РФ (их филиалов и структурных подразделений), что не позволяет легитимно выполнять необходимый комплекс радиационно-гигиенических мероприятий на поднадзорных объектах [2, 6, 7, 8];

– существенное отставание лабораторий ЦГСЭН в оснащении аппаратурой контроля радиационной

обстановки, что также является препятствием для аккредитации [2, 3, 5, 8];

– отсутствие специализированной организации или подразделения, предназначенного для осуществления методического руководства и информационно-аналитического обеспечения всего комплекса радиационно-гигиенических мероприятий в ВС РФ [2, 7, 8, 16–18].

– упразднение самостоятельной специализированной кафедры военно-морской и радиационной гигиены Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и высококвалифицированного профессорско-преподавательского состава, что привело к разрушению действовавшей на протяжении многих десятилетий системы подготовки военных врачей по вопросам радиационной гигиены [2, 8–13].

Среди множества повседневных проблем, с которыми сегодня сталкивается медицинская служба ВС РФ, недооценивается значимость и «масштаб бедствия» в отношении радиационной гигиены. При этом система выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в ВС РФ функционирует сегодня не в полном объёме и нуждается в незамедлительном восстановлении [2, 3, 5, 7, 8].

Перечисленные проблемные вопросы неоднократно обсуждались на служебных совещаниях, в докладах на научных конференциях, страницах периодических и учебных изданий, направленных на формирование гигиенической компетентности по вопросам радиационной гигиены [2, 5–8, 11–15].

Таким образом, для поддержания устойчивого санитарно-эпидемиологического благополучия в ВС РФ в части, касающейся адекватного выполнения радиационно-гигиенических мероприятий, требуется поиск и научное обоснование оптимальных решений по всем перечисленным выше аспектам.

Литература

1. Чернобыль 30 лет спустя. Радиационно-гигиенические аспекты преодоления последствий аварии на ЧАЭС: сб. тезисов межд. науч.-практ. конф. – СПб, 2016. – 213 с.
2. Петреев, И.В Перспективные направления совершенствования радиационно-гигиенических мероприятий в ВС РФ // И.В. Петреев, С.В. Цветков // Мат. Всеарм. науч.-практ. конф. «Опыт применения сил и средств медицинской службы ВС РФ (МО СССР) при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций» (25.11.2016 г). – СПб.: ВМА, 2016. – С. 213–214.
3. Петреев, И.В. Факторы, препятствующие достижению санитарно-эпидемиологического благополучия / И.В. Петреев, Э.П. Соловей // Мат. Всеросс. науч.-практ. конф., посвящ. 110 летию проф. П.Е. Калмыкова. – СПб.: ВМА, 2011. – С. 216.
4. Азаров, И.И. Санитарно-эпидемиологическая обстановка в ВС РФ / И.И. Азаров [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 1 (57). – С. 147–155.
5. Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в МО РФ / Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в субъектах РФ за 2011 г. (радиационно-гигиенический паспорт РФ). – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – С. 92–95.
6. Цветков, С.В. Радиационно-гигиеническая характеристика мероприятий радиационной безопасности и их совершенствование в лечебно-профилактических учреждениях МО РФ: автореф. дис. … канд. мед.наук / С.В. Цветков. – СПб.: ВМА, 2011. – 19 с.
7. Котов, С.С. Актуальные проблемы выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в частях и учреждениях Западного военного округа / С.С. Котов [и др.] // Мат. Всеросс. науч.-практ. конф.,посвящ. 150-летию кафедры общей и военной гигиены с курсом военно-морской и радиационной гигиены Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (23–24 апреля 2015 г.). – СПб.: ВМА, 2015. – С. 125.
8. Азаров, И.И. Состояние и перспективы развития радиационной гигиены в Военно-морском флоте / И.И. Азаров [и др.] // Воен. мед. журн. – 2014. – Т. 335. – № 12. – С. 37–43.
9. Жолус, Б.И. Кафедра военно-морской и радиационной гигиены / Б.И. Жолус [и др.] // Профессора Военно-медицинской (медико-хирургической) академии. – Изд. 2-е, исправл. и доп. – СПб.: ВМА, 2008. – С. 520–524.
10. Лобзин, Ю.В. Рецензия на серию из пяти книг воспоминаний руководителей и сотрудников кафедры военно-морской и радиационной гигиены ВМедА им. С.М. Кирова / Ю.В. Лобзин, С.В. Гребеньков // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. - № 1 (10). – С. 230–233.
11. Омельчук, В.В. Научно-исторические аспекты преподавания радиационной гигиены в Военно-медицинской академии / В.В. Омельчук, И.В. Петреев // Радиационная гигиена. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 35–38.
12. Первая в России кафедра гигиены (к 150-летию основания кафедры) / под ред. доцента С.М. Кузнецова. – СПб.: ВМА, 2015. – 264 с.
13. Петреев, И.В. Организационно-методические аспекты выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в Военно-медицинских организациях / И.В. Петреев, С.В. Цветков // Сб. тез. междун. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы радиационной гигиены». – СПб.: СПб НИИ РГ, 2014. – С. 156–158.
14. Петреев, И.В. Многоуровневая оптимизация формирования гигиенической компетентности военнослужащих: автореф. дис. … д-ра мед. наук / И.В. Петреев. – СПб., 2007. – 36 с.
15. Балтрукова, Т.Б. Рецензия на учебное пособие «Базовый курс лекций по радиационной гигиене» / Т.Б. Балтрукова // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016, № 1 (53). – С. 271-272.
16. Методические рекомендации МР 2.6.1.41-03 «Радиационно-гигиенические специализированные формирования. Совершенствование инструментальной, методической и информационно-аналитической базы в целях обеспечения их постоянной готовности к действиям в условиях аварийных ситуаций». – М.: Минздрав России, 2003. – 45 с.
17. Методические рекомендации МР 2.6.1.0063-12 «2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Контроль доз облучения населения, проживающего в зоне наблюдения радиационного объекта, в условиях его нормальной эксплуатации и радиационной аварии. – М.: Роспотребнадзор, 2012. – 52 с.
18. Методические указания МУ 2.6.1.14-2001 «2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Контроль радиационной обстановки. Общие требования. – М.: Роспотребнадзор, 2001. – 36 с.
19. Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в субъектах Российской Федерации за 2015 год. Радиационно-гигиенический паспорт РФ. – М.: ФГУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора, 2016. – 96 с.
20. Вишнякова, Н.М. Оптимизация радиационной защиты пациентов при медицинском диагностическом облучении: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Н.М. Вишнякова. – СПб, 2010. – 44 с.
21. Мавренков, Э.М. Радиационно-гигиеническая характеристика доз облучения медицинского персонала и пациентов при интервенционных методах диагностики и лечения в ЛПУ МО РФ: автореф. дис. … канд. мед. наук / Э.М. Мавренков. – СПб., 2010. – 22 с.

22. Цветков, С.В. Оптимизация обеспечения радиационной безопасности в крупных лечебных учреждениях / С.В. Цветков, И.В. Петреев // Воен.-мед. журн. – 2011. – Т. 332, № 9. – С. 42–47.
23. Руководство «Организация работы подвижных токсико-радиологических групп центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора в чрезвычайных ситуациях». – М, 2012. – 53 с.
24. Гусев, А.Ю. Опыт обеспечения должностными лицами государственного надзора процессуального порядка в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Вооруженных силах Российской Федерации / А.Ю. Гусев [и др.] // Морская медицина, 2017. – Т. 3, № 2. – С. 112–117.
25. Кузнецов С.М. Гигиенисты Военно-медицинской академии – участники ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С.М. Кузнецов, И.В. Петреев, Л.П. Терентьев // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 4. – С. 84–89.
26. Федеральный закон от 26.06.2008 г. № 102 «Об обеспечении единства измерений» (изм. от 13.07.2015 г.). – М.: Кремль, 2008. – 46 с.
27. ГОСТ Р 8. 594-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Методологическое обеспечение радиационного контроля. Основные положения. – М.: Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 2002. – 84 с.

I.V. Petreev, S.V. Tsvetkov, A.V. Kukhanov, V.E. Batov, G.N. Grechukhina, S.N. Styozhka, A.N. Zubov

Actual Problems of Radiation Hygiene in the Armed Forces of the Russian Federation

Abstract. *Intensive application of Ionizing Radiation Sources in civil and defense industry, medicine, nuclear power engineering and an increase in the number of staff working in the context of exposure to radiation requires constant improvement of radiation safety measures at such facilities. Hence, the radiation hygiene specialists must not only have adequate professional competence, but also understand the whole spectrum of recurring problems in this field of expertise. Certain areas of concern about the radiation and hygiene measures in the Armed Forces were actively discussed in periodical publications: (Petreev I.V., Solovey E.P., 2011; Tsvetkov S.V., 2011; Omelchuk V.V., 2013; Azarov I.I. and others, 2014; Kotov S.S. and others, 2015; Petreev I.V., Tsvetkov S.V., 2016), at numerous research and practice conferences, including those with international participation, as well as on pages of the annually published Radiation and Hygiene Passport of the Russian Federation. We have made an attempt to bring these data up to date in order to comprehensively present the primary areas for further improvement of radiation safety control measures in the Armed Forces of the Russian Federation. In our opinion, among the urgent problems we should mention: the lack of full-time posts of specialists in radiation hygiene in the management bodies of the medical service, military sanitary and epidemiological institutions and other medical organizations, a significant lag in the laboratories in equipping radiation monitoring equipment and their lack of accreditation; the absence of a specialized organization designed to implement methodological guidance and information and analytical support for the entire range of radiation and hygiene measures in the RF Armed Forces; as well as the abolition of an specialized department of naval and radiation hygiene of the SM Kirov Military Medical Academy, which led to the destruction of the military doctors training system on radiation hygiene issues.*

Key words: *radiation hygiene, military work conditions, Kirov Military Medical Academy, improvement of radiation safety control measures in the Armed Forces of the Russian Federation.*

Контактный тел. +7-921-633-93-50

УДК 001.38:614.2:355

Д.Н. Борисов, С.А. Мамаева,
Д.В. Овчинников, Е.В. Ивченко

Результаты наукометрической работы в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2016—2017 гг.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *В 2016–2017 гг. в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова была организована наукометрическая работа. Она позволила проводить научную деятельность в соответствии с современными тенденциями оценки научной работы в России и за рубежом. Проведены инструктажи и тренинги с личным составом. Назначены ответственные от подразделений за проведение наукометрической работы. Значительно увеличилось число сотрудников академии, зарегистрированных в наукометрических системах и базах данных – Российском индексе научного цитирования, Scopus, WoS, Orcid, Google Scholar. Создана структура организации в Российском индексе научного цитирования, проведен поиск и привязка авторов академии, а также их высокорейтинговых публикаций и цитирований. Созданы референтные группы сравнения для военных и медицинских организаций. Количество зарегистрированных авторов выросло с 456 до 1621. Занесены описания более 700 новых научных трудов. Осуществлена привязка имеющихся авторских профилей к Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и создание информационных карточек на отсутствующих (уволенных, скончавшихся, незарегистрированных) сотрудников. По результатам данной работы число публикаций и цитирований выросло соответственно с 10360 и 40035 до 18415 и 80439. В результате работы в рамках договора Science Index для организаций для 228 наиболее высокорейтинговых публикаций было найдено и привязано 3501 цитирование, что позволило увеличить индекс Хирша (h-index) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 37 до 58. Доля публикаций организации в Российском индексе научного цитирования от всех публикаций в Российской Федерации в 2016 г. впервые за последние 5 лет начала расти и составила 0,1764%. По темпу прироста основных наукометрических показателей (h-, g- и i-index) в 2016–2017 гг. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова занимает первое место среди организаций Российской Федерации, что должно позволить уже к концу 2017 г. войти в число лучших вузов страны.*

Ключевые слова: *научная деятельность, наукометрическая работа, наукометрические индексы, индекс Хирша, научная электронная библиотека, медицинская образовательная организация, Военно-медицинская академия.*

Для эффективного управления научно-образовательной деятельностью образовательной организации высшего образования (далее – образовательная организация) необходимо проведение всесторонней информационной поддержки и создание системы объективной оценки результатов научной деятельности.

В настоящее время в международной и отечественной практике получили распространение критерии оценки, основанные на количестве публикаций и цитирований сотрудников организации, а также вычислении расчетных индексов в наукометрических системах и базах данных.

Наиболее известными из них за рубежом являются индексы на базе Web of Sciences (WoS) и Scopus. В тоже время может оцениваться наличие регистрации в реестре мировых ученых – ORCID и открытой базе научных публикаций – Google Scholar. В России расчет основных наукометрических показателей с 2005 г. осуществляется в информационно-аналитической системе «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), ведущейся открытым акционерным обществом «Научная электронная библиотека» (НЭБ) на портале http://elibrary.ru. В настоящее время именно эти показатели в частности используются Министерством образования и науки России при определении рейтинга образовательной организации и мониторинга его научной деятельности.

С учетом необходимости повышения наукометрических показателей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), формирования отчетности по отдельным показателям, использующимся Высшей аттестационной комиссией и Министерством образования и науки Российской Федерации (РФ) при оценке научной деятельности было принято решение о проведении комплексной наукометрической работы под контролем руководства академии.

С изданием ряда внутренних нормативных актов с марта 2016 г. было назначено лицо ответственное за проведение наукометрической работы, проведен ряд тренингов и инструктажей для сотрудников академии и сборов с ответственными за научную работу в подразделениях. В рамках данной работы подготовлен ряд информационно-справочных мультимедийных материалов по регистрации и основам работы в основных наукометрических системах и базах данных.

Принято решение об обязательной регистрации и получении идентификационных кодов в наукоме-

трических системах всех сотрудников академии, осуществляющих публикационную активность. При заполнении авторского профиля и при публикации научных трудов обязательным требованием стало указание академии как места работы авторов.

Рейтинг организации во многом зависит от публикационной активности ее авторов, которая, в свою очередь, зависит от возможностей осуществить публикацию в кратчайшие сроки. Большинство научных изданий имеет так называемый «портфель» статей, готовых к изданию, и при росте популярности издания и невозможности существенно нарастить объем и периодичность выпуска номеров сроки между написанием статьи и ее опубликованием существенно возрастают.

Наиболее популярными журналами у авторов академии за последние 5 лет являются Вестник Российской военно-медицинской академии (724 статьи) и Военно-медицинский журнал (439).

Для увеличения возможностей публикационной активности командованием академии было принято решение о возобновлении издания второго научного журнала – «Известия Российской военно-медицинской академии». Широкая тематика журнала позволила охватить актуальные вопросы военно-медицинской деятельности. В частности, освящены различные аспекты профессиональной деятельности военнослужащих [31, 55, 161], вопросы психологи и психофизиологии [134, 158]. Представлены современные технологии в лечебно-диагностической работе [8, 68, 95, 130], проблемы хирургической [50, 69, 80, 110, 152] и терапевтической патологии [42, 49, 70, 141], лабораторного дела [63, 146]. Важное место отведено проблемам организации медицинской службы и военно-профессионального образования [11, 64, 79, 84] изучению истории военной медицины [10, 71, 87, 97, 164], жизни и деятельности знаменитых ученых-медиков [107,11, 144, 156]. Одним из основных направлений стало изучения фундаментальных вопросов физиологии и генетики человека [27, 47, 75. 92, 157, 162], в том числе при проведении экспериментальных исследований.

Весной 2017 г. произошло событие, существенно повлиявшее на количественные показатели и рейтинг всех организаций в РИНЦ – после проведения НЭБ работы по анализу и оценке журналов, индексируемых в РИНЦ, на предмет их соответствия общепринятым критериям научного рецензируемого издания из РИНЦ было исключено 344 журнала. Соответственно, практика по искусственному повышению наукометрических индексов (в первую очередь h-индекса) была во многом пресечена, что не замедлило отразиться на абсолютных показателях авторов и их организаций. При этом все публикации в НЭБ впервые были разделены на 3 группы: все публикации в НЭБ, публикации, входящие в РИНЦ и публикации, входящие в так называемое «ядро» РИНЦ.

Публикации в НЭБ, не входящие в РИНЦ (в частности все тезисы конференций) с этого момента не попадают в расчет показателей авторов и их организаций. Ядро РИНЦ составляет список журналов, который по мнению экспертных групп НЭБ представлен наиболее авторитетными изданиями достойными для включения в международные цитатно-аналитические базы, в частности в российский индекс научного цитирования (RSCI) на платформе WoS.

В этот же период ВМА заключила договор с НЭБ, позволяющий проводить работу с системой Science Index (SI).

Это позволило ответственным представителям академии:

– просматривать, анализировать и отбирать публикации и ссылки на свои публикации;

– добавлять найденные публикации в перечень своих работ;

– анализировать публикационную активность и цитируемость по большому числу библиометрических показателей;

– удалять ошибочно занесенные публикации или ссылки;

– осуществлять поиск по списку цитируемой литературы;

– идентифицировать организации в публикациях в качестве основного места работы авторов.

Работа представителей организации в системе SI лишь дополняет работу самих сотрудников в системе Science Index для авторов.

После регистрации в системе у каждого сотрудника появляется возможность добавления туда электронных версий своих научных трудов в непериодических изданиях, где он является единственным автором (рукописей диссертации, авторефератов, монографий). Также можно уточнять список своих публикаций и цитирований, удалить ошибочно привязанные публикации и цитирования однофамильцев, добавлять в свой профиль публикации и цитирования, не привязанные ранее по тем или иным причинам.

Число авторов академии, воспользовавшихся данной возможностью, за последний год выросло более чем в 3 раза – с 456 до 1621, что позволило добавить в профиль академии 10360 публикаций с 40035 цитированиями.

За счет работы представителей академии в рамках SI для организаций данные показатели увеличились более чем в 2 раза до 18415 публикаций с 80439 цитированиями.

В частности были внесены более 700 описаний новых, отсутствующих в РИНЦ высокорейтинговых публикаций. Для отсутствующих (умерших, уволившихся не зарегистрированных) сотрудников вместо регистрации были заведены информационные карточки авторов в РИНЦ. Это позволило в дальнейшем осуществлять в их отношении весь объем наукометрической работы, доступной для ответственного от организации в отношении зарегистрированных авторов. Для 228 наиболее высокорейтинговых публикаций было найдено и привязано 3501 цитирование, что и внесло наиболее существенный вклад в повышение индексов.

Рис. Пример сравнения по i-индексу в референтной группе медицинских вузов Санкт-Петербурга

Статистика публикационной активности показала, что с 2006 по 2016 г. ежегодное число публикаций выросло в 2 раза (с 832 до 1666) причем после периода «стагнации» 2012–2014 гг. наблюдается рост – показатели в 2014, 2015 и 2016 гг. составили 1347, 1506 и 1666 соответственно.

В то же время доля всех публикаций академии в РИНЦ от всех имеющихся публикаций за это же период (в %) существенно снижалась – с 0,32–0,34 в 2006–2009 г. до 0,1762 в 2015 г., а в 2016 после начала наукометрической работы показала небольшой прирост – до 0,1764.

Основными направлениями публикационной активности сотрудников академии стали публикации в научных журналах (4467 публикаций) и статей в сборниках трудов конференции (741) Подавляющее число публикаций было сделано по направлениям «Медицина и здравоохранение» (13449) и «Биология» (1263).

Для оценки наукометрических показателей академии использовались сложившиеся в РИНЦ критерии оценки организаций, которые делятся на 2 группы показателей – за все время и за 5 последних лет.

Основными показателями для сравнения являются расчетные показатели (индексы) которые формируются из публикаций и цитирований за все время существования организации: h-index (индекс Хирша организации) – основной инструмент сравнения, g-index (индекс цитируемости всех статей организации), i-index (показатель количества авторов организации с высокими h-индексами).

Чтобы сравнивать организации одного профиля (уровня, принадлежности и др.) в РИНЦ создаются референтные группы сравнения отдельных организаций. На момент начала наукометрической работы академия находилась в общей группе – все организации РФ (2147) и в группе вузов РФ (764). По запросу представителя академии в 2017 г. академия была включена в дополнительные референтные группы сравнения «Медицинские учреждения РФ» (51) и «Вузы Министерства обороны РФ» (20) а также «Вузы – медицинское направление» (58).

Таким образом, стало возможным прямое сравнение академии по различным показателям с аналогичными организациями. Заочное сравнение академии осталось проводить только с одной группой организаций – определенного Правительством РФ перечня лучших вузов страны, включенных в программу 5/100.

Помимо сравнения в референтной группе организаций также возможно сужение результатов поиска по конкретному региону РФ (рисунок).

Исследование распределения организаций по референтным выборкам показало, что наиболее подходящими и рейтинговыми организациями для сравнения академии являются различные группы вузов РФ. Изучение опыта работы вузов РФ в области наукометрии, их достижений а также публикаций характеризующих различные рейтинги вузов и итоги научной (наукометрической) работы показало, что основным сложившимся на практике инструментом сравнения стал h-index организации в конкретной референтной выборке. Учитывая различные традиции и практику цитирования в различных областях научных знаний для сравнения организаций из разных сфер науки по наукометрическим показателям применяются нормализованные показатели, позволяющие более адекватно сравнивать один и тот же показатель в медицине и других областях наук. Однако, на сегодняшний момент такая нормализация еще не вошла в отечественную практику и наиболее корректным является сравнение образовательных организаций одного научного направления.

На момент начала наукометрической работы в академии (март 2016 г.) основные наукометрические показатели имели следующие значения (табл. 1)

Таблица 1

Общие наукометрические показатели академии (март 2016 г.)

Показатель	Значение
Число публикаций организации в РИНЦ	10497
Число цитирований публикаций организации в РИНЦ	15793
Число авторов	1584
Число авторов, зарегистрированных в Science Index	456
h-индекс (индекс Хирша)	37
g-индекс	60
i-индекс	14

Поскольку на тот момент прямое сравнение академии с другими медицинскими вузами было невозможно, приходилось сопоставлять показатели академии с референтной группой сравнения «Вузы Министерства здравоохранения РФ». Среди 51 вуза данной группы показатель индекса Хирша ВМА (h=37) позволил бы ей находиться в этом рейтинге на 17-м месте (табл. 2).

Таблица 2

Рейтинг вузов Министерства здравоохранения РФ (март 2016 г.)

Место	Вуз	h-индекс
1	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова	118
2	Российская медицинская академия последипломного образования	80
3	Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет	71
16	Смоленский государственный медицинский университет	39
17	Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко	36

Показатель индекса цитируемости (g-индекс) ВМА (60) в группе сравнения вузов Министерства здравоохранения позволил бы находится на 20-м месте.

Таким образом, было определено, что исходя из методики расчета наукометрических показателей и оценки научной деятельности организаций, основными направлениями наукометрической работы в ВМА должны стать: поиск наиболее высокорейтинговых публикаций сотрудников а также поиск самих авторов, которые еще не зарегистрированы в РИНЦ, указали в качестве места работы другие организации, или не осуществили привязку своих высокорейтинговых публикаций к личному профилю, что позволило бы аффилировать данные публикации с академией.

При наличии в РИНЦ ссылки на публикацию автора ВМА формировалось описание публикации с указанием принадлежности автора к академии. В случае наличия публикации в РИНЦ с ошибочным отсутствием привязки автора к академии производилось изменение описания публикации с отправкой подтверждения библиографам РИНЦ (например, сканированной копии обложки и оглавления, где аффилиация автора с академией имелась).

В связи со сложившейся практикой обновления показателей организаций в РИНЦ осуществляется не в режиме on-line, а примерно 1 раз в 2 месяца. По состоянию на конец 2016–2017 учебного года последнее обновление осуществлялось 22 мая 2017 г. и показало достижение следующих результатов (табл. 3).

Таблица 3

Динамика наукометрических показателей ВМА в 2016–2017 г.

Показатель	18 марта 2016 г.	4 марта 2017 г.	22 мая 2017 г.
h-index	37	50	58
g-index	60	90	100
i-индекс	14	18	12*
Число публикаций в НЭБ (в РИНЦ)	10497	12889	15064 (11221)*
Число цитирований в НЭБ (в РИНЦ)	15793	28476	36316 (29560)*
Число авторов (зарегистрированных)	1584 (456)	2331 (1527)	2487 (1593)
Число статей за 5 лет	4744	5091	5955
Число авторов за 5 лет	1150	1629	1688
Число цитирований в РИНЦ	2975	4173	4732

Примечание: * – публикации стали делиться на «в НЭБ» и «в РИНЦ», расчет индексов стал производиться только по второй группе.

Поскольку наукометрическая работа в большинстве образовательных организаций РФ проводится на постоянной основе, рост показателей целесообразно оценивать в первую очередь в изменении места вуза в соответствующей референтной группе сравнения.

Место ВМА оценивалось в группах сравнения организаций РФ, вузов РФ, медицинских вузов РФ и возможного места в числе лучших вузов, попавших в программу 5/100 (табл. 4).

Таким образом, помимо роста абсолютных значений показателей, ВМА существенно поднялась в относительном рейтинге мест в различных референтных группах, что свидетельствует о более качественном проведении наукометрической работы по отношению к другим организациям (рост в рейтинге по h-индекс на 58,4%) и вузам (+64,7%).

Основным механизмом повышения h-индекса академии стало выявление (или формирование описаний) высокорейтинговых публикаций авторов академии в РИНЦ с последующим поиском непривязанных цитирований данных публикаций.

Основными проблемами несоответствия наукометрических показателей организации в РИНЦ реальному состоянию оказались следующие:

Таблица 4

Наукометрические показатели ВМА в основных референтных группах сравнения (22.05. 2017 г.)

Показатель	Абс. число	Места в группах сравнения организаций			
		все (2130)	вузы		
			все (761)	вузы 5/100 (21)	мед. вузы (58)
Показатель за все время					
h-index	58	206 (353)	90 (139)	18 (21)	14 (17)
g-индекс	100	189	79	15	15 (20)
i-индекс	12	349	160	20	10 (11)
Показатель за 5 лет (2012–2016)					
Число публикаций в РИНЦ	5215	177	177	20	14
Число статей в журналах, входящих в Web of Science или Scopus	1119	66	34	19	7
Число статей в российских журналах из перечня ВАК и зарубежных журналах	3702	90	85	19	6
Число авторов, имеющих публикации в РИНЦ	1688	63	62	20	5
Число цитирований в РИНЦ	4732	259	195	20	18

– публикация может отсутствовать в РИНЦ даже при наличии большого числа ее цитирований;

– цитирования на публикацию могут присутствовать в РИНЦ в виде неправильного библиографического описания и находиться в непривязанных (или вообще отсутствующих) ссылках, пока ответственные от организации или сам автор их не найдет и не привяжет;

– цитирования на публикацию могут быть привязаны к другой (похожей) публикации, в том числе к другому тому, переизданию, публикации с похожим названием или автором.

При этом первичным с точки зрения РИНЦ является описание публикации, данное при первичном размещении в РИНЦ (даже ошибочное), а при любом его изменении библиографы РИНЦ могут запросить сканированную копию бумажного оригинала публикации или подтверждения описания из других достоверных источников (база данных РГБ и др.).

Эти особенности необходимо учитывать авторам ВМА, которые столкнутся с самостоятельным занесением своих работ в РИНЦ. В настоящий момент самостоятельно заносить в РИНЦ свои труды может любой сотрудник, который имеет на них полные юридические права (является единственным автором). В случае соавторства допускается самостоятельное размещение в РИНЦ трудов при наличии письменного согласия соавторов. При наличии трудов, юридические права на которые имеет академия, издание может быть размещено в рамках договора ВМА с РИНЦ на размещение непериодических изданий (только полнотекстовые версии). Также возможно размещение в РИНЦ описаний вместе со списком литературы (без полнотекстовой версии) для всех авторов, работающих (работавших) в ВМА и в рамках типового договора от организации, действующего для всех организаций РФ.

Данные возможности были использованы в ходе проведения работы над повышением рейтинга академии.

Полнота и актуальность публикаций и их цитирований в РИНЦ наиболее полно прослеживается с 90-х годов XX в., причем публикации последних лет имеют мало шансов стать высокорейтинговыми из-за того, что еще не успели набрать достаточное число цитирований. Таким образом, выявленные в ходе работы «лучшие» публикации следует оценивать только в контексте РИНЦ и особенностей его работы и индексирования. Так, в список лучших публикаций ВМА попали работы ее начальников за последние десятилетия – А.Н. Бельских, А.Б. Белевитина, Б.В. Гайдара и Ю.Л. Шевченко [48, 81, 114, 115, 118–120, 149, 180, 185]. Среди авторов, внесших наибольший исторический вклад в рейтинг академии, следует отметить профессора А.А. Новика [3, 73,74, 116, 117, 121]. Из ныне действующих сотрудников академии наиболее весомый вклад в наукометрические показатели академии внесли старший научный сотрудник НИЦ профессор С.Г. Григорьев который совместно с В.И. Юнкеровым и М.В. Резванцевым подготовил выдержавшее несколько переизданий руководство по математико-статистической обработке данных медицинских исследований [56, 186–188], а также заведующий кафедрой и клиникой детских болезней имени М.С. Маслова профессор Н.П. Шабалов, чьи многократно переиздаваемые учебные труды [2, 88, 128, 129, 168–178] и статьи пользуются заслуженно популярностью как у обучаемых, так и у научных сотрудников. В этой связи следует отметить, что ссылки на отдельные тома одного и того же издания учитываются РИНЦем как отдельные объекты цитирования, а вот ссылки на отдельные главы тома (раздел пособия) к тому не добавляются, так как имеют отдельных авторов. Следовательно, при формировании списка

литературы к научным трудам рекомендуется использовать цитирования на конкретный том изданий, а не на многотомное издание целиком или его отдельные главы (разделы).

Различные издания национального уровня (национальные руководства, рекомендации и др.) являются авторитетными трудами для значительного числа авторов и «собирают» большое число цитирований [5, 6, 15, 23, 39, 56, 72, 83, 103, 104, 112, 131, 133, 167, 190].

Широкой известностью в научном мире пользуются изданные авторами ВМА руководства и указания для различных областей медицинской науки и практики [1, 4, 7, 9, 13, 17–19, 21, 22, 24, 29, 30, 76, 89, 96, 98–100, 105, 123, 126, 151, 153, 189].

Из числа наиболее успешных учебников [44, 113], следует отметить труды В.О. Самойлова и Г.Н. Пономаренко, несколько переизданий которых вошли в список лучших учебных трудов ВМА [32, 33, 142, 143]. Также в список наиболее цитируемых публикаций вошел ряд учебных пособий [16, 54, 90, 101, 132].

Высокую цитируемость в РИНЦ получили монографии и диссертационные исследования авторов академии в области психологии и психиатрии [102, 148, 181], терапии [125, 183], хирургии [139], офтальмологии [38, 45, 182], неврологии [28, 147], пульмонологии и фтизиатрии [46, 136, 165, 166], физиологии и психофизиологии [34, 37, 53, 99, 122, 124, 159], фармакологии [66, 127, 179], диагностики [86] и ряда других [25, 26, 77, 91, 94, 145].

Во многом из-за специфики публикационной активности военной организации в числе наиболее популярных публикаций ВМА встречаются в основном отечественные источники, объем зарубежных (переводных, англоязычных трудов) составляет не более 10% [191–211].

Ряд наиболее рейтинговых трудов представлен статьями в авторитетных отечественных периодических изданиях в области хирургии [20, 40, 58–62, 140], терапии [35, 36, 67, 82, 93, 109, 184], физиологии, иммунологии и генетики человека [14, 41, 51, 65, 78, 83, 85, 154, 160, 163], клинической и лабораторной диагностики [12, 106, 155, 201], психологии [138], микробиологии и фармакотерапии [52, 57, 135–137, 150].

Для формирования научного рейтинга организации большое значение имеет открытость результатов научных исследований, представленных на сайте организации. В этой связи на сайте ВМА в 2016 г. был создан репозиторий научных трудов сотрудников подразделений. Для контроля наукометрических показателей были сформированы списки авторов со счетчиками их наукометрических показателей в РИНЦ, что позволило оперативно контролировать изменение значений без поиска авторского профиля в РИНЦ.

Важным направлением наукометрической работы стала унификация требований к подготовке научных трудов. К февралю 2017 г. Минобрнауки РФ разработало краткие рекомендации для авторов по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных [108].

В соответствии с данными требованиями для осуществления научно-методической помощи сотрудникам ВМА и повышения их публикационной активности был подготовлен и издан внутренний регламентирующий документ по соблюдению структуры научных статей в соответствии с современными рекомендациями Минобрнауки РФ.

Изменены правила приема публикаций на научные мероприятия в ВМА с последующим изданием сборника научных трудов. Вместо практиковавшегося ранее приема тезисов (тезисы материалов на конференции – тип данных «THS» по классификации РИНЦ) стало обязательным правило приема материалов в видестатей (статья в сборнике трудов конференции – тип данных «PRC» по той же классификации). Это связано с тем, что с 2017 г. материалы размещаемые в НЭБ в виде тезисов и ссылки из них на другие статьи больше не идут в расчет наукометрических показателей авторов и организаций.

Для однозначной аффилиации научных трудов сотрудников академии было введено правило обязательного указания идентификационного кода автора в системе РИНЦ (т.н. SPIN-кода) при подаче материалов к публикации.

Выводы

1. Результаты проведенной работы в 2016–2017 гг. позволили существенно увеличить основные наукометрические показатели академии в референтных группах сравнения в РИНЦ. По состоянию на конец года h-индекс академии вырос до 58 (+57%) и продолжает расти[1]. Привязка авторов и публикаций к организации позволила на 29% эффективнее повысить h-индекс, чем самостоятельная регистрация авторов как сотрудников ВМА и указания академии в качестве основного места работы в публикациях.

2. Для адекватного отражения публикационной активности ВМА в РИНЦ все авторы должны зарегистрироваться в системе Science Index для авторов (получить SPIN-код) и должны быть включены в список авторов в системе Science Index для организаций.

3. Начиная с 2015 г. доплаты за активность в публикации научных статей работникам СПбГУ рассчитываются и выплачиваются на основании сведений, полученных путем прямой выгрузки из баз WoS и Scopus с использованием имеющейся информации об идентификационных номерах, предоставленной научно-педагогическими работниками в управление кадров.

4. Перспективными направлениями наукометрической работы, уже использующимися в других образовательных организациях являются следующие:

[1]По состоянию на начало 2017–2018 учебного года индекс ВМА вырос до 102, что позволило занять 4 место среди медицинских вузов и 48 место среди всех ВУЗов РФ (прим. ред.)

– изменение обязанностей научно-педагогических работников с внесением в их трудовой договор об обязательной регистрации и ежеквартальной актуализации (редактировании) своего авторского профиля в наукометрических системах;

– введение механизма материального стимулирования сотрудников и подразделений академии в целом в зависимости от их публикационной активности (в том числе по так называемой «дорожной карте»).

– обязательная публикация всех результатов научной деятельности (статей, трудов конференций, монографий, НИРов, результатов изобретательской и рационализаторской деятельности) в РИНЦ и других наукометрических базах данных.

Литература

1. Абатуров, А.Е. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / А.Е. Абатуров [и др.]. – М.: Оригинал-макет, 2011. – 63 с.
2. Абрамченко, В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко, Н.П. Шабалов. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 424 с.
3. Агаджанян, Н.А. Экология, здоровье, качество жизни: очерки систем анализа / Н.А. Агаджанян [и др.]. – Астрахань: Астрах. гос. мед. акад., 1996. – 260 с.
4. Акимов, В.Г. Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей: в 2-х т. Т. 1 / В.Г. Акимов [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 720 с.
5. Александровский, Ю.А. Психиатрия: национальное руководство / Ю.А. Александровский [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1000 с.
6. Алексеев, В.Н. Национальное руководство по глаукоме: (путеводитель) для поликлинических врачей / В.Н. Алексеев [и др.]. – М.: ДП «Столичный бизнес», 2008. – 136 с.
7. Алексеев, В.Н. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: руководство для практикующих врачей / В.Н. Алексеев [и др.]. – М.: Литтерра, 2004. – 953 с.
8. Алексеев, Д.Е. Перспективы применения искусственных заменителей твердой мозговой оболочки при лечении дефектов черепа в мирное и военное время / Д.Е. Алексеев [и др.] // Изв. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 26–30.
9. Алексеев, М.С. Хирургические инфекции: практическое руководство / М.С. Алексеев [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2006. – 735 с.
10. Алексеев, Ю.Г. «Счастливый наследник» / Ю.Г. Алексеев // Изв. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 56–61.
11. Андреев, А.И. Применение телемедицинских технологий в повседневной деятельности военно-медицинских организаций / А.И. Андреев, Д.Н. Борисов // Изв. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 19–23.
12. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Клин. лаб. диагност. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
13. Аничкова, И.В. Подростковая медицина: руководство для врачей / И.В. Аничкова [и др.]. – СПб.: Спец. лит., 1999. – 731 с.
14. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 8–19.
15. Аронов, Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации (V пересмотр) / Д.М. Аронов [и др.]. – М.: Нац. О-во по изуч. атеросклероза, 2012. – 29 с.
16. Асташкин, Е.И. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях: учеб. пособие / Е.И. Асташкин [и др.]. – М.: Профиль-2С, 2010. – 358 с.
17. Афанасьев, В.В. Клиническая токсикология детей и подростков: руководство: в 2-х т. Т. 1 / В.В. Афанасьев [и др.]. – СПб.: Интермедика, 1998. – 304 с.
18. Афанасьев, В.В. Клиническая токсикология детей и подростков: руководство : в 2-х т. Т. 2 / В.В. Афанасьев [и др.]. – СПб.: Интермедика, 1999. – 400 с.
19. Багненко, С.С. Магнитно-резонансная томография : руководство для врачей / С.С. Багненко [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2007. – 688 с.
20. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко [и др.] // Анналы хирургич. гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 60–66.
21. Багненко, С.Ф. Перитонит: практическое руководство / С.Ф. Багненко [и др.]. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.
22. Бадалов, В.И. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов : [руководство для врачей] / В.И. Бадалов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.
23. Байбарина, Е.Н. Неонатология: национальное руководство / Е.Н. Байбарина [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
24. Балин, В.Н. Указания по военно-полевой хирургии / В.Н. Балин [и др.]. – 2-е изд., перераб. – М. : Медкнига ЭЛБИ, 2000. – 416 с.
25. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 639 с.
26. Барановский, А.Ю. Ожирение : клинические очерки / А.Ю. Барановский [и др.]. – СПб.: Диалект, 2007. – 240 с.
27. Барсуков, А.В. К вопросу о гендер-специфических особенностях обмена веществ при гипертонической болезни, осложненной хронической сердечной недостаточностью / А.В. Барсуков [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 3–10.
28. Бархатова, В.П. Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики / В.П. Бархатова [и др.]. – М.: «ААА», 2000. – 640 с.
29. Белобородов, В.Б. Нозокомиальная пневмония у взрослы: российские национальные рекомендации / В.Б. Белобородов [и др.]. – М.: БОРГЕС, 2009. – 90 с.
30. Бисенков, Л.Н. Торакальная хирургия : руководство для врачей / Л.Н. Бисенков [и др.]. – СПб. : Элби-СПб, 2004. – 928 с.
31. Благинин, А.А. Дезориентация летчиков в пространстве как причина снижения уровня безопасности полетов / А.А. Благинин, С.Н. Синельников, С.П. Ляшедько // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 46–49.
32. Боголюбов, В.М. Общая физиотерапия : [учебник] / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – М. ; СПб. : СЛП, 1996. – 480 с.
33. Боголюбов, В.М. Общая физиотерапия : учебник для студентов мед. вузов / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2003. – 430 с.
34. Богомолов, А.В. Диагностика состояния человека: математические подходы / А.В. Богомолов [и др.]. – М. : Медицина, 2003. – 464 с.
35. Бойцов, С.А. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц / С.А. Бойцов [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 57–60.
36. Бойцов, С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы / С.А. Бойцов // Артер. гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 5. – С. 157–160.
37. Бреслав, И.С. Физиология дыхания / И.С. Бреслав [и др.]. – СПб.: Наука, 1994. – 680 с.
38. Бржеский, В.В. Роговично-конъюнктивальный ксероз : (диагностика, клиника, лечение) / В.В. Бржеский, Е.Е. Сомов. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Левша, 2003. – 120 с.

39. Бритов, А.Н. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / А.Н. Бритов [и др.]. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6 S2. – С. 2–64.

40. Брюсов, П.Г. Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической сочетанной травме / П.Г. Брюсов, Н.А. Ефименко, В.Е. Розанов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 1. – С. 43–46.

41. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. Клиника. Диагностика. Лечение. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 202–208.

42. Бугаев, П.А. Токсический отек легких при действии продуктов горения пенополистирола самозатухающего / П.А. Бугаев, К.А. Шербашов // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 15–18.

43. Вербицкий, В.Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии : патогенез, диагностика, лечение : руководство для врачей / В.Г. Вербицкий, С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин. – СПб.: Политехника, 2004. – 241 с.

44. Волков, В.В. Глазные болезни : учебник для мед. вузов / В.В. Волков [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 560 с.

45. Волков, В.В. Глаукома открытоугольная / В.В. Волков. – М. : МИА МЕД, 2008. – 352 с.

46. Габбасова, Л.А. Туберкулёз в Российской Федерации в 2011г. : аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире / Л.А. Габбасова [и др.]. – М. : Триада 2013. – 280 с.

47. Гайворонский, И.Н. Генетические предикторы тяжелого и осложненного течения внебольничной пневмонии / И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, С.Н. Колюбаева // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 20–25.

48. Гайдар, Б.В. Интервенционная радиология в онкологии : (пути развития и технологии) : научно-практическое издание / Б.В. Гайдар [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2007. – 344 с.

49. Галака, А.А. Изменения параметров микроциркуляции при моделировании острой массивной кровопотери у крупных лабораторных животных, определенные с помощью аппарата для оценки микроциркуляции «ЛАКК-М» (экспериментальное исследование) / А.А. Галака [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 44–49.

50. Гладышев, Д.В. Малоинвазивные методы хирургического лечения заболеваний правой половины толстой кишки / Д.В. Гладышев [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 11–14.

51. Глотов, А.С. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / А.С. Глотов [и др.] // Молекуляр. биология. – 2005. – Т. 39, № 3. – С. 357–365.

52. Голиков, А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков [и др.] // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.

53. Голянич, В.М. Гипокситерапия / В.М. Голянич, Н.И. Сапова, А.О. Иванов – СПб. : Медкнига ЭЛБИ, 2003. – 536 с.

54. Горбунова, В.Н. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний : учеб. пособие для студентов мед. вузов / В.Н. Горбунова, В.С. Баранов. – СПб. : Спец. Лит., 1997. – 287 с.

55. Гордиенко, А.В. Духовные скрижали Военно-медицинской академии на все времена (актовая речь, посвященная 218 годовщине со дня основания Военно-медицинской академии) / А.В. Гордиенко // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 45–84.

56. Гусев, Е.И. Неврология : национальное руководство / Е.И. Гусев [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.

57. Дехнич, А.В. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов Staphylococcus Aureus в России: результаты многоцентрового исследования / А.В. Дехнич [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 325–336.

58. Ерюхин, И.А. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы / И.А. Ерюхин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 6–11.

59. Ерюхин, И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия / И.А. Ерюхин, Б.В. Шашков // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1998. – Т. 157, № 1. – С. 85–91.

60. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции : новый уровень познания и новые проблемы / И.А. Ерюхин // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 2–7.

61. Ерюхин, И.А. Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии / И.А. Ерюхин [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1989. – № 3. – С. 20.

62. Ерюхин, И.А., Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) / И.А. Ерюхин, С.А. Шляпников // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2000.– № 3. – С. 44–46.

63. Жарин, В.А. Цитотоксический тест в диагностике пищевой непереносимости / В.А. Жарин, С.В. Федорович // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 40–43.

64. Жернавков, В.Ф. Объективная оценка общеобразовательной подготовленности как метод вероятностного прогнозирования успешности высшего профессионального обучения / В.Ф. Жернавков // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. –С. 19–24.

65. Зарубина, Е.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е.Г. Зарубина, Е.А. Мишина, М.А. Осадчук // Клин. медицина. – 2006. – Т. 84, № 5. – С. 31–37.

66. Зарубина, И.В. Молекулярная фармакология антигипоксантов / И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов. – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2004. – 368 с.

67. Земцовский, Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / Э.В. Земцовский [и др.]. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6 S5. – С. 2–24.

68. Зиновьев, Е.В. Возможности применения метода отрицательного давления для лечения ран, причиненных при укусах собак / Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, М.С. Асадулаев // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 34–39.

69. Зиновьев, Е.В. Особенности клинической картины ожогового шока при отсрочке проведения лечебных мероприятий / Е.В. Зиновьев [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 25–29.

70. Иванова, Л.А. Течение беременности и особенности родоразрешения у женщин с перинатальными потерями / Л.А. Иванова, Е.В. Фредерикс, Д.И. Варфоломеев // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 35–38.

71. Ивченко, Е.В. К вопросу о дате основания Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова / Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников, Е.Г. Карпущенко // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 55–59.

72. Измеров, Н.Ф. Профессиональные заболевания органов дыхания : национальное руководство / Н.Ф. Измеров [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с.

73. Ионова, Т.И. Качество жизни онкологических больных / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Вопр. онкологии. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 749–752.

74. Ионова, Т.И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 25–27.

75. Исаченко, В.С. Состояние мукоцилиарного транспорта полости носа у больных острыми риносинуситами / В.С. Исаченко [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 42–45.

76. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т.И. Кадурина [и др.]. – СПб.: Медкнига ЭЛБИ, 2009. – 704 с.

77. Калинина Н.М. Заболевания иммунной системы : диагностика и фармакотерапия / Н.М. Калинина и др. – М. : Эксмо, 2008. – 494 с.

78. Калинина, Н.М. Травма: воспаление и иммунитет / Н.М. Калинина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 28–35.

79. Карайланов, М.Г. Методические основы организации стационарозамещающих технологий / М.Г. Карайланов [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 12–18.

80. Карпущенко, Е.Г. Современные представления о лечении стриктур уретры у мужчин / Е.Г. Карпущенко [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 25–30.

81. Козлов, К.Л. Гипоксия : Адаптация, патогенез, клиника : руководство для врачей / К.Л. Козлов [и др.]. – СПб. : ЭЛБИ-СПБ, 2000. – 384 с.

82. Котельников, С.А Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С.А Котельников [и др.] // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.

83. Котельников, С.А. Индекс эрготропной активности – интегральный показатель состояния надсегментарных центров вегетативной регуляции / С.А. Котельников [и др.] // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 3. – С. 66–71.

84. Котив, Б.Н. История и состояние отечественной и зарубежных систем подготовки кадров высшей квалификации по программе адъюнктуры (аспирантуры) / Б.Н. Котив [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 45–52.

85. Кузьменко, В.В. Психологические методы количественной оценки боли / В.В. Кузьменко [и др.] // Рос. мед. журн. – 1986. – № 10. – С. 44–48.

86. Куликов, В.П. Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике / В.П. Куликов [и др.]. – Иваново, Изд-во МИК, 2004. – 496 с.

87. Кульнев, С.В. Из опыта организации медицинского обеспечения 1-й Гвардейской танковой армии в Сталинградской битве / С.В. Кульнев [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 53–56.

88. Курзина Е.А. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию / Детская медицина Северо-Запада. 2010. Т. 1. № 1. С. 22–27.

89. Курляндский, Б.А. Общая токсикология : руководство / Б.А. Курляндский [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.

90. Куценко, С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита : учеб. пособие для студентов мед. вузов / С.А. Куценко [и др.]. – СПб. : Фолиант, 2004. – 528 с.

91. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб. : Фолиант, 2004. – 570 с.

92. Кучмин, А.Н. Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне / А.Н. Кучмин [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 31–36.

93. Лазебник, Л.Б. Многоцентровое исследование «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (мэгре): первые итоги / Л.Б. Лазебник [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 4–12.

94. Лазебник, Л.Б. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (Мэгре) / Л.Б. Лазебник [и др.] // Терапевт. арх. – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 45–50.

95. Литвиненко, И.В. Новые возможности нейровизуализации при черепно-мозговой травме / И.В. Литвиненко [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 24–28.

96. Литвинцев, С.В. Боевая психическая травма : руководство для врачей / С.В. Литвинцев, Е.В. Снедков, А.М. Резник. – М. Медицина, 2005. – 430 с.

97. Лобанова, М.И. Санаторная дача Кронштадтского морского госпиталя / М.И. Лобанова, Е.А. Никитин, В.И. Яремко // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 63–68.

98. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции : руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. – СПб : Фолиант, 2003. – 395 с.

99. Лытаев, С.А. Адаптивные механизмы системы движения: Патогенет. обоснование раннего восстановит. лечения ортопедо-травматол. больных / С.А. Лытаев, Ю.Н. Шанин, С.Б. Шевченко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. – 270 с.

100. Майстренко, Н.А. Холедохолитиаз : руководство для врачей / Н.А. Майстренко, В.В. Стукалов. – СПб. : Медкнига ЭЛБИ, 2000. – 288 с.

101. Маклаков, А.Г. Общая психология : учеб. пособие для студентов вузов / А.Г. Маклаков. – М. : Изд-во РГБ, 2007. – 582 с.

102. Маклаков, А.Г. Основы психологического обеспечения профессионального здоровья военнослужащих : дис. ... д-ра псих. наук / А.Г. Маклаков. – СПб., 1996. – 392 с.

103. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // В.Ю. Мареев [и др.] // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3–62.

104. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.

105. Маркова, И.В. Клиническая фармакология новорожденных : руководство / И.В. Маркова, Н.П. Шабалов. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Сотис, 1993. – 374 с.

106. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, А.Н. Маянский, В.В. Чаленко // Клин. лаб. диагност. – 1991. – № 2. – С. 19–20.

107. Мечников, И.И. Биография Пастера / И.И. Мечников // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 91–96.

108. Минобрнауки России разработало рекомендации по подготовке и оформлению статей в научных журналах http://минобрнауки.рф/m/новости/9481 / (Дата обращения: 21.06.2017 г.).

109. Моисеев, В.С. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска / В.С. Моисеев [и др.]. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6 S3. – С. 1–20.

110. Морозов, А.Д. Эффективность тканевого клея при ринохирургических вмешательствах / А.Д. Морозов // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 31–32.

111. Нагорная, С.В. Георгий Алексеевич Колосов: научная, педагогическая и врачебная деятельность / С.В. Нагорная [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 85–90.

112. Недашковский, Э.В. Интенсивная терапия : национальное руководство : в 2 т. Т.1. / Э.В. Недашковский [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

113. Никифоров, Г.С. Психология здоровья: учебник для студентов вузов / Г.С. Никифоров [и др.]. – СПб. : Питер, 2003. – 607 с.

114. Новик, А.А. Исследование качества жизни в медицине : учеб. пособие для вузов / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М. : Гэотар-Медиа, 2004. – 297 с.

115. Новик, А.А. Исследование качества жизни в педиатрии / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М. : Рос. акад. естеств. наук, 2008. – 103 с.

116. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. – СПб.: Элби, 1999. – 139 с.

117. Новик, А.А. Определение КЖ у больных ИБС-стабильной стенокардией / А.А. Новик [и др.] // Клин. мед. – 1998. – № 6. – С. 52–58.

118. Новик, А.А. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик [и др.]. // Клин. мед. – 2000. – Т. 78, № 2. – С. 10–13.

119. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Рос. акад. естеств. наук, 2012. – 527 с.

120. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – 2-е изд. – М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313 с.

121. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб. : Нева Олма-Пресс, 2002. – 313 с.

122. Новиков, В.С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, В.В. Горанчук. – СПб. : Наука, 1998. – 544 с.

123. Новиков, В.С. Методы исследования в физиологии военного труда : руководство / В.С. Новиков [и др.]. – М. : Воениздат, 1993. – 240 с.

124. Новиков, В.С. Физиология экстремальных состояний / В.С. Новиков, В.В. Горанчук, Е.Б. Шустов. – СПб. : Наука, 1998. – 247 с.

125. Обрезан, А.Г. Хроническая сердечная недостаточность / А.Г. Обрезан, И.В. Вологдина. – СПб. : Вита Нова, 2002. – 320 с.

126. Оковитый, С.В. Гепатопротекторы : [руководство] / С.В. Оковитый [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.

127. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов / С.В. Оковитый, С.Н. Шуленин, А.В. Смирнов. – СПб.: ФАРМиндекс, 2005. – 72 с.

128. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 253 с.

129. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных : руководство для врачей / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – СПб.: Питер, 2001. – 224 с.

130. Пелешок, С.А. Дендритно-клеточные онковакцины / С.А. Пелешок [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 4–19.

131. Подзолков, В.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) / В.И. Подзолков [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилакт. – 2008. – Т. 7, № 6 S2. – С. 1–32.

132. Пономаренко, Г.Н. Биофизические основы физиотерапии: учеб. пособие для слушателей системы последипломной подгот. врачей / Г.Н. Пономаренко, И.И. Турковский. – М.: Медицина, 2006. – 170 с.

133. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия : национальное руководство / Г.Н. Пономаренко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.

134. Порожников, П.А. Оценка профессиональной деятельности военнослужащих по медико-психологическим показателям / П.А. Порожников / Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 50–54.

135. Рафальский, В.В. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований Utiap-I И Utiap-H / В.В. Рафальский [и др.] // Урология. – 2004 – № 2. – С. 13–17.

136. Решедько, Г.К. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности / Г.К. Решедько [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 243–259.

137. Решедько, Г.К. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К. Решедько [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 96–112.

138. Решетников, М.М. Проблема прогнозирования психологических последствий локальных конфликтов / М.М. Решетников [и др.] // Психол. журн. – 1998. – Т. 19, № 2. – С. 15–26.

139. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез / А.Ф. Романчишен [и др.]. – СПб.: Вести, 2009. – 647 с.

140. Савельев, В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В.С. Савельев [и др.] // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 2–37.

141. Саликова, С.П. Иммунное воспаление при хронической сердечной недостаточности / С.П. Саликова, А.А. Власов, В.Б. Гриневич // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 13–18.

142. Самойлов, В.О. Медицинская биофизика : учебник / В.О. Самойлов. – СПб. : СпецЛит, 2004. – 495 с.

143. Самойлов, В.О. Медицинская биофизика : учебник / В.О. Самойлов. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 558 с.

144. Самохвалов, И.М. Александр Александрович Вишневский (1906–1975): выдающийся хирург XX в. (к 110-летию со дня рождения) / И.М. Самохвалов [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 50–55.

145. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы : монография / А.В. Самцов. – М. : ЮТКОМ, 2009. – 287 с.

146. Саулевич, А.В. Диагностические находки Protozoa по итогам десятилетнего периода работы специализированной паразитологической лаборатории Военно-медицинской академии / А.В. Саулевич [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 33–38.

147. Семенова, К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом / К.А. Семенова [и др.]. – М. : Закон и порядок, 2007. – 616 с.

148. Снедков, Е.В. Боевая психическая травма (клинико-патогенетическая динамика, диагностика, лечебно-реабилитационные принципы) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.В. Снедков. – СПб., ВМедА, 1997. – 48 с.

149. Соколов, А.А. Эфферентная терапия / А.А. Соколов [и др.]. – СПб. : Фолиант, 2003. – 432 с.

150. Стаценко, М.Е. Индекс цитирования для оценки результативности научной работы: методические рекомендации / Сост.: М. Е. Стаценко [и др.]. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2011. – 30 с.

151. Страчунский, Л.С. Антибактериальная терапия : практическое руководство / Л.С. Страчунский [и др.]. – М. : РЦ «Фармединфо», 2000. – 190 с.

152. Стрелков, Д.А. Обоснование инструментального оптиковизуального контроля изменений микроциркуляции при интраоперационном применении частой/сверхчастой временной электростимуляции во время транскатетерной имплантации аортального клапана / Д.А. Стрелков, А.Е. Коровин, А.С. Гордеев // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 30–34.

153. Тихилов, Р.М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов [и др.]. – СПб. : РНИИТО, 2008. – 324 с.

154. Ткаченко, Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей / Е.И. Ткаченко // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 67–71.

155. Тотолян, А.А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А.А. Тотолян [и др.] // Клин. лаб. диагност. – 2002. – № 1. – С. 44–50.

156. Удовикова, О.И. Профессор А. Н. Иванов: перелистывая страницы истории / О.И. Удовикова [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 57–64.

157. Улюкин, И.М. Некоторые вопросы аутофагии при различных заболеваниях / И.М. Улюкин, Е.С. Орлова // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3. – С. 19–24.

158. Улюкин, И.М. Показатели алекситимии в динамике ВИЧ-инфекции в зависимости от методики их измерения / И.М. Улюкин. // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2. – С. 29–33.

159. Ушаков, И.Б. Паттерны функциональных состояний оператора / И.Б. Ушаков, А.В. Богомолов, Ю.А. Кукушкин. – М. : Наука, 2010. – 389 с.

160. Хайрутдинов, В.Р. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза / В.Р. Хайрутдинов [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2007. – № 1. – С. 3–7.

161. Хоминец, В.В. Анализ оказания травматолого-ортопедической помощи военнослужащим в территориальной системе медицинского обеспечения военного округа Вооруженных сил Российской Федерации (по результатам служебной командировки в ФГКУ «354-й военный клинический госпиталь» Минобороны России) / В.В. Хоминец [и др.] // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 4. – С. 7–11.

162. Цыганков, К.А. Способ модификации протокола физической нагрузки для кардиореспираторного нагрузочного тестирования в предоперационном периоде / К.А. Цыганков, Р.Е. Лахин, А.В. Щеголев // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. – С. 37–41.

163. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности / В.В. Чаленко // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 25–30.

164. Черников, О.Г. Анализ медицинского обеспечения десанта на остров Шумшу 18–23 августа 1945 г. / О.Г. Черников, П.А. Васильев // Изв. Рос. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. С. 60–62.

165. Чучалин А.Г. Пневмония / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Н.Е. Чернеховская. – М. : Экономика и информатика (ЭП), 2002. – 480 с.

166. Чучалин, А.Г. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / А.Г. Чучалин [и др.]. – М. : Рос. респираторное о-во, 2009. – 18 с.

167. Чучалин, А.Г. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / А.Г. Чучалин [и др.]. – 4-е изд., испр. и доп. – М. :, 2012. – 184 с.

168. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.

169. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 1999. – 416 с.

170. Шабалов, Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – Т. 79, № 3. – С. 22.

171. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т / Н.П. Шабалов. – 3-е изд., доп. и испр. – М. : МЕДпресс-информ, 2004.

172. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н.П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2009.

173. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. Т.1. / Н.П. Шабалов. – 3-е изд., доп. и испр. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 607 с.

174. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. Т.1. / Н.П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 607 с.

175. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие: в 2 т. Т.1. / Н.П. Шабалов. – СПб.: СпецЛит, 1995. – 493 с.

176. Шабалов, Н.П. Основы перинатологии : учебник / Н.П. Шабалов [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с.

177. Шабалов, Н.П. Основы перинатологии : учебник для студентов мед. вузов / Н.П. Шабалов [и др.]. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.

178. Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – Т. 82, № 5. – С. 46–56.

179. Шабанов, П.Д. Дофамин и подкрепляющие системы мозга / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Ш.К. Мещеров. – СПб: Изд-во «Лань», 2002. – 208 с.

180. Шабанов, П.Д. Метаболические корректоры гипоксии / П.Д. Шабанов [и др.]. – СПб.: Информ-Навигатор, 2010. – 911 с.

181. Шабанов, П.Д. Психофармакология / П.Д. Шабанов. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 383 с.

182. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2004. – 416 с.

183. Шульман, В.А. Синдром слабости синусового узла / В.А. Шульман [и др.]. – СПб., Красноярск, Красноярская гос. мед. акад., 1995. – 439 с.

184. Шустин, В.А. Диагностика и хирургическое лечение неврологических осложнений поясничного остеохондроза / В.А. Шустин [и др.]. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. – 168 с.

185. Щербук, Ю.А. Практическая нейрохирургия : руководство для врачей / Ю.А. Щербук [и др.]. – СПб. : Гиппократ, 2002. – 648 с.

186. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб. : Воен.-мед. акад, 2002. – 266 с.

187. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – 2-е изд., доп. СПб.: Воен.-мед. акад., 2005. – 292 с.

188. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – 3-е изд., доп. – СПб.: Воен.-мед. акад., 2011. – 318 с.

189. Яковлев, В. П. Рациональная антимикробная фармакотерапия : руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев [и др.]. – М. : Литтерра, 2003. – 1008 с.

190. Яковлев, С.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике : российские национальные рекомендации / С.В. Яковлев [и др.]. – М. : Пре100 принт, 2012. – 119 с.

191. Adipose Stromal Cells Stimulate Angiogenesis Via Promoting Progenitor Cell Differentiation, Secretion Of Angiogenic Factors, And Enhancing Vessel Maturation / K. Rubina [et al.] // Tissue Eng. Part A. – 2009. – Т. 15, № 8. – С. 2039–2050.

192. British Hiv Association Guidelines For The Treatment Of Hiv-1-Infected Adults With Antiretroviral Therapy 2008 / B. Gazzard [et al.] // HIV Med. – 2008. – Т. 9, № 8. – С. 563–608.

193. Debulking Nephrectomy In Metastatic Renal Cancer / R.C. Flanigan [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Т. 10, № 18 II.

194. Dolutegravir Versus Raltegravir In Antiretroviral-Experienced, Integrase-Inhibitor-Naive Adults With Hiv: Week 48 Results From The Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Sailing Study / P. Cahn [et al.] // The Lancet. – 2013. – Т. 382, № 9893. – С. 700–708.

195. Efficacy And Safety Of Tenofovir Df Vs Stavudine In Combination Therapy In Antiretroviral-Naive Patients: A 3-Year Randomized Trial / J.E. Gallant [et al.] // JAMA. – 2004. – Т. 292, № 2. – С. 191–201.

196. Efficacy Of Short-Term Monotherapy With Maraviroc, A New Ccr5 Antagonist, In Patients Infected With Hiv-1 / G. Fatkenheuer [et al.] // Nat. Med. – 2005. – Т. 11, № 11. – С. 1170–1172.

197. Generation And Initial Analysis Of More Than 15,000 Full-Length Human And Mouse Cdna Sequences / Yu.L. Shevchenko [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2002. – Т. 99, № 26. – С. 16899–16903.

198. Genetic Determinants Of Predisposition To Bronchial Asthma / T.E. Ivaschenko [et al.] // Russian Journal of Genetics. – 2001. – Т. 37, № 1. – С. 94–97.

199. Human Gut Microbiota Community Structures In Urban And Rural Populations In Russia / A.V. Tyakht [et al.] // Nat. Commun. – 2013. – Т. 4.

200. Influenza Epidemics And Acute Respiratory Disease Activity Are Associated With A Surge In Autopsy-Confirmed Coronary Heart Disease Death: Results From 8 Years Of Autopsies In 34 892 Subjects / M. Madjid [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Т. 28, № 10. – С. 1205.

201. Ivaschenko T. Glutathione-s-transferase μ and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma / T. Ivaschenko, O. Sideleva, V. Baranov // Int. J. Mol. Med. – 2002. – Т. 80, № 1. – С. 39–43.

202. Maklakov A.G. The Personal Adaptive Potential: Its Mobilization And Prognostication In Extreme Conditions / A.G. Maklakov // Психол. журн. – 2001. – Т. 22, № 1. – С. 23–24.

203. Peculiarities Of The Gstm1 0/0 Genotype In French Heavy Smokers With Various Types Of Chronic Bronchitis / H. Baranova [et al.] // Hum. Genet. – 1997. – Т. 99, № 6. – С. 822–826.

204. Phase 2 Trial Of A Dna Vaccine Encoding Myelin Basic Protein For Multiple Sclerosis / H. Garren [et al.] // Ann. Neurol. – 2008. – Т. 63, № 5. – С. 611–620.

205. Possible Involvement Of Arylamine N-Acetyltransferase 2, Glutathione S-Transferases M1 And T1 Genes In The Development Of Endometriosis / H. Baranova [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 1999. – Т. 5, № 7. – С. 636–641.

206. Proportion Of The Gstm1 0/0 Genotype In Some Slavic Populations And Its Correlation With Cystic Fibrosis And Some Multifactorial Diseases / V.S. Baranov [et al.] // Hum. Genet. – 1996. – Т. 97, № 4. – С. 516–520.

207. Prostate Cancer-Derived Urine Exosomes: A Novel Approach To Biomarkers For Prostate Cancer / J. Nilsson [et al.] / Br. J. Cancer. 2009. – Т. 100, № 10. – С. 1603–1607.

208. Structure Of The Aaa Atpase P97 / X. Zhang [et al.] // Mol. Cell. – 2000. – Т. 6, № 6. – С. 1473–1484.

209. Targeted Therapy For High-Grade Glioma With The Tgf- 2 Inhibitor Trabedersen: Results Of A Randomized And Controlled Phase lib Study / U. Bogdahn [et al.] // J. Neurooncol. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 132–142.

210. Tenofovir df, emtricitabine, and efavirenz vs. Zidovudine, lamivudine, and efavirenz for hiv / J.E. Gallant [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Т. 354, № 2. – С. 251–260.

211. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis / J.R. Arribas [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 2008. – Т. 47, № 1. – С. 74–78.

D.N. Borisov, S.A. Mamaeva, D.V. Ovchinnikov, E.V. Ivchenko

Results of scientometric work in the Military Medical Academy in 2016—2017

Abstract. *In 2016–2017 years in the Military Medical Academy named after S.M. Kirov the scientometric work was organized. This work allowed carrying out scientific activity in accordance with modern trends in the scientific work evaluation in Russia and abroad. Briefings and trainings with personnel were conducted. Persons in charge with the scientometric work were assigned to the units. The number of academy staff registered in scientometric systems and databases – the Russian index of scientific citation, Scopus, WoS, Orcid, Google Scholar – has increased significantly. The structure of organization of the Russian index of scientific citation was created, the authors of the Academy were searched for and linked to databases, as well as their high-ranking publications and citations. Comparative reference groups for military and medical organizations were created. The number of registered authors increased from 456 to 1621. More than 700 new scientific works were added. The author's profiles were attached to the Military Medical Academy and information cards were created for absent (dismissed, deceased, unregistered) employees. Based on the results of this work, the number of publications and citations increased from 10360 and 40035 to 18415 and 80439, respectively. As a result of the work within the framework of the agreement of the Science Index for organizations for the 228 highest-rated publications, 3501 citations were found and linked, which allowed to increase the Hirsch index (h-index) of S.M. Kirov Military Medical Academy from 37 to 58. The share of the organization's publications in the Russian index of scientific citation from all publications in Russia in 2016 for the first time in the last 5 years began to grow and estimated to be 0,1764%. By the growth rate of the main scientometric indicators (h-, g- and i-index) in 2016–2017 the Military Medical Academy takes the first place among the organizations in the Russian Federation, which by the end of 2017 should allow the Academy to become one of the best universities in the country.*

Key words: *scientific activity, scientometric work, scientometric indices, Hirsch index, scientific electronic library, medical educational organization, Russian Military Medical Academy.*

Контактный телефон: +79052181632; e-mail: borisov@vmeda.ru

УДК 616.36–002–002–092:615

А.В. Москалёв, А.С. Рудой, В.Я. Апчел

Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Приведены основные биологические эффекты вирусов, которые позволяют им уходить от иммунного надзора, а также особенности развития противовирусного иммунного ответа. Охарактеризована роль натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-киллеров, макрофагов. Установлено, что конкретный вирус взаимодействует только с определенными рецепторами; на клетке могут быть рецепторы для различных типов вирусов; рецепторы для определенного вируса могут быть на клетках различных типов. На этом фоне дана характеристика основных хемокинов, обеспечивающих развитие интимных механизмов противовирусного ответа. Выявлено, что биологическая активность хемокинов регулируется рецепторами, которые связываются с несколькими белками, которые принадлежат либо к группе CC-хемокинов, либо к группе CXC-хемокинов. Хемокины, гомологичные между собой, могут связываться с одними и теми же рецепторами. Показано, что хемокиновый рецептор CXCR 4 обеспечивает проникновение вируса иммунодефицита человека, тропного к Т-клеткам, CCR 2 – к макрофагам, CCR 3 – к эозинофилам, CCR 5 – к Т-хелперам 1 типа. Эотаксин прерывает связь вируса с рецептором CCR 3, что указывает на более важную роль последнего в патогенезе инфицирования вирусом иммунодефицита человека. Природные лиганды макрофагального белка воспаления 1 и RANTES блокируют макрофаготропное инфицирование вирусом иммунодефицита человека, но не инфекцию, вызванную другими вирусами, тропными к Т-клеткам. Установлено, что повышение содержания матричной рибонуклеиновой кислоты CCL 4/MIP-1β и CCL 5/RANTES в плазме крови у лиц с вирусной инфекцией CXCL 8/IL-8 и CCL 4/MIP-1β отражает интенсивность развитие иммунного воспаления. Определение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты хемокинов и хемокиновых рецепторов может являться важным диагностическим признаком прогрессирования вирусной инфекции. Хемокины и их медиаторы отвечают за эффекты клеток в участках воспаления и напрямую вызывают активацию клеток. Хемокины и их рецепторы чрезвычайно важны для контроля вирусной инфекции и репликации.*

Ключевые слова: *цитокины, хемокины, эотаксин, рецепторы, иммунокомпетентные клетки, противоинфекционный иммунитет, вирус иммунодефицита человека.*

В развитии патофизиологических процессов (атеросклероз, опухолеассоциированные процессы, аутоиммунные реакции, бактериальные, вирусные инфекции) принимают участие различные хемокины, которые взаимодействуют с профильными рецепторами иммунокомпетентных клеток и от которых зависит исход иммуновоспалительного процесса [3, 11].

Среди огромного количества инфекционных синдромов основной этиологической причиной развития инфекций и их осложнений являются вирусы. Исход вирусных инфекций зависит от состояния иммунного гомеостаза и биологических особенностей вируса. Среди последних выделяют те, которые принципиально отличают этих возбудителей от других микроорганизмов. Так, вирусы являются облигатными внутриклеточными микроорганизмами. Отдельные вирулентные вирусы могут трансформироваться в онкогенные (мутабельность дезоксирибонуклеиновый кислоты – ДНК). Как правило, имеется большое количество серовариантов вируса. Вирус способен встраивать в свою мембрану антигены клеток хозяина (своеобразная маскировка). Вирус распространяется в организме различными способами: гематогенным, лимфогенным, из одной клетки в другую (per cantinintatum), образует синцитий (слой слившихся клеток – симпласт); возможно распространение вируса по вертикали. Вирусы высоко устойчивы к действию антител. Вирусы кодируют гликопротеины, взаимодействующие с антителами через Fc-фрагмент, т. е. обладают Fc R-активностью, которая нарушает активацию комплемента и блокирует действие противовирусных антител. Некоторые вирусы продуцируют короткие отрезки рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые конкурируют за протеинкиназу и тем самым подавляют активацию этого фермента и ингибируют эффекты интерферонов. Ряд вирусов подавляет перенос молекул Major Histocompatibility Complex (MHC I класса – главный комплекс гистосовместимости) на плазматическую мембрану клетки, тем самым способствуя уходу от распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами. Отдельные вирусы обладают генами белков, гомологичными цитокиновым (хемокиновым) рецепторам или даже самим цитокинам. Ряд вирусов кодирует белки, которые обладают аналогичными эффектами с интерлейкином 10 (IL-10). Очень важны секреторные антитела против поверхностных белков вируса. Особенно велика роль натуральных киллеров (NK-клеток) в противовирусном иммунитете. Только для вирусных инфекций характерна значительная роль интерферона, который делает клетки устойчивыми к

вирусу (синтезирует в клетке белок, блокирующий вирусную нуклеиновую кислоту). Многие вирусы тропны к клеткам иммунной системы. Так, если вирус размножается, клетка гибнет, если клетка вначале активируется, то осуществляется выброс цитокинов. Некоторые белки вируса активируют Т-лимфоциты, обладающие супрессивным действием, т. е. подавляют иммунный ответ, и на этом фоне вирус размножается. Вирусы поражают клетки эндокринной и иммунной систем, что в конце концов приводит к запуску иммунного ответа на собственные клетки организма, т. е. они являются индукторами аутоиммунных реакций. Деструктивные изменения органелл при вирусных инфекциях имеют свои особенности: они в основном касаются гранулярного эндоплазматического ретикулума, элементов комплекса Гольджи и парануклеарной области. Все это свидетельствует, что при вирусных инфекциях имеются нарушения метаболического и деструктивного характера клеток. Среди многих биологических особенностей вирусов можно выделить те, которые принципиально отличают их от других микроорганизмов [9, 36, 43].

К особенностям иммунопатогенеза вирусных инфекций и развития противовирусного иммунного ответа относят следующие. Так, антитела могут нейтрализовывать вирусы, находящиеся в периферической крови. Иммуноглобулины А (IgA) и интерфероны предупреждают реинфекцию. Вирусы, находящиеся внутри клеток-мишеней атакуются цитотоксическими лимфоцитами (CTL), так как инфицированные клетки экспрессируют вирусные пептиды в MHC-I на своей поверхности, которые распознаются Т-клеточным рецептором (TCR) на CD8+Т-лимфоцитах. Цитотоксические Т-клетки распознают белки вирусной оболочки на поверхности клетки-мишени. Цитотоксической активностью против вирусинфицированных клеток-мишеней обладают и активированные NK. Активированные Т-лимфоциты и макрофаги продуцируют интерферон γ (IFNγ) и фактор некроза опухолей α (TNFα), способствующие формированию клеточного защитного барьера. Они нарушают репликацию вируса и повышают цитотоксичность NK для инфицированных клеток [2, 9, 10].

Запуск специфического иммунного ответа на инфекционный антиген происходит при встрече наивных Т-клеток, несущих соответствующий Т-клеточный рецептор (TCR), с MHC на поверхности антиген презентирующей клетки (АПК). Эти события происходят в периферических органах иммунной системы. Антигены вирусов отличаются по способности и характеру взаимодействия с дендритными клетками (ДК), макрофагами (МФ), NK- или с CD4+Т-клетками, что влияет на баланс цитокинов, хемокинов и на выбор направления дифференцировки CD4+Т-лимфоцитов. Специфически примированные Т-хелперы 1-го типа (Th1) взаимодействуют с процессированным антигеном вирусов, присутствующим на поверхности инфицированных макрофагов в комплексах с MHC-II. Это ведет к активации Th1 и к секреции цитокинов (IFNγ), активирующих макрофаги, которые повышают их способность убивать фагоцитированные микроорганизмы за счет усиленной продукции нитроксидных и других микробицидных радикалов. При персистенции инфекции развивается хроническое воспаление, которое часто морфологически проявляется формированием гранулемы [10, 17, 25].

В центре гранулемы сконцентрированы МФ. Они окружены активированными Т-лимфоцитами, среди которых обнаруживаются Th1 и Th2, возможно – для взаимной регуляции их активности. К числу ранних событий в очаге хронического иммунного воспаления при вирусных инфекциях относится и усиление синтеза адгезионных молекул: молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, молекула эндотелиальных клеток (vascular cellular adhesion molecule-1 – VCAM-1) и молекулы клеточной адгезии, присутствующие в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов, (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (CD54) – ICAM-1) на эпителиальных клетках. Это позволяет Т-клеткам памяти двигаться в очаг инфекции благодаря наличию очень позднего антигена 4 (Integrin alpha4 beta1- Very Late Antigen-4 – VLA-4)) и антигена, связанного с функцией лимфоцитов (Lymphocyte Function-Associated Antigen – LFA-1(лиганд ICAM-1) хоминг-рецепторов, обеспечивающих попадание определенных клеток в ткани-мишени, в частности перемещение лимфоцитов в лимфоидную ткань. TNF усиливает экспрессию адгезионных молекул и приток Т-лимфоцитов памяти в очаг инфекции. Цистеин-цистеин лиганд-хемокины (CCL): макрофагальный хемотаксический протеин (MCP), макрофагальный белок воспаления (MIP), цитокины – regulated on activation, normal T expressed and secreted (RANTES) – обеспечивают приток новых МФ и Т-лимфоцитов. МФ с внутриклеточными микроорганизмами активируются цитокинами: IFNγ, гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), IL-2, TNFα с повышением их микробицидных эффектов. Специфический иммунный ответ с доминированием Th1 эффективен при защите от микроорганизмов, если он ведет к их элиминированию [4, 5, 11, 22].

Таким образом, вирусы являются внутриклеточными патогенами, каждый вирус имеет тропность к определенному типу клеток. Тропизм вируса определяется наличием на клетке-мишени рецептора для данного вируса, а также возможность генома вируса встроиться в геном клетки.

Рецепция в свою очередь определяет следующие основные положения:

а) конкретный вирус взаимодействует только с определенными рецепторами;

б) на клетке могут быть рецепторы для различных типов вирусов;

в) рецепторы для определенного вируса могут быть на клетках различных типов.

Рецепторную функцию выполняют различные структуры (лиганды): белки, липиды, углеводные компоненты белков и липидов. Рецепторы, локали-

зованные на плазматической мембране, выполняют важнейшие функции жизнеобеспечения клетки. Они независимо от их биохимического строения имеют общую структурную характеристику, а именно состоят из участка, расположенного вне клетки, участка, локализованного внутри мембран, и участка, погруженного в цитоплазму. Эти участки могут иметь несколько рецепторов для различных типов вируса, но лишь конкретный вирус взаимодействует с определенным рецептором [9, 19, 21]. Опытным путем установлено, что одних CD4-рецепторов для проникновения вируса в клетку недостаточно. Существуют дополнительные рецепторы – ко-рецепторы лиганды для хемокинов, которые совместно с CD4-рецепторами обеспечивают процессы прикрепления вирусов к клетке и проникновение в нее [18, 24]. Таким природным лигандом хемокина является рецептор CCR5. Хемокины обеспечивают направленное движение клеток, имеющих хемокиновые рецепторы. Этот феномен называется хемоаттракцией [23, 30, 38]. Хемокины, гомологичные по структуре могут связываться с одними и теми же рецепторами. Так, хемокиновый рецептор CXCR4 обеспечивает проникновение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), тропного к Т-клеткам, CCR2 – к макрофагам, CCR 3 – к эозинофилам, CCR 5 – к Т-хелперам 1 типа [15, 28, 35]. Эотаксин прерывает связь вируса с рецептором CCR 3, что указывает на более важную роль последнего в патогенезе ВИЧ-инфекции. Природные лиганды (MIP-1 и RANTES) блокируют макрофаготропную ВИЧ-инфекцию, но не инфекцию, вызванную другими вирусами, тропными к Т-клеткам [20, 22, 37].

Таким образом, среди рассмотренных особенностей развития противовирусного ответа система хемокинов чрезвычайно важна для противовирусной защиты. Она способствует миграции эффекторных клеток в очаг инфекции, пролиферации CD4+-хелперов и CD8+-цитотоксических клеток. Активация наивных (не активированных) Т-лимфоцитов дендритными клетками, экспрессирующими вирусные антигены в комплексе с МНС, происходит при участии хемокинов. Плазмоцитоидные дендритные клетки (ПДК) человека – популяция, активно участвующая в противовирусном иммунитете. ПДК активно продуцируют IFNα, а также экспрессируют TLR7- и TLR9-рецепторы, распознающие односпиральную РНК и двуспиральную ДНК соответственно. ПДК являются важным источником хемокинов, которые необходимы для создания хемотаксического градиента и последующего проникновения ПДК в ткани, где они продуцируют макрофагальный белок воспаления (MIP-Iα) и другие хемокины. Большинство вирусов являются индукторами продукции хемокинов, а некоторые компоненты их жизнедеятельности еще и лигандами для хемокиновых рецепторов [23, 26, 29].

Иммунная система находится в состоянии гомеостаза благодаря регуляции со стороны цитокинов (хемокинов) – химических соединений, продуцируемых в основном лимфоцитами и макрофагами. Показано, что цитокины могут играть определенную роль в регуляции экспрессии многих вирусов в системе in vitro. Так, цитокинами, способными индуцировать экспрессию вирусов, являются IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, TNFα и TNFβ, фактор, стимулирующий колонии макрофагов, – MCSF, а также фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов, – GM-CSF. Наиболее выраженный эффект отмечался у провоспалительных цитокинов: TNFα, IL-1β и IL-6. Также установлено, что интерфероны INFα и INFβ и IL-16 способны подавлять репликацию вируса. Другая группа цитокинов – трансформирующий фактор роста β (TGFβ), интерлейкины: IL-4, и IL-10, а также IFNγ способны либо усиливать, либо подавлять экспрессию вируса [5, 8, 12].

Высокие уровни экспрессии цитокинов имеют место в лимфоидной ткани – там, где в основном происходит активная репликация вируса. Причем основными продуцентами цитокинов являются хронически активированные CD8+ Т-лимфоциты и макрофаги [14, 18, 33, 34]. В развитии иммунного воспаления при вирусных инфекциях чрезвычайно важная роль принадлежит хемокинам, которые участвуют в поддержании тканевого гомеостаза, заживлении ран и клеточной пролиферации. Ключевым моментом иммунного воспаления является преодоление транс-эндотелиального барьера. Эти процессы зависят от аффинности взаимодействия лиганд/рецепторов в ответ на связывание хемокинов с поверхностью эндотелия. Комплекс сигнальных событий, активируемых хемокинами, зависит от набора сигнальных молекул, специфичного для каждого типа лейкоцитов. В то же время существует широко представленная группа хемокиновых рецепторов, не участвующих в проведении сигнала (так называемых интерсептеров), действующая как «ловушка» для удаления хемокинов либо способствующая выведению хемокинов из кровотока через лимфатические сосуды [1, 16, 27]. Двунитевая РНК вирусов активирует иммунную систему хозяина через паттернраспознающие рецепторы, такие как Толл-подобные рецепторы (TLR 3) и Retinoic acid-Inducible Gene I (RIG-I), распознает вирусную РНК [28, 36]. Активация TLR 3 через адапторную молекулу TRIF (TICAM-1, или TRIF, domain-containing adaptor molecule 1, TICAM-1; TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta, TRIF) – внутриклеточный адаптерный белок, относящийся к группе TIR домен-содержащих белков, участвующих в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов, особенно важен в функционировании противовирусного рецептора TLR3. Это приводит к активации интерферон регулирующего фактора – IRF-3 и запуску транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB [38, 40]. Под их воздействием происходит индукция синтеза хемокинов и хемокиновых рецепторов [12, 39]. Развитие вирусной инфекции сопровождается повышением локальной продукции ряда хемокинов и их рецепторов в соответствующих клеточных популяциях. Существенная роль в развитии специфического иммунного воспаления отводится

CXCL 10/IP-10. Хемокины синтезируются в ходе раннего ответа на инфекцию вследствие активации паттернраспознающих рецепторов (TLR 3 и TLR 9) на клетках эпителия, стромы и лейкоцитах [35, 41, 44]. Следствием этого является привлечение первой волны клеток иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов, NK- и NKT-клеток). Эти клеточные популяции экспрессируют на своей поверхности специфические рецепторы различных хемокинов. Хемокины, действующие через рецептор CXCR 3, а именно CXCL 9/Mig, CXCL 10/IP-10 и интерферон-γ-индуцируемый альфа хемоаттрактант Т-клеток (CXCL 11/I-TAC), привлекают вторую волну клеток иммунной системы (МФ, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты). В процесс вовлекаются также локальные ДК как необходимое звено между врожденным и адаптивным иммунным ответом. ДК захватывают антиген, после чего повышается экспрессия CCR 7, что обеспечивает миграцию ДК по лимфатическим сосудам в лимфоузлы. CCR 7 также экспрессируется «наивными» Т- и В-клетками и под воздействием лигандов – Т-лимфоцитарных хемокинов CCL 21 (в венулах высшего порядка и лимфатических сосудах) и CCL 19 (в строме лимфоузлов) – способствует совместному перемещению, а также экспрессии CXCR 5, что позволяет им отвечать на В-лимфоцитарный хемокин CXCL 13/BLC, синтезируемый в лимфоидных фолликулах [6, 7, 22]. Одним из ключевых хемокинов, участвующих в различных воспалительных процессах, является CCL 2/MCP-1, обеспечивающий привлечение моноцитов в очаг повреждения либо воспаления. Продукция гепатоцитами CCL 2/MCP-1 способствует привлечению моноцитов из кровотока через посткапиллярные венулы и их оседанию в лимфоузлах с высоким эндотелием. Выявлено повышение содержания мРНК CCL 4/MIP-1β и CCL 5/RANTES в плазме крови у лиц с вирусной инфекцией и CXCL 8/IL-8 и CCL 4/MIP-1β. Определение экспрессии мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов может являться важным диагностическим признаком прогрессирования вирусной инфекции [4, 29, 31, 32].

Специфический хемокиновый рецептор CXCR 6 экспрессирован на CD4+- и CD8+-Т-лимфоцитах, NK- и NKT-клетках при вирусных инфекциях. Представленность CXCR 6 на Т-лимфоцитах способствует β1-интегринопосредованной адгезии. Эти лимфоциты экспрессируют лектин CD 161, представленный на NKT- и Th17-лимфоцитах [5, 13, 29]. К числу других хемокинов, способствующих миграции и удержанию Т-лимфоцитов в очаге воспаления, относится CX3CL1/фракталкин и CXCL 12/SDF-1β [36, 41]. Достаточно часто значительная часть клеток в очаге воспаления экспрессирует CCR 10 – рецептор, обеспечивающий функционирование FoxP3+CD4+-регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). В отличие от периферической крови в очаге воспаления Treg экспрессируют высокий уровень CXCR 3 и низкий CCR 7 [42, 43].

Таким образом, хемокины и их рецепторы задействованы как при выполнении гомеостатических функций иммунной системой, так и при развитии патофизиологических эффектов, что может использоваться в оценке течения вирусной инфекции. В индукции аутоиммунных реакций при вирусных инфекциях значительная роль принадлежит CXCR3-опосредованным хемокинам CXCL 9/Mig, CXCL 10/IP-10 и CXCL 11/I-TAC ввиду их направленного действия на привлечение аутореактивных Т-лимфоцитов [21, 28, 37, 43].

Следовательно, биологическая активность хемокинов регулируется рецепторами, которые связываются с несколькими белками, которые принадлежат либо к группе CC-хемокинов, либо к группе CXC-хемокинов. Лимфоцитам необходима стимуляция для чувствительности ко многим известным хемокинам, и этот процесс тесно связан с экспрессией рецепторов хемокинов. Рецепторы хемокинов принадлежат к большой группе G-белков, связанных с 7 трансмембранными рецепторными доменами, которые содержат гидрофобные альфа-спиральные сегменты, пронизывающие мембрану. Примерами вирусных гомологичных цитокинов являются белки EGRF-3, EBI-1 и US28. В качестве примеров ингибиторов активности вирусных цитокинов можно назвать vCCI, vCKBP. Хемокины могут связывать молекулы гепарина во внеклеточном матриксе. Связывание с сульфатом гепарина усиливает ответы нейтрофилов на IL-8.

Хемокины являются многофункциональными белками, которые локализуют и усиливают воспалительные процессы путем хемотаксиса и активации различных типов клеток воспаления, находящихся в участках воспаления. Хемокины индуцируются и высвобождаются в кровоток при острой инфекции, но высокая концентрация некоторых цитокинов наблюдается и в нормальной плазме.

Хемокины проявляют свои свойства в различных типах клеток. Например, CXC-хемокины аттрактируют не макрофаги, а нейтрофилы, в то время как CC-хемокины преимущественно индуцируют миграцию макрофагов. Кроме того, хемокины индуцируют избирательную миграцию лейкоцитов. Хемокины и их медиаторы отвечают за эффекты клеток в участках воспаления и напрямую вызывают активацию клеток. Некоторые цитокины активируют гранулоциты и / или моноциты и вызывают окислительные взрывы, дегрануляцию и освобождение лизосомных ферментов.

Хемокины и их рецепторы чрезвычайно важны для контроля вирусной инфекции и репликации. Хемокины подавляют инфицирование ВИЧ-1, а их рецепторы служат наряду с CD4-рецепторами облигатными корецепторами ВИЧ-1. Многие вирусы кодируют гомологи хемокинов или рецепторов хемокинов, которые называют вирокинами, или вироцепторами.

Литература

1. Адамян, Л.В. Сравнительная оценка содержания провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки / Л.В. Адамян [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 4. – С. 55–59.

2. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

3. Зуева, Е.Е. Представленность различных популяций лимфоцитов в периферической крови больных миомой матки / Е.Е. Зуева [и др.] // Мед. иммунология – 2005. – № 5–6. – С. 532–542.

4. Каменев, В.Ф. Особенности гуморального иммунитета в аорте и в локтевой вене у больных с хронической сердечной недостаточностью, возникшей на фоне ишемической болезни сердца / В.Ф. Каменев, И.Л. Стрельникова // Леч. дело. – 2010. – № 3. – С. 70–73.

5. Кубенский, Г.Е. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом / Г.Е. Кубенский [и др.] // Клин. мед. – 2006. – Т. 84, № 2. – С. 32–35.

6. Малышкина, А.И. Прогностическое значение иммунологического исследования перитонеальной жидкости у больных миомой матки / А.И. Малышкина [и др.] // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 437–440.

7. Морозова, Е.Б. Прогностическая значимость генного полиморфизма ММП-1, ММП-3 и MTHFR в развитии лейомиомы матки / Е.Б. Морозова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, вып. 3. – С. 54–59.

8. Москалёв, А.В. Лабораторные методы оценки иммунного статуса / А.В. Москалёв, В.Н. Цыган, А.В. Чечеткин // Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. – 3-е изд., испр. доп., т. 2. – М.: «Гэотар-Медиа», 2013. – С. 243–328.

9. Москалёв, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалёв, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар, 2015. – 351 с.

10. Москалев, А.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в иммуновоспалительном процессе / А.В. Москалев [и др.] // Вестн. Росс. воен. – мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 191–195.

11. Мустафина, О.Е. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза / О.Е. Мустафина, Я.Р. Тимашева // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 56–64.

12. Онищенко, Г.Г. Генетический полиморфизм при инфекционных болезнях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Вестн. Росс. воен. мед.-акад. – 2008. – № 3 (23). – С. 16–36.

13. Останин, А.А. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии / А.А. Останин, Е.Р. Черных // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 25–32.

14. Рябова, Л.В. Местные и системные иммунные механизмы хронического воспаления у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести / Л.В. Рябова, А.В. Зурочка, СВ. Хайдуков // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2–3. – С. 169–176.

15. Сысоев, К.А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом гепатите С / К.А. Сысоев, А.Б. Чухловин, А.А. Тотолян // Клин. лаб. диагностика. – 2013. – № 2. – С. 23–29.

16. Старикова, Э.А. Изменения профиля секретируемых хемокинов эндотелиальных клеток и моноцитов при разных условиях кокультивирования / Э.А. Старикова [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и медицины. – 2010. – Т. 150, № 10. – С. 420–423.

17. Akalin, E. Glomerular infiltration by CXCR3+ ICOS+ activated T cells in chronic allograft nephropathy with transplant glomerulopathy / E. Akalin [et al.] // Am. J. Transplant. – 2003. – Vol. 3. – P. 1116–1120.

18. Allan, S.E. Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production / S.E. Allan [et al.] // Int. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 345–354.

19. Allen, S.J. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism / S.J. Allen, S.E. Crown, T.M. Handel // Annu. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 787–820.

20. Antonelli, A. Age-dependent changes in CXC chemokine ligand 10 serum levels in euthyroid subjects / A. Antonelli [et al.] // J. Interferon. – 2005. – Vol. 25. – P. 547–552.

21. Antonelli, A. Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing / A. Antonelli [et al.] // Cytokine. – 2006. – Vol. 34. – P. 32–38.

22. Beck, L.A. Functional analysis of the chemokine receptor CCR3 on airway epithelial cells / L.A. Beck [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 5. – P. 3344–3354.

23. Haley, K.J. Ontogeny of the eotaxins in human lung / K.J. Haley [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 2. – P. 214–224.

24. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.

25. Hartl, D. Infiltrated neutrophils acquire novel chemokine receptor expression and chemokine responsiveness in chronic inflammatory lung diseases / D. Hartl [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181. – P. 8053–8067.

26. Komiya, A. Concerted expression of eotaxin-1, eotaxin-2, and eotaxin-3 in human bronchial epithelial cells / A. Komiya [et al.] // Cell. Immunol. – 2003. – Vol. 225. – P. 91–100.

27. Lacoma, A. Biomarkers in the management of COPD / A. Lacoma, C. Prat, F. Andreo // Eur. Respir. Rev. – 2009. – Vol. 18. – P. 96–104.

28. Lasagni, L. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4 / L. Lasagni [et al.] // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 11. – P. 1537–1549.

29. Lazzeri, E. CXCR3-binding chemokines: novel multifunctional therapeutic targets / E. Lazzeri, P. Romagnani // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. – 2005. – Vol. 5. – P. 109–118.

30. Lentsch, A.B. CXC chemokines and prostate cancer: growth regulators and potential biomarkers / A.B. Lentsch // Future Oncol. – 2006. – Vol. 5. – P. 651–658.

31. Mansson, A. Role of atopic status in Toll-like receptor (TLR)7- and TLR9-mediated activation of human eosinophils / A. Mansson, L.O. Cardell // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol. 85, № 4. – P. 719–727.

32. Mattaliano, M.D. LOX-1-dependent transcriptional regulation in response to oxidized LDL treatment of human aortic endothelial cells / M.D. Mattaliano [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. 1329–1337.

33. Mause, S.F. Promoting monocyte recruitment on endothelium platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES / S.F. Mause [et al.] // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 27–40.

34. McCarron, M. Activated human neonatal CD8+ T cells are subject to immunomodulation by direct TLR2 or TLR5 stimulation / M. McCarron, D.J. Reen // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 55–62.

35. Niimi, K. TLR3-mediated synthesis and release of eotaxin-I/CCLII from human bronchial smooth muscle cells stimulated with double-stranded RNA / K. Niimi [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 489–495.

36. Ochiel, D.O. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens / D.O. Ochiel [et al.] // Curr. Womens Health Rev. – 2008. – Vol. 4. – P. 102–117.

37. Pope, S.M. The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia / S.M. Pope [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175, № 8. – P. 5341–5350.

38. Quigley, M.F. CXCR5+ CCR7 – CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles / M.F. Quigley [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, № 12. – P. 3352–3362.

39. Sallusto, F. Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression

/ F. Sallusto, A. Lanzavecchia // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 177. – P. 134–140.

40. Schober, A. Chemokine-like functions of MIF in atherosclerosis / A. Schober, J. Bernhagen, C. Weber // J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 86. – P. 761–770.
41. Shahrara, S. RANTES modulates TLR4-induced cytokine secretion in human peripheral blood monocytes / S. Shahrara [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 5077–5087.
42. Tam, E.M. Membrane protease proteomics: isotope-coded affinity tag MS identification of undescribed MT1-matrix metalloproteinase substrates / E.M. Tam [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 2004. – Vol. 101. – P. 6917–6922.
43. Yamagata, T. Over expression of CD-lib and CXCR1 on circulating neutrophils: its possible role in COPD / T. Yamagata [et al.] // Chest – 2007. – Vol. 132. – P. 890–899.
44. 44. Ye, J. Regulation of PPAR-gamma function by TNF-alpha / J. Ye // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 374. – P. 405–408.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, V.Ya. Apchel

Role chemokines in development of the immune answer

***Abstract**. The basic biological effects of viruses which allow them to leave from immune supervision, and also feature of development antiviral the immune answer are resulted. The role of natural killers, cytotoxic T-lymphocyte, T-killers, macrophages is characterized. It was established that the concrete virus co-operates only with certain receptors; on a cage there can be receptors for various types of viruses; receptors for a certain virus can be on cages of various types. On this background the characteristic of the cores chemokines, intimate mechanisms providing development antiviral the answer is given. It is revealed that biological activity chemokines is regulated by receptors which contact several fibers which belong either to group CC-chemokines, or to group CXC-chemokines. Chemokines homologous among themselves can contact the same receptors. It is shown that chemokines receptor CXCR 4 provides human immunodeficiency virus penetration, sensuous to T-cages, CCR 2 – to macrophages, CCR 3 – to eosinophil cells, CCR 5 – to T-helper 1 type. Eotaxin interrupts communication of a virus with receptor CCR 3 that specifies in more important role of the last in pathogenesis infection a human immunodeficiency virus. Natural ligand macrophage-like the squirrel of an inflammation 1 and RANTES block macrophage-like infection a human immunodeficiency virus, but not an infection caused by other viruses, sensuous to T-cages. It is established that increase of the maintenance of matrix ribonucleic acid CCL 4/MIP-1 β and CCL 5/RANTES in plasma of blood at persons with a virus infection both CXCL 8/IL-8 and CCL 4/MIP-1β reflects development of an immune inflammation. Definition of an expression of matrix ribonucleic acid chemokines and chemokines receptors can be the important diagnostic sign of progressing of a virus infection. Chemokines and them transmitter are responsible for effects of cages in sites of an inflammation and directly cause activation of cages. Chemokines and their receptors are extremely important for the control of a virus infection and replication.*

***Key words**: cytokines, chemokines, eotaxin, receptors, immunocompetent cells, anti-infectious immunity, human immunodeficiency virus.*

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiarm@ yandex.ru

УДК 611.64+611.13.16

И.В. Гайворонский[1,2], А.А. Родионов[2], И.А. Горячева[1,2], Н.К. Хабибуллина[1,2], Г.И. Ничипорук[1,2]

Особенности кровоснабжения полового члена и влияние на него суточных биоритмов

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются вопросы нейрогуморальной регуляции эректильной функции полового члена и влияние на нее суточных биоритмов. Показано, что реализация эректильной функции обусловлена особенностями кровоснабжения полового члена: наличием множественных источников васкуляризации, обилием анастомозов между глубокими и дорсальными артериями, специфичностью иннервации гладкомышечных подушечек в завитковых артериолах, кавернах и венулах, временным препятствием оттоку крови на различных уровнях венозного русла органа. Полагаем, что функциональная автономия полового члена определяется наличием в пещеристых телах ганглиозной системы, обладающей собственным автоматизмом. Данная система способна изменять состояние полового члена от покоя до эрекции самостоятельно без участия различных отделов центральной нервной системы. Интрамуральные парасимпатические ганглии осуществляют иннервацию гладкомышечных подушечек сосудов как самостоятельно, так и с участием крестцового отдела центральной нервной системы. Существенное влияние на сексуальную активность мужчин оказывает гормональный фон. Согласно часовому и суточному биоритмам, максимальная концентрация тестостерона в плазме крови наблюдается в утренние часы после пробуждения, а минимальная – вечером. Биоритм эрекции отчетливо проявляется во время сна, в то время как в состоянии бодрствования в течение дня он искажается под действием различных раздражителей. Следовательно, особенности кровоснабжения полового члена, обуславливающие эрекцию и детумесценцию, связаны с нейроэндокринными и вегетативными биоритмами организма. Изолированный и комплексный вклад интегративно-регуляторных систем в регуляцию эректильной функции требует дальнейшего многоуровневого изучения.*

Ключевые слова: *половой член, кровоснабжение полового члена, иннервация полового члена,биоритмы, эрекция, тестостерон, пещеристые тела, нейрогуморальная регуляция.*

По данным ряда исследователей, регуляторные механизмы сосудистой системы представляют собой аппарат, предназначенный исключительно для удовлетворения потребностей тканей органа в питании [1]. По нашему мнению, сосудистая система полового члена является исключением из этого утверждения, так как она обеспечивает не только трофику тканей полового члена, но и его эректильную функцию. Эрекция представляет собой комплекс физиологических процессов, требующих участия центральной и периферической нервной системы, сосудистых и тканевых структур, нейрофизиологических медиаторов. Некоторые авторы [3, 15], рассматривая патогенетические аспекты эректильной дисфункции, пришли к убеждению, что причиной последней могут быть как отдельные факторы, так и их совокупность.

Известно, что механизмы гуморальной регуляции эрекции складываются из взаимосочетанного влияния гормонов желёз внутренней секреции, нейроэндокринной деятельности гипоталамуса, а также в известной степени медиаторно-ферментативного обмена и подчинены суточным биоритмам [21].

Несмотря на существующие постулаты, вопросы нейрогуморальной регуляции полового члена, ее роль в эректильной функции полового члена, а также подчиненность последней суточным биоритмам являются чрезвычайно сложными и до конца не выясненными. Рассматривать их нужно только с позиций тесной морфофункциональной связи с особенностями кровоснабжения и оттока крови.

К артериям полового члена, обеспечивающим васкуляризацию полового члена, относят 8 источников кровоснабжения: дорсальные и глубокие артерии полового члена доставляют кровь преимущественно в пещеристые тела; артерии луковицы полового члена и уретральные артерии – к губчатому телу, луковице и уретре. Для обеспечения эректильной функции наибольшее значение имеют глубокие и дорсальные артерии полового члена. Весьма важной особенностью кровоснабжения полового члена является очень богатое их анастомозирование.

По данным Э.В. Семенова [20], на поперечном срезе пещеристого тела можно выделить две зоны кровоснабжения: центральную, доставка крови в которую осуществляется в основном за счет глубокой артерии, и периферическую, получающую кровь от ветвей дорсальных артерий. Мы разделяем такую позицию и предлагаем оригинальную схему кровоснабжения пещеристого тела (рис. 1). По нашему мнению, граница между этими зонами весьма условна, и сосуды этих зон могут перекрывать друг друга.

Большое количество межартериальных и артериоло-венулярных анастомозов на всех уровнях артериальной системы полового члена обеспечивает эффективное шунтирование крови между указанными источниками кровоснабжения, так и ее быстрое поступление в венозное русло. Терминальный уровень кровоснабжения обеспечивают открывающиеся непосредственно в лакуны пещеристых тел многочисленные завитковые артериолы. Они берут начало от ветвей глубоких и дорсальных артерий полового члена.

Ветви дорсальных артерий, прободающие белочную оболочку, в ряде случаев могут замещать глубокие артерии полового члена [4, 5]. В данном случае четкого деления пещеристого тела полового члена на центральную и периферическую зоны не прослеживается, и в отличие от обычных условий гемодинамики органа васкуляризация периферической зоны преобладает над центральной.

В вялом состоянии полового члена центральная зона пещеристого тела кровоснабжается хуже, чем периферическая. Это обусловлено тем, что глубокая артерия находится в спавшемся состоянии, возможно из-за наличия сфинктера у места её входа в пещеристое тело или расположенного на протяжении. По этой причине величина артериального давления в ней ниже, чем в дорсальной артерии. Следовательно, дорсальной артерии отводится ведущая роль в кровоснабжении полового члена в его вялом состоянии. Кроме того, приток крови по данной артерии способствует выравниванию указанной разницы артериального давления в центральной и периферической зонах пещеристого тела.

В вялом состоянии, по данным В.В. Кришталь, С.Р. Григорян [12], внутрипещеристое давление составляет около 5 мм рт. ст., а объем оттекающей крови – от 2,5 до 8 мл/мин и равен объему притекающей крови.

Отток крови из центральной зоны пещеристого тела происходит в основном через глубокую вену, а от периферической зоны в глубокую дорсальную вену через систему эмиссарных вен.

К особенностям строения стенок сосудов, участвующих в кровоснабжении полового члена, относят наличие выступающих в их просвет субинтимальных гладкомышечных образований – подушечек Эбнера, а также наличие в их стенках гладких мышечных клеток, формирующих циркулярные и продольные пласты и сфинктеры. Следовательно, гладкие мышечные волокна сосудов и ячеек (каверн) пещеристого и губчатого тел играют роль ключевой мишени в процессе эрекции. Известно, что эрекция может быть вызвана нервными импульсами, исходящими из высших центров головного мозга (психогенная эрекция), или из центров спинного мозга – рефлексогенная эрекция [13].

По данным В.М. Покровского, Г.В. Коротько [18], гладкая мускулатура сосудов имеет собственный базальный тонус. Он наиболее выражен в сфинктерах. Гладкая мускулатура полового члена имеет симпатическую (адренергическую) и парасимпатическую (холинергическую) иннервацию [18]. Нервные волокна идут к гладкой мускулатуре центральной зоны пещеристого тела в составе адвентиции глубокой артерии полового члена и её ветвей, а к периферической в составе стенки дорсальной артерии и её ветвей. По данным П.К. Джонсон [7], вегетативные нервные волокна доходят в основном до артериол, которые хорошо иннервированы. В то же время автор отмечает, что капиллярная сеть не имеет непосредственной иннервации. Учитывая, что между сосудами этих зон нет четкой границы, то нет четкой границы и между их вегетативной иннервацией.

Строение нервных окончаний в гладкой мышце отличается от строения нервно-мышечного синапса скелетной мышцы. В гладкой мускулатуре нет концевых пластинок и отдельных нервных окончаний. По всей длине разветвлений адренергических и холинергических нервных волокон имеются утолщения, называемые варикозами. Они содержат гранулы с медиатором, который выделяется из каждого расширения. Нейромедиаторы диффундируют из варикозных терминалей в межклеточное пространство. Последующее взаимодействие нейромедиаторов с их рецепторами в мембране вызывает сокращение либо расслабление гладких мышечных клеток. Гладкая мускулатура полового члена, иннервируемая симпатическими нервами, имеет два вида рецепторов – α и β. Медиатор норадреналин, взаимодействуя с этими видами рецепторов, оказывает разный эффект. Так, действие норадреналина на α-адренорецепторы вызывает генерацию возбуждения гладких мышечных клеток и усиливает сосудистый тонус мелких сосудов. На β-адренорецепторы норадреналин оказывает тормозящее действие, и гладкая мускулатура сосудов расслабляется [25].

Расслабление гладкомышечных волокон в сосудах и трабекулах полового члена, кроме адреналина, контролирует и оксид азота, вырабатываемый эндотелием сосудов [25]. Аналогичным действием обладают вазоактивный интестинальный пептид, простагландин Е1 (альпростадил), вещество Р и кальцитонин – генсвязанный пептид и др. [26, 27]. Эти вещества способствуют увеличению образования циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата снижают концентрацию цитоплазматического связанного кальция и ингибируют эффект α-адренэргических рецепторов, оказывая выраженный расслабляющий эффект на гладкую мускулатуру [27]. По окончании половой активности (в фазу детуменсценции, наступающую обычно после семяизвержения) происходит выделение симпатического медиатора норадреналина, который приводит к сокращению гладкой мускулатуры трабекул и сфинктеров завитковых артериол.

Известно, что каждый орган, в том числе и половой член, функционирует под двойным контролем: нервным, со стороны вегетативной нервной системы, и гуморальным, в частности – со стороны гормонов. По мнению И.И. Дедова, В.И. Дедова [6], основой, на которой базируется пирамида нейроэндокринной

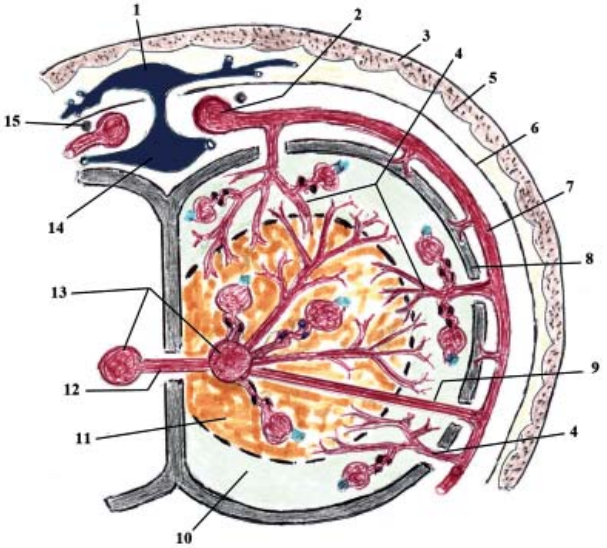


Рис. 1. Источники кровоснабжения центральной и периферической зон пещеристого тела полового члена (схема): 1 – поверхностная вена полового члена; 2 – дорсальная артерия полового члена; 3 – кожа полового члена; 4 – интраорганные ветви дорсальной артерии полового члена, васкуляризирующие периферическую зону пещеристого тела; 5 – поверхностная фасция полового члена; 6 – собственная фасция полового члена; 7 – огибающая артерия полового члена; 8 – белочная оболочка пещеристого тела; 9 – анастомоз между глубокой и дорсальной артерией полового члена; 10 – периферическая зона пещеристого тела; 11 – центральная зона пещеристого тела; 12 – анастомоз между глубокими артериями полового члена; 13 – глубокая артерия полового члена и её ветви, васкуляризирующие центральную зону пещеристого тела; 14 – глубокая дорсальная вена полового члена; 15 – дорсальный нерв полового члена

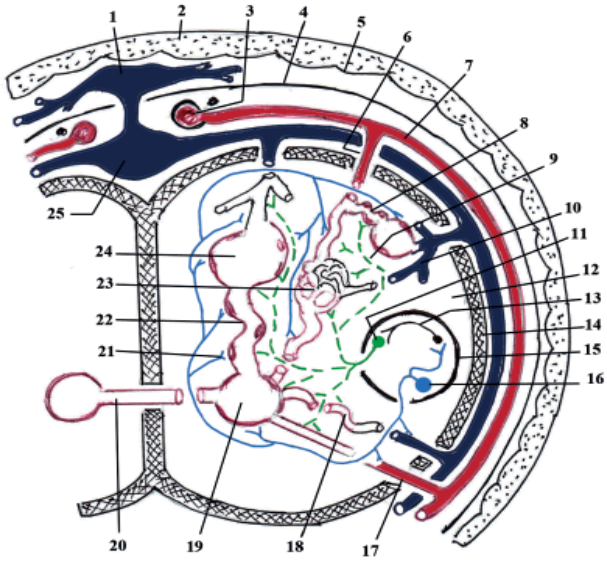


Рис. 2. Схема метасимпатической иннервации пещеристого тела полового члена: 1 – поверхностная вена полового члена; 2 – кожа полового члена; 3 – дорсальная артерия полового члена; 4 – собственная фасция полового члена; 5 – поверхностная фасция полового члена; 6 – ветвь дорсальной артерии полового члена, кровоснабжающая периферическую зону пещеристого тела; 7 – огибающая артерия; 8 – извитая артериола, кровоснабжающая строму пещеристого тела; 9 – эфферентные постганглионарные волокна; 10 – постпещеристая венула, переходящая в постпещеристые (эмиссарные) вены; 11 – эфферентный нейрон (клетка Догеля I типа); 12 – пещеристое тело; 13 – ассоциативный нейрон (клетка Догеля II типа); 14 – белочная оболочка пещеристого тела полового члена; 15 – интрамуральный (метасимпатический) ганглий пещеристого тела полового члена; 16 – афферентный нейрон (клетка Догеля III типа); 17 – анастомоз между глубокой и дорсальной артерией полового члена; 18 – артериоло-венулярный анастомоз (шунт); 19 – глубокая артерия полового члена; 20 – анастомоз между глубокими артериями полового члена; 21 – чувствительные волокна афферентного нейрона; 22 – извитая артериола с подушечками Эбнера, кровоснабжающая центральную зону пещеристого тела; 23 – капиллярная сеть стромы пещеристого тела; 24 – каверна (ячейка) пещеристой ткани; 25 – глубокая дорсальная вена полового члена

системы, где реализуются гормональные эффекты, являются органы-мишени, клетки которых (в данном случае гладкая мускулатура сосудов полового члена), дифференцируясь в период эмбрионального морфогенеза, приобретают специфические рецепторы и возникают способности к внутриорганной саморегуляции всех функций полового члена.

Функциональная автономия полового члена также объясняется наличием в пещеристых телах ганглиозной системы, обладающей собственным автоматизмом и имеющей необходимые для автономной рефлекторной деятельности афферентное, вставочное и эфферентное звенья. Аналогичные механизмы регуляции функций тазовых и ряда других органов ранее описаны Б.А. Бердичевским, В.Б. Бердичевским [2] и А.Д. Ноздрачевым, П.М. Маслюковым [17]. Наличие такого ганглиозного (метасимпатического) отдела вегетативной нервной системы может изменять в половом члене состояние от покоя до эрекции без участия центральной нервной системы (ЦНС). В составе этих ганглиев есть нейроны-ритмоводители, которые не имеют синаптических входов. На их функцию не влияют ганглиоблокаторы и вещества медиаторного типа, однако сами они синаптически связаны со вставочными и (или) эффекторными нейронами [18]. Таким образом, ганглии метасимпатического отдела вегетативной нервной системы могут функционировать как самостоятельные интегративные образования на основе местных рефлекторных дуг при полной децентрализации нервной системы (рис. 2). Данную ганглиозную систему можно сравнить с проводящей системой сердца.

По данным ряда авторов [8, 12], в боковых рогах спинного мозга находятся скопления нейронов автономной нервной системы, ответственной за реакции, возникающие в половых органах (эрекция полового члена, эякуляция, секреция половых желёз и т.п.). С анатомической точки зрения эти центры являются телами вторых нейронов автономной рефлекторной дуги. Нейроны, управляющие эрекцией, расположены в крестцовом отделе спинного мозга. Интрамуральные парасимпатические ганглии осуществляют иннервацию гладкомышечных подушечек артериол как самостоятельно, так и с участием крестцового отдела ЦНС. Нейроны, регулирующие эякуляцию, локализуются в поясничном отделе, а превертебральные симпатические ганглии – в нижнем подчревном сплетении или в нижнем брыжеечном. Следовательно, скопления нейронов в крестцовом и поясничном отделах спинного мозга образуют центры эрекции и эякуляции. Такие центры являются местом переключения как простых рефлексов, так и более сложных, осуществляемых при участии высших отделов нервной системы.

Импульсация по симпатическим нервным волокнам способствует сокращению гладких мышц вокруг ячеек пещеристых тел и завитковых артериол. В результате этого артериальный кровоток начинает соответствовать таковому в фазе покоя, отток крови по венам осуществляется беспрепятственно. Основным нейротрансмиттером, вызывающим детумесценцию, является норадреналин – возбуждая адренергические альфа-рецепторы в пещеристых трабекулах и пещеристых артериях, он вызывает сужение артериальных сосудов полового члена.

Развитие в онтогенезе системы гипоталамус-гипофиз-гонады завершается формированием прямых и обратных связей между половыми, гонадотропными и гипоталамическими гормонами. При этом взаимоотношения между различными звеньями системы построены по принципу взаимодействия и направлены на получение конечного полезного приспособительного результата. Развитие нисходящих гипофизарно-половых регуляторных влияний происходит параллельно с развитием обратных связей, то есть зависимостью гонадотропной функции гипофиза от гормональной активности гонад [6].

Общая схема гормональной регуляции половой функции тестостероном выглядит следующим образом. Гипоталамус вырабатывает рилизинг-факторы, которые воздействуют на гипофиз. Последний вырабатывает гонадотропины, в частности – лютеинизирующий гормон. Он действует на клетки Лейдига яичка, которые вырабатывают тестостерон. Последний оказывает расслабляющее влияние на гладкую мускулатуру артерий полового члена и в определённых концентрациях обеспечивает эрекцию [14]. Он также формирует либидо и его выраженность у мужчин.

В гладкой мускулатуре полового члена, по данным В.В. Кришталь, С.Р. Григорян [12], имеются клетки – мишени, которые являются акцепторами для тестостерона и его метаболитов: они способны генерировать специфические андрогенные ответы. Изменение концентрации тестостерона в крови обусловлено временем суток и возрастом.

Либидо у мужчин во многом обусловлено сексуальными биоритмами [16]. Биологические ритмы являются эволюционно более ранними и в известной мере закрепленными генетически. Биологическим ритмом (биоритмом) называют автоколебательный процесс в биологической системе, характеризующийся последовательным чередованием фаз напряжения и расслабления [6, 10, 19].

Биологические ритмы доказывают существование у живых организмов внутренней способности измерять время. Биоритмы (биологические часы) могут иметь интервалы в пределах минут, часов, суток, месяцев и даже лет. Для биологического времени характерны такие общие свойства, как направленность, непрерывность, неравномерность, ритмичность.

Одной из причин суточных (циркадианных) ритмов служит чередование света и темноты, определенных восходом и заходом солнца. Эти ритмы используются в качестве критерия нормы и адаптационных способностей организма. Супрахиазматическое и паравентрикулярные ядра биологических часов гипоталамуса синхронизируют деятельность нейроэндокринной и вегетативной нервной системы с временем суток [23].

Одним из ритмов, влияющим на сексуальную активность и сексуальные реакции человека, является

гормональный ритм. Биоритмы гормонов являются тем фундаментом, на котором базируется гомеостаз. Эти биоритмы очень надёжны, так как они «отшлифованы» в течение многих миллионов лет и закреплены в филогенезе у всех позвоночных животных, включая человека. Согласно часовому и суточному биоритмам тестостерона, максимальная его концентрация в плазме крови наблюдается в утренние часы после пробуждения, а минимальная – вечером [19]. Часовые биоритмы колебания тестостерона обуславливают периодичность эрекций полового члена, наиболее отчетливо проявляющуюся во время сна и возникающую у лиц репродуктивного периода в среднем через 90–120 минут. В состоянии бодрствования в течение дня биоритм тестостерона искажается под действием различных раздражителей. У мужчин в возрасте 20–50 лет во время сна эрекция возникает от 4 до 6 раз. Ночные и утренние эрекции не сопровождаются сексуальным возбуждением и субъективно не переживаемы [10, 12].

С учетом инфрадианных биоритмов, имеющих больший диапазон колебаний, чем суточные, для тестостерона установлен и околочетырёхсуточный биоритм. Так, максимальные колебания уровня тестостерона наблюдаются на 1-й и 2-й день 4-суточного биоритма. Считается, что влияние тестостерона на эрекцию скорее количественное, чем качественное [28, 24].

Учитывая, что для биологического времени характерна не только ритмичность, но и неравномерность, поэтому в старости гормональные биоритмы тестостерона нарушаются. По данным И.И. Дедова, В.И. Дедова [6], механизм утраты циркадианного ритма тестостерона может быть связан с возрастными изменениями синтеза и секреции гипоталамических нейротрансмиттеров, в частности, катехоламинов, которые могут изменять циркадианный ритм секреции гонадотропинов и тем самым нарушать биоритм секреции тестостерона.

Периодичность эрекций зависит и от биоритмов вегетативной нервной системы. По данным М.П. Чернышевой, А.Д. Ноздрачева [22], вегетативная нервная система находится в состоянии непрерывного возбуждения, характеризующегося неравномерной степенью активности её парасимпатического и симпатического отделов. Влияние парасимпатического и симпатического тонуса на гладкую мускулатуру полового члена зависит от времени суток, но в пределах их саморегуляторных взаимоотношений. Эрекции возникают в связи с активацией тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, они тем интенсивнее, чем сильнее доминирует этот отдел, что имеет место с 4 до 6 часов утра у спящего человека. Фаза эрекции характеризуется постоянным объемом напряженного полового члена, увеличением внутрипещеристого давления до 80 мм рт. ст., достигающего уровня артериального давления. Объем артериального притока крови в период наступления эрекции составляет от 120 до 270 мл/мин.

Эрекция исчезает в связи с повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, преобладающего над тонусом парасимпатического отдела в светлое время суток. Тонус симпатической нервной системы необходим для поддержания сосудосуживающего эффекта и поддержания полового члена в вялом состоянии.

Особый интерес представляет взаимодействие парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы при эрекции. Открытым остаётся вопрос, каким образом гладкая мускулатура подушечек Эбнера в стенках артериол расслабляется под действием тонуса парасимпатического отдела, но в то же время гладкая мускулатура в сфинктерной системе отводящих венул и вен под действием симпатического отдела сокращается. Возможно, это связано с наличием в гладкой мускулатуре полового члена α- и β-адренорецепторов и холинорецепторов, при избирательном воздействии на которые возникает эффект расширения или сужения сосудов. По нашему мнению, биологический смысл часовых и суточных колебаний гормонального и вегетативного тонусов состоит в том, что они обуславливают периодичность сокращения и расслабления гладкой мускулатуры полового члена. Синхронизацию суточных биоритмов нейроэндокринной и вегетативной нервной систем осуществляет гипоталамус.

Некоторые авторы считают, что универсальным индикатором показателей работы вегетативной нервной системы является сосудистая система, особенности строения и функции которой зависят от соматотипа [9]. Так, ваготония в 100% случаях регистрировалась у лиц астенического и грудного типа телосложения. Исходя из этого можно предположить, что и эрекция полового члена у данных соматотипов будет более выраженной.

В то же время В.В. Кришталь, С.Р. Григорян [12] утверждают, что ими выявлены корреляции между эрекциями и конституциональным типом телосложения. Так, наиболее выраженные эрекции во сне проявляются у мужчин атлетического телосложения, более слабые эрекции отмечались у пикников, а наименее выраженные у лептосомных мужчин.

Таким образом, особенности кровоснабжения полового члена, обуславливающие его эрекцию и детумесценцию, связаны с нейроэндокринными и вегетативными биоритмами организма, изолированный и комплексный вклад которых в регуляцию описанных процессов требует дальнейшего многоуровневого изучения.

Литература

1. Абрамов, В.В. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова. – Новосибирск: Наука, 1996. – 99 с.
2. Бердичевский, Б.А. Метасимпатическая нервная система и ее роль в реализации функций мочевого пузыря / Б.А Бердичевский, В.Б. Бердичевский // Урология. – 2013. – № 3. – С. 123–127.
3. Бондаренко, В.М. Патогенетические аспекты эректильной дисфункции / В.М. Бондаренко, Н.И. Доста, А.А. Жебентяев // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 217–225.

4. Гайворонский, И.В. Вариантная анатомия артериального русла полового члена / И.В. Гайворонский, Р.Г. Мазуренко // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 4 (36). – С. 117–121.

5. Гайворонский, И.В. Источники кровоснабжения полового члена и их анастомозы / И.В. Гайворонский, Р.Г. Мазуренко // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. – Серия 11: Медицина. – 2012. – № 2. – С. 109–115.

6. Дедов, И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.

7. Джонсон, П. Периферическое кровообращение / П. Джонсон – М.: Медицина, 1982. – 440 с.

8. Загородный, П.И. Физиология и патология половой функции / П.И. Загородный. – Л.: Медицина, 1975. – 261 с.

9. Казакова, Т.В. Сравнительный анализ показателей деятельности вегетативной нервной системы в зависимости от пола и типа телосложения / Т.В. Казакова [и др.] // Сиб. научн. мед. журн. – 2009. – №6. – С. 54–60.

10. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.

11. Коробков, А.В. Нормальная физиология: учебник для студентов университетов / А.В. Коробков, А.А. Башкиров, К.Т. Ветчинкина. – М.: Высш. школа, 1980. – 560 с.

12. Кришталь, В.В. Сексология: учебное пособие / В.В. Кришталь, С.Р. Григорян. – М.: ПЕРСЭ, 2002. – 879 с.

13. Крупин, В.Н. Физиология эрекции: лекция / В.Н. Крупин. – Н. Новгород: НГМА, 2011. – 27 с.

14. Курбатов, Д.Г. Коррекция веноокклюзивной эректильной дисфункции у пациентов с гипогонадизмом / Д.Г. Курбатов [и др.] // Вестн. репродуктивного здоровья. – 2009. – №1. – С. 32–38.

15. Кушниренко, Н.П. Диагностика и хирургическое лечение болезни Пейрони, осложненной эректильной дисфункцией / Н.П. Кушниренко // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2011. – № 3 (35). – С. 87–90.

16. Миронов, С.А. Эректильная дисфункция. Патофизиологическая связь с расстройствами адаптации / С.А. Миронов, С.Б. Артифексов // Вестн. новых мед. технологий. Электронный журнал. – 2013. – № 1. – С. 34–38.

17. Ноздрачев, А.Д. Нейропептид Y и автономная нервная система / А.Д. Ноздрачев, П.М. Маслюков // Журн. эволюц. биохим. и физиол. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 105–112.

18. Покровский, В.М. Физиология человека: учебник / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 2011. – 664 с.

19. Попков, В.М. Влияние сеансов биорегуляции на качество жизни мужчин с возрастным андрогенным децифитом / В.М. Попков [и др.] // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2012. – № 1 (37). – С. 154–157.

20. Семенов, Э.В. Атлас анатомии человека: 3 т. / Э.В. Семенов. – Элиста: АПП «Джангар», 2005. – 272 с.

21. Терешин, А.Т. Патогенетическое обоснование нейростимуляционной терапии метаболического синдрома у больных с эректильной дисфункцией / А.Т. Терешин, Р.К. Долаев, Л.А. Череващенко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 25–30.

22. Чернышева, М.П. Гормональный фактор пространства и времени внутренней среды организма / М.П. Чернышева, А.Д. Нозрачев. – СПб.: Наука, 2006. – 245 с.

23. Buijs, R.M. Circadian and seasonal rhythms. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system / R.M. Buijs [et al.] // J. of Endocr. – 2003. – Vol. 177. – P. 17–26.

24. Claes, H. Characteristics and expectations of patients with erectile dysfunction: Results of the SCORED study / H. Claes [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2008. – Vol. 20. – P. 418–424.

25. Khan, M.A. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation / M.A. Khan, C.S. Thompson, F.H. Mumtaz // World J. Urol. – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 220–224.

26. Kadioglu, A. Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase / A. Kadioglu [et al.] // J. Sex. Med. – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 726–734.

27. McMahon, C.G. A pilot study of the role of intracavernous injection of vasoactive intestinal peptide (VIP) et phentolamine mesylate in the treatment of erectile disfunction / C.G. McMahon // Int. J. Impot.Res. – 1996. – Vol. 8, № 4. – P. 233–236.

28. Traish, A.M. Играют ли андрогены определяющую роль в механизме эрекции? / A.M. Traish, A.T. Guay // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – № 1. – С. 36–44.

I.V. Gaivoronskiy, A.A. Rodionov, I.A. Goryacheva, N.K. Khabibullina, G.I. Nichiporuk

Features of the blood supply of the penis and the impact on it of the daily biorhythms

***Abstract**. The questions of neurohumoral regulation of the erectile function of the penis and the influence of daily biorhythms on it are considered.It is shown that the realization of the erectile function is due to the peculiarities of the blood supply of the penis: the presence of multiple sources of vascularization, the abundance of anastomoses between the deep and dorsal arteries, the specificity of the innervation of the smooth muscle pads in the curled arterioles, caverns and venules, a temporary obstacle to the outflow of blood at different levels of the venous stream of the organ. We think that the functional autonomy of the penis is determined by the presence of the ganglionic system in the cavernous bodies, which has its own automatism. This system is able to change the condition of the penis from rest to erection without the involvement of various parts of the central nervous system. Intramural parasympathetic ganglia perform innervation of smooth muscle vascular cuffs both independently and with the participation of the sacral part of the central nervous system. The hormonal background has a significant effect on the sexual activity of men.According to the hour and daily biorhythms of testosterone, its maximum concentration in blood plasma is observed in the morning after awakening, and minimal in the evening. Biorhythm of erection is clearly manifested during sleep, while in waking state during the day it is distorted under the influence of various stimuli. Consequently, the peculiarities of the blood supply to the penis, causing an erection and detumestention, are associated with neuroendocrine and vegetative biorhythms of the body. The isolated and complex contribution of integrative-regulatory systems to the regulation of erectile function requires further multi-level study.*

***Key words**: penis, blood supply, biorhythms, erections, testosterone, cavernous bodies, neurohumoral regulation.*

Контактный телефон: 8-911-917-99-93; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

УДК 616–001.28–008–084/085:356.33.001

В.А. Першко, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук

Эффективность колониестимулирующих факторов при лечении костномозгового синдрома острой лучевой болезни

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *В настоящее время одним из весьма эффективных средств лечения миелодепрессий различной этиологии являются колониестимулирующие факторы, относящиеся к классу цитокинов, которые уменьшают степень и продолжительность постлучевой миело- и иммунодепрессии. Их эффекты заключаются в значительном укорочении периода агранулоцитоза, уменьшении его выраженности, увеличении функциональной активности нейтрофилов, снижении тяжести инфекционных осложнений, приводя к повышению выживаемости экспериментальных животных, особенно если эти препараты применять в ранние сроки после облучения. Судя по имеющимся в литературе данным, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор является главным гемопоэтическим фактором роста, который участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и созревания миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов. Основываясь на опыте онкологов, гематологов, результатах терапии пострадавших в результате радиационных аварий, данных экспериментальных исследований, в настоящее время препараты цитокинового ряда, в том числе гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, рассматриваются как основные средства ранней помощи при радиационно-индуцированной нейтропениии и позволяют считать перспективным их использование в качестве средства ранней патогенетической терапии костномозгового синдрома острой лучевой болезни у человека. Терапию колониестимулирующими факторами рекомендуется начинать у всех пострадавших с острой лучевой болезнью как можно раньше с момента облучения и продолжать до момента, пока абсолютное число нейтрофилов в периферической крови не достигнет уровня более 1×10^9/л после восстановления с момента максимальной нейтропении.*

Ключевые слова: *острая лучевая болезнь, костномозговой синдром, миелодепрессия лучевой этиологии, цитокины, колониестимулирующие факторы, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, агранулоцитоз, миелопоэз.*

Одним из актуальных направлений, требующих оптимизации лечебных мероприятий при остром радиационном поражении (ОРП), является лечение костномозговой формы острой лучевой болезни (ОЛБ). Лимфогемопоэтические ткани относятся к числу наиболее интенсивно реплицирующихся и самых радиочувствительных тканей млекопитающих. В результате воздействия ионизирующего излучения на костный мозг развивается панцитопения и сопутствующие ей осложнения: инфекции, кровотечения и плохое заживление ран, что в совокупности может приводить к летальному исходу [3].

В настоящее время одним из весьма эффективных средств лечения миелодепрессий различной этиологии являются цитокины, которые уменьшают степень и продолжительность постлучевой миело- и иммунодепрессии. К цитокинам, синтезирующимся в организме постоянно и участвующим в регуляции физиологических функций, относятся, в частности, колониестимулирующие факторы (КСФ), отвечающие за пролиферацию и дальнейшую дифференцировку стволовых кроветворных клеток. К ним относятся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Все три цитокина были открыты как факторы, поддерживающие формирование миелоидных колоний в агаре клетками костного мозга. ГМ-КСФ отличается от Г-КСФ и М-КСФ меньшей специфичностью, стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников как гранулоцитарного, так и моноцитарного ростков.

Судя по имеющимся в литературе данным, Г-КСФ является главным гемопоэтическим фактором роста, который участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и созревания миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов [4, 5, 8].

Введение Г-КСФ как интактным животным, так и здоровому человеку приводит к значительному увеличению количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови. Так, введение Г-КСФ интактным мышам на 4–10-е сут приводит к развитию в периферической крови картины лейкоцитоза преимущественно за счет увеличения числа палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, достигая максимальных значений клеток белой крови к 5-м сут с момента начала инъекций препарата. Наряду с увеличением количества нейтрофильных гранулоцитов в перифе-

рической крови отмечается и рост числа лимфоцитов [4, 5]. При введении Г-КСФ здоровому человеку уже через 1,5–2 ч наблюдается увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов, которое достигает своего максимума через 24 ч. Данный рост количества нейтрофилов происходит преимущественно за счет выхода зрелых клеток из депо в кровяное русло. Курсовое же введение Г-КСФ проявляется значительным увеличением количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови [8]. В данном случае увеличение количества гранулоцитов происходит за счет сокращения времени созревания нейтрофилов.

Перспективным представляется лечение с помощью препаратов гемопоэтических ростовых факторов панцитопенического синдрома ОЛБ [6, 7, 13–15, 17]. До недавнего времени в нашей стране только одно вещество, относящееся к группе цитокинов, – беталейкин (рекомбинантный человеческий интерлейкин-1(β)), было включено в схему лечения миелодепрессий лучевой этиологии у человека на основании выраженного лечебного эффекта, показанного в эксперименте, и удовлетворительной переносимости в эффективных дозах человеком [7].

Как известно, ОЛБ является наиболее тяжелым вариантом радиационных поражений от внешнего облучения. Данная болезнь характеризуется совокупностью поражений многих органов и тканей и нарушением процессов физиологической репарации, что проявляется в формировании определенных синдромов. К числу основных радиационных синдромов относятся костномозговой, кишечный, токсемический и церебральный. Лечению в изначальном смысле этого слова, поддается только костномозговой синдром ОЛБ. При остальных синдромах ОЛБ терапия является по существу симптоматической, направленной главным образом на облегчение страданий больных [1, 3].

Судьба облученного организма при костномозговом синдроме ОЛБ определяется прежде всего длительностью панцитопении, которая, в свою очередь, зависит от скорости развития восстановительных процессов в кроветворной ткани. Следовательно, исход костномозговой формы ОЛБ в конечном счете определяется величиной сохранившейся после облучения части пула стволовых кроветворных клеток. Даже после общего облучения в дозе 10 Гр сохранившие жизнеспособность стволовые клетки способны в принципе обеспечить восстановление кроветворения. При этом восстановление числа функциональных клеток начинается через весьма длительный промежуток времени. Эффекты же гемопоэтических ростовых факторов, заключающиеся в значительном укорочении периода агранулоцитоза, уменьшении его выраженности, увеличении функциональной активности нейтрофилов, снижении тяжести инфекционных осложнений, дают возможность считать перспективным применение рекомбинантных форм Г-КСФ и ГМ-КСФ при костномозговом синдроме ОЛБ у человека.

Первое успешное использование гемопоэтических факторов роста при лечении ОЛБ приходится на 1986 г., когда у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС был применен ГМ-КСФ. Цитокиновую терапию получали два пострадавших, облученных в дозах 10,2 и 8,7 Гр. Препарат вводили 1 раз в сутки в дозе 250 мкг/кг массы тела в течение 12 сут начиная с 38 сут после облучения. К 7–8-м сут после начала терапии ГМ-КСФ количество нейтрофилов в периферической крови повысилось с $0,5\times10^9$/л до 2×10^9/л, а затем вновь снизилось до уровня $0,5–1\times10^9$/л, в связи с чем терапия КСФ была прекращена [2].

В 1987 г. положительный лечебный эффект ГМ-КСФ был отмечен у пострадавших при аварии в г. Гойянии (Бразилия) – в основном в случаях с тяжелой степенью ОЛБ (4–5 Гр). Из 8 пациентов, получавших терапию ГМ-КСФ, выжили 4. Двое пострадавших умерли от геморрагических осложнений, двое – от сепсиса, развившегося до начала приема КСФ. При этом на фоне цитокиновой терапии было зафиксировано укорочение сроков нейтропении и ускорение темпов восстановления клеток белой крови [11].

В 1989 г. КСФ были применены у пострадавших в результате радиационной аварии в Сан-Сальвадоре. Однако в начале введения препаратов через две недели после облучения данный опыт применения гемопоэтических факторов роста не позволил сделать определенных выводов об эффективности цитокиновой терапии при костномозговом синдроме ОЛБ.

В 1999 г. был получен положительный лечебный эффект от раннего применения Г-КСФ у жертв радиационной аварии в Токаи-Мура (Япония). В результате аварии большие дозы облучения получили три человека, в результате чего развилась острая лучевая болезнь. Все больные получали терапию Г-КСФ начиная с 1 сут после радиационного воздействия при продолжительности курса от 10 до 25 сут. Первым двум пациентам на фоне развившейся миелодепрессии также были проведены операции по трансплантации стволовых кроветворных клеток. На этом фоне у всех трех пациентов период агранулоцитоза был преодолен за счет быстрого подъема как донорских, так и собственных клеток костного мозга. Однако, несмотря на это, первые два пациента умерли от полиорганной недостаточности [16].

По данным регистра Radiation Emergency Assistance Center/Training Site, при использовании Г-КСФ и ГМ-КСФ у жертв радиационных аварий ускорение восстановления количества нейтрофилов было отмечено в 25 из 28 случаев. В большинстве случаев эти пострадавшие получали как Г-КСФ, так и ГМ-КСФ одновременно в течение длительного периода времени. Однако были значительные вариации во времени (часто отсроченное на недели после облучения) и способе введения КСФ. Некоторые больные также получали интерлейкин-3 [17].

В связи с тем, что острая лучевая болезнь является довольно редкой нозологической формой, большинство рекомендаций по тактике лечебного применения цитокинов при костномозговом синдроме вырабатываются на основании ретроспективного анализа историй

болезни пациентов с развившейся ОЛБ, подвергшихся облучению в результате техногенных катастроф, либо нарушений техники безопасности работы с ионизирующими излучениями, оценки эффективности применения КСФ при миелодепрессиях синдромосходных состояний, таких как миелодепрессии, вызванные миелотоксическим действием противоопухолевой терапии, лучевой терапией онкологических больных, а также данных экспериментальных исследований. Целесообразность использования КСФ в этом случае подтверждается следующими данными:

– ускорением под их влиянием восстановления количества нейтрофилов у онкологических больных;

– их явной пользой при применении у небольшого числа жертв радиационных аварий;

– и самое главное – преимуществом по критерию повышения выживаемости, выявленным в ряде экспериментальных исследований на облученных собаках и нечеловекообразных приматах.

В своих работах N. Dainiak [12, 13], основываясь на результатах экспериментальных исследований на крупных лабораторных животных и мнении ряда экспертов, рекомендует Г-КСФ в качестве препарата выбора в лечении костномозгового синдрома ОЛБ, возникшей в результате общего относительно равномерного облучения в дозе 3 Гр и выше, а также в дозе 2 Гр и выше при наличии механических травм и ожогов.

Терапию КСФ рекомендуется начинать всем пострадавшим ОЛБ как можно раньше с момента облучения и продолжать до момента, пока абсолютное число нейтрофилов в периферической крови не достигнет уровня более 1×10^9/л после восстановления с момента максимальной нейтропении. Если после отмены препарата КСФ у больного наблюдается значительное снижение уровня нейтрофилов (менее $0{,}5\times10^9$/л), рекомендуется повторный курс терапии цитокинами [3, 10, 14, 17].

Проведенные нами [6] экспериментальные исследования показали, что выживаемость леченых Г-КСФ мышей к 30 сут после облучения в дозе, близкой к минимальной абсолютно смертельной и вызывающей гибель 100% животных, составила 33%, а средняя продолжительность жизни возросла на 8 сут по сравнению с контролем.

Исследования, проведенные в опытах на крысах, показали, что введение цитокинов также увеличивало 30 сут выживаемость после облучения в дозе, близкой к минимальной абсолютно смертельной, на 40% по сравнению с группой контроля. В изученных дозах Г-КСФ существенным образом изменяет динамику количества лейкоцитов в периферической крови облученных животных. Так, количество лейкоцитов в периферической крови в период максимальной лейкопении у животных, получавших Г-КСФ, примерно в 2 раза превышало значение данного показателя в контроле. У леченых животных снижение количества миелокариоцитов было значительно (в 2–3 раза) менее выраженным, а период начала восстановления костномозгового кроветворения более ранним.

В нашем исследовании опыты на собаках проведены с применением Г-КСФ на фоне антибактериальной терапии. В настоящее время в радиобиологических исследованиях на крупных лабораторных животных при оценке эффективности новых противолучевых препаратов принято использовать как в контроле, так и в опыте средства поддерживающей терапии – антибиотики широкого спектра действия. В настоящих экспериментах в качестве такого средства использовали цефтриаксон.

В результате эксперимента установлено [9], что Г-КСФ способствует увеличению 45-суточной выживаемости животных, облученных в дозе $СД_{100/30,}$ до 40%. У всех выживших собак отмечалось стойкое восстановление количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови. У пролеченных животных на 3-и сутки после облучения снижение количества лейкоцитов в периферической крови по сравнению с контролем практически отсутствовало, а к 10–14-м суткам данный показатель у собак, получавших препараты, в 2–3 раза превышал аналогичные значения у животных контрольной группы. Применение цитокинов также существенно улучшало динамику восстановления количества нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови облученных собак. На период максимальной лейкопении, которому соответствовали 14-е сутки после лучевого воздействия, у леченых животных количество нейтрофилов превышало значение данного показателя группы контроля более чем в 5 раз, а число лимфоцитов – в 3 раза.

У собак контрольной группы, подвергшихся облучению, за все время наблюдения отмечалось снижение числа миелокариоцитов, при этом во все сутки забора костного мозга их число было меньше, чем значение данного показателя у животных, получавших Г-КСФ. В то же время у пролеченных животных к 14-м суткам после облучения отмечался прирост количества миелокариоцитов, предшествовавший восстановлению числа клеток белой крови. Так, на 14-е сутки после лучевого воздействия число миелокариоцитов в костном мозге леченых животных превышало данный показатель группы контроля облучения более чем в 4 раза. У выживших к 20-м суткам после облучения собак отмечался резкий подъем количества миелокариоцитов, сопровождавшийся стремительной динамикой восстановления клеток белой крови.

Применение Г-КСФ не оказывало существенного влияния на динамику как количества тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови, так и количества мегакариоцитов в костном мозге облученных животных.

Таким образом, основываясь на опыте онкологов, гематологов, результатах терапии пострадавших в результате радиационных аварий, данных эксперимет альных исследований, в настоящее время препараты цитокинового ряда, в том числе гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, рассматриваются как основные средства ранней помощи при радиационно-индуцированной нейтропении или аплазии

у пострадавших от аварийного облучения начиная с первых 24 ч после радиационного воздействия.

В целом, полученные нами данные [6, 9] согласуются с имеющимися в литературе результатами и показывают, что КСФ могут не только снизить радиационно-индуцированную нейтропению, но и сократить ее продолжительность, приводя к повышению выживаемости, особенно если эти препараты применять в ранние сроки после облучения, что позволяет считать перспективным их использование в качестве средства ранней патогенетической терапии костномозгового синдрома ОЛБ у человека. В то же время отсутствие положительного влияния данных препаратов на восстановление количества тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови, мегакариоцитарного пула в костном мозге указывает на необходимость его сочетания с другими ростовыми факторами, действующими не только на гранулоцитопоэз.

Литература

1. Аветисов, Г.М. Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение / Г.М. Аветисов [и др.] // М.: Всероссийский центр медицины катастроф «Защита». – 2003. – 244 с.
2. Баранов, А.Е. Диагностика, клиническая картина, лечение острой лучевой болезни у пострадавших на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение I. Костномозговые синдромы лучевых поражений и их лечение / А.Е. Баранов, А.В. Барабанова // Терапевтический архив. – 1989. – № 8. – С. 99–103.
3. Власенко, А.Н. Клиническая радиология: учебное пособие / А.Н. Власенко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 224 с.
4. Гольдберг, Е.Г. Механизмы действия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на гемопоэз / Е.Г. Гольдберг [и др.] // Бюллет. эксперимент. биологии и медицины. – 2005. – Прилож. 1. – С. 5–14.
5. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 552 с.
6. Легеза, В.И. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор лейкостим – средство патогенетической терапии постлучевого костномозгового синдрома / В.И. Легеза [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 2 (30). – С. 135–139.
7. Легеза, В.И. Цитокины как средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений. Эффективность и механизм действия / В.И. Легеза [и др.] // Радиац. биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 4. – С. 420–424.
8. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Вып. 3, № 2. – С. 16–23.
9. Халимов, Ю.Ш. Экспериментальное изучение лечебного действия препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лейкостима при миелодепрессии лучевой этиологии / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2 (38). – С. 103–107.
10. Berger, M.E. Medical management of radiation injuries: current approaches / M.E. Berger [et al.] // Occupat. Medicine. – 2006. – Vol. 56. – P. 162–172.
11. Butturini, A. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident / A. Butturini [et al.] // Lancet. – 1988. – Vol. 2. – P. 471–475.
12. Dainiak, N. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation / N. Dainiak [et al.] // Disaster Med. Public Health Prep. – 2011. – Vol. 5, № 3. – p. 202–212.
13. Dainiak, N. Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines / N. Dainiak // Health Phys. – 2010. – Vol. 98, № 6. – P. 838–842.
14. Drouet, M. Radiation victim management and the haematologist in the future: time to revisit therapeutic guidelines? / M. Drouet, F. Hérodin // Int. J. Radiat. Biol. – 2010. – Vol. 86, № 8. – P. 636–648.
15. Hérodin, F. Revisiting therapeutic strategies in radiation casualties / F. Hérodin, N. Grenier, M. Drouet // Exp. Hematol. – 2007. – Vol. 35. – P. 28–33.
16. Iseki, T. The Critical Accident in Tokaimura: Med. Aspects of Radiat. Emergency / T. Iseki, H. Nagayama, J. Ooi // Proc. Int. Symp. – 2000. – P. 220–227.
17. Waselenko, J.K. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group / J.K. Waselenko, T.J. MacVittie, W.F. Blakely // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 1037–1051.

V.A. Pershko, Yu.Sh. Khalimov, S.V. Gayduk

Effectiveness of colony-stimulating factors in the treatment of bone marrow syndrome of acute radiation sickness

Abstract. *Currently, one of the most effective agents for a treatment of myelodepressions of various etiologies are colony-stimulating factors related to a class of cytokines that reduce the extent and duration of post-radial myelo- and immunodepression. Their effects are in a significant shortening of a period of agranulocytosis, a decrease in its severity, an increase in the functional activity of neutrophils, a reduction in the severity of infectious complications, leading to an increase in the survival of experimental animals, especially if these drugs are used in the early periods after irradiation. Judging by the data available in the literature, the granulocyte colony-stimulating factor is the main hematopoietic growth factor, which is involved in the regulation of proliferation, differentiation and maturation of myeloid precursors of granulocytes. Based on the experience of oncologists, hematologists, the results of therapy for victims of radiation accidents, and experimental research data, cytokines, including granulocyte colony-stimulating factors, are regarded as the main means of early care for radiation-induced neutropenia and allow us to consider their use as means of early pathogenetic therapy of acute radiation sickness in humans. Therapy with colony-stimulating factors is recommended to begin for all victims with an acute radiation sickness as soon as possible from the moment of irradiation and continue until the absolute number of neutrophils in the peripheral blood reaches a level of more than 1 10^9/l after recovery from the moment of maximum neutropenia.*

Key words: *acute radiation sickness, bone marrow syndrome, myelodepression of radiation etiology, cytokines, colony-stimulating factors, granulocyte colony-stimulating factor, agranulocytosis, myelopoiesis.*

Контактный телефон: +8-921-381-68-64; e-mail: persh_v@mail.ru

УДК 616–007.271:611.13

Г.Г. Хубулава[1], К.Л. Козлов[2],
А.Н. Шишкевич[1], С.С. Михайлов[1]

Стеноз почечных артерий: причины, следствия, лечение

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

Резюме. *Стеноз почечных артерий остается одной из актуальных проблем современной медицины, поскольку нет четкого алгоритма лечения данного поражения, не ясно как оценить клиническую значимость стеноза и необходимость его коррекции. Нарушение просвета почечной артерии вследствие фибромышечной дисплазии необходимо активно искать у молодых людей с артериальной гипертензией, оно может быть успешно исправлено при помощи баллонной ангиопластики и стентирования. Атеросклеротическое поражение артерий почек связано с увеличением числа случаев сердечно-сосудистой смертности, и, возможно, это значение будет расти в связи со старением населения. Анализ данных, полученных из нескольких последних рандомизированных исследований, посвященных сравнению консервативного и хирургического подходов, привел к изменению тактики лечения пациентов, а именно к почти полному отказу от стентирования и более агрессивному назначение консервативной терапии. Однако есть ряд вопросов к этим исследованиям в плане отбора пациентов и ,как следствие, не совсем объективных результатов. На наш взгляд, необходим более внимательный и дифференцированный подход к отбору пациентов на стентирование почечных артерий, что приведет к более эффективному лечению артериальной гипертензии и улучшению результатов хирургического подхода, снижению количества осложнений.*

Ключевые слова: *стеноз почечных артерий, вазоренальная гипертензия, почечная недостаточность, стентирование почечных артерий, отек легких, гипертоническая болезнь, фибромускулярная дисплазия.*

Стеноз почечной артерии – это сужение просвета основной или второстепенной ветви почечной артерии вследствие чаще всего атеросклероза либо фибромышечной дисплазии. В более редких случаях это могут быть васкулит, аневризма почечной артерии, врожденные аномалии развития. Стеноз почечной артерии может привести к развитию вазоренальной гипертензии и ишемической нефропатии, которые связаны между собой единой цепью патогенеза и ассоциируются с высоким риском неблагоприятных исходов [5]. Несмотря на длительное время существования данной проблемы и большое количество различных исследований, на сегодняшний день нет единого, четко сформулированного мнения по этому вопросу, поскольку значимость стеноза клинически может сильно отличаться у разных пациентов. Кроме того, на сегодняшний день есть данные, говорящие о преимуществе медикаментозной терапии по сравнению с хирургической реваскуляризацией [9].

Наиболее частая причина стеноза почечной артерии – атеросклеротического происхождения, при этом почти всегда поражается проксимальная часть артерии. Данные по частоте встречаемости атеросклеротического стенозирования почечных артерий сильно разнятся, однако известно о довольно частом сочетании с поражением других артериальных бассейнов. Примерно у 20% пациентов имеется двустороннее поражение [25], при этом с возрастом частота встречаемости этой особенности поражения увеличивается. По данным K.J. Hansen et al. [13], в исследовани, проводимом с участием 870 пациентов старшей возрастной группы, распространенность атеросклеротического стенозирования почечных артерий составила 6,8%. В группах высокого риска эта цифра может быть значительно выше и достигать 18 и 45% у пациентов, перенесших коронарографию и ангиографию нижних конечностей соответственно [16].

Фибромускулярная дисплазия (ФМД) является самой распространенной после атеросклероза причиной стенозирования почечных артерий. Фибромышечная дисплазия – это неатеросклеротическое, невоспалительное сосудистое заболевание, которое может поражать любой артериальный сосуд, хотя чаще всего это почечные и сонные артерии. При этом поражаются средние и дистальные участки артерии. Опираясь на ангиографическую картину, выделяют следующие типы поражения: многоочаговое (по типу бус), унифокальное (один стеноз протяженностью менее 1 см) и трубчатое (1 стеноз протяженностью более 1 см). Причина возникновения фибромышечной дисплазии до сегодняшнего дня остается неизвестной, хотя принято считать, что это генетически обусловленное заболевание [22].

Клинически, как уже говорилось выше, стеноз почечных артерий проявляется в виде вазоренальной гипертензии и ишемической нефропатии [19]. Патогенез этого явления относительно прост: снижение перфузии почки вследствие стеноза почечной артерии приводит к активации ренин-ангиотензин-альдестероновой системы, что проявляется в виде повышения системного артериального давления, и как следствие, улучшения перфузии почек. Стенозирование почечных артерий, по мнению ряда авторов, становится клинически значимым при уменьшении просвета, как правило, на 80% и более [11].

Вазоренальная гипертензия является наиболее частой причиной вторичной артериальной гипертензии, однако у 95% людей с повышенным артериальным

давлением причиной будет являться эссенциальная гипертензия и стеноз почечных артерий у них будет всего лишь случайной находкой, особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Но стеноз почечных артерий также может быть причиной и ишемической нефропатии, проявляющейся почечной недостаточностью, в том числе и терминальной. Так, по данным почечного реестра в Великобритании, у 7% пациентов причиной назначения диализа послужила ишемическая нефропатия, кроме того, у 12% пациентов, получающих диализ в течение 20 лет, был официально задокументирован стеноз почечных артерий [17]. Однако нельзя с полной уверенностью утверждать, что у этих пациентов стенотическое поражение почечных артерий напрямую связано с проводимым гемодиализом. Кроме того, вероятность найти сморщенную почку вследствие атеросклеротического стеноза у пациентов старше 50 лет равна 70%, при этом это может клинически себя никак не проявлять [22].

Также двусторонний стеноз почечных артерий может проявляться внезапным отеком легких вследствие переизбытка количества внеклеточной жидкости [14]. По этой причине стеноз почечных артерий необходимо всегда подозревать у пациентов с рецидивом отека легких, особенно на фоне сохраняющейся функции левого желудочка.

Проявления стенотического поражения почечных артерий могут быть найдены как по отдельности, так и вместе. Кроме того, все эти проявления многофакторны и не всегда можно проследить четкую связь со стенозом почечной артерии. Логично предположить, что при оценке тяжести пациента и прогнозировании неблагоприятного исхода стоит оценивать степень стеноза и вероятность прогрессирования поражения, что актуально при атеросклеротическом генезе поражения. Так, по результатам исследования D.F.J. Tollefson и C.B.J. Ernst [23], в котором приняли участие 170 человек, частота снижения просвета почечных артерий в месте атеросклеротического поражения составила около 5% в год и наблюдалась лишь у 50% пациентов. Прогрессирование не было линейным, а протекало довольно хаотично, что можно объяснить вероятным разрывом бляшки и образованием субинтимальной гематомы.

Возникает вполне резонный вопрос – у каких пациентов следует искать стеноз почечных артерий? Рекомендации американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца предлагают проводить скрининг почти у всех пациентов с артериальной гипертензией, сниженной функцией почек, сморщенной почкой, а также с необъяснимым отеком легких [14]. Если стеноз почечной артерии имеет атеросклеротический генез, то это быстрое начало гипертензии в возрасте старше 55 лет, трудно поддающееся консервативной терапии, в сочетании со сниженной функцией почек и проявлениями сердечной недостаточности, многократные госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка. Если речь идет о фибромускулярной дисплазии, то это пациенты в возрасте до 30 лет, также со злокачественной гипертензией на фоне многокомпонентной терапии и возможным сморщиванием почки.

Золотым стандартом диагностики стеноза почечной артерии до сегодняшнего дня остается ангиография. Используя эту методику, можно очень точно оценить анатомию как самой артерии, так и ее стенотическое поражение, измерить градиент давления и оценить соответственно функциональную значимость стеноза [6, 4]. С усовершенствованием ультразвукового оборудования и улучшением визуализации стало возможным использование неинвазивной визуализации у большинства пациентов. Ультразвук – это дешевый и безопасный метод оценки почечного кровотока, который может быть полезен в качестве скрининга с целью исключить или подтвердить стенотическое поражение почечных артерий. Также этот подход может использоваться у пациентов, которые имеют противопоказания к введению контрастного вещества. Дуплексное ультразвуковое исследование имеет 85%-ю чувствительность и 82%-ю специфичность в обнаружении стенотического поражения почечной артерии, а оценка значимости стеноза может определяться с помощью измерения скорости кровотока в артерии. Однако данная методика ограничена в применении у лиц с избыточной массой тела. Кроме того, результаты исследования очень сильно зависят от компетенции и опыта оператора. При сравнении результатов ангиографии и ультразвука последний, как правило, переоценивает степень стеноза. Также в диагностике широко используются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Оба метода являются более точными по сравнению с ультразвуком, однако могут быть опасны при использовании контрастного вещества у пациентов с нефропатией. КТ-ангиография имеет более высокое пространственное разрешение, что позволяет лучше оценить анатомию поражения, а МРТ может быть использована в качестве количественной оценки функции почек [12].

Целью лечения стенотического поражения почечных артерий является контроль артериальной гипертензии, сохранение функции почек и профилактика отека легкого. Тактика лечения при ФМД ясна, но что касается атеросклеротических стенотических поражений, то имеется довольно много вопросов и не существует единой стратегии для всех пациентов.

По мнению экспертов, у пациентов с ФМД чрескожное вмешательство должно проводиться только при наличии соответствующих симптомов (вазоренальная гипертензия и нарушение функции почки). Одно из самых ранних исследований, посвященных ангиопластике почечных артерий, на примере 193 пациентов показало эффективность лечения артериальной гипертензии лишь в 50% случаев, при этом наблюдалось снижение цифр давления в среднем на 17/7 мм рт. ст. [21]. Метаанализ 47 исследований, опубликованный в 2010 г., показал умеренную пользу ангиопластики в лечении артериальной гипертензии в виде снижения артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст. без лекарственной

терапии только у 36% пациентов [24]. Благоприятными факторами, определяющими клинический успех операции, являются возраст моложе 40 лет, анамнез артериальной гипертензии менее 5 лет и систолическое артериальное давление ниже 160 мм рт. ст. [20]. Пациенты с выявленной ФМД без клинических проявлений требуют длительного наблюдения, поскольку у пациентов из этой группы значительно чаще развивается артериальная гипертензия по сравнению с контрольной группой [10]. Таким образом, чрескожное вмешательство может быть не показано при первом контакте пациента с врачом, но окажется целесообразным в процессе наблюдения, однако стоит помнить, что клинический успех процедуры у пожилых пациентов менее выражен.

В начале 90-х годов хирургическая реваскуляризация при атеросклеротическом поражении почечных артерий уступила свое место интервенционным методикам, так как была доказана их эффективность с меньшим количеством осложнений. В последующем при сравнении баллонной ангиопластики и стентирования почечных артерий было показано преимущество последней с точки зрения частоты повторных вмешательств [18]. Стентирование почечных артерий приобрело такую популярность, что в период с 1996 по 2000 г. количество операций только в Соединенных Штатах Америки увеличилось в четыре раза [15]. Как и в случае с ФМД, целью реваскуляризации почечных артерий при атеросклеротическом поражении является устранение обструкции почечных артерий и, как следствие, улучшение перфузии почек, снижение активности ренин-ангиотензин-альдестероновой системы, снижение артериального давления и восстановление почечной функции [3]. Сложность заключается в том, чтобы определить, какие пациенты могут извлечь пользу из процедуры стентирования, а какие нет, при какой степени стенозирования и выраженности клинической картины необходимо выполнение реваскуляризации.

Известно, что интервенционные вмешательства на почечных артериях в отличие от консервативной терапии сопряжены с определенными рисками осложнений, а именно гематомой в месте пункции бедренной артерии, контраст-индуцированной нефропатией, эмболизацией дистального русла артерии фрагментами раздавленной бляшки и диссекцией артерии. Также есть публикации, где говорится о летальном исходе пациентов после стентирования [7].

В течение последних лет было проведено и опубликовано два знаковых исследования, которые коренным образом изменили отношение медицинского сообщества к лечению пациентов со стенозирующим поражением почечных артерий, сопровождающихся ишемической нефропатией, вазоренальной гипертензией. В исследовании ASTRAL [25] приняли участие 806 человек с вазоренальной гипертензией и значимым атеросклеротическим поражением почечных артерий. Пациенты были разделены на две группы: те, которым проводилась только консервативная терапия, и те, которым дополнительно проводилось стентирование почечных артерий. По окончании пятилетнего периода наблюдений не было получено достоверной разницы между обеими группами по таким показателям, как снижение артериального давления, частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений, улучшение функции почек, смертность, а частота тяжелых осложнений составила после стентирования 5%. Таким образом, вывод, который был сделан из этого исследования, заключался в том, что стентирование почечных артерий не улучшает исход по сравнению с консервативной терапией, однако сопряжено с рядом серьезных осложнений.

В исследовании CORAL приняли участие уже 947 пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий, хронической болезнью почек и вазоренальной гипертензией [8]. Пациенты также были разделены на две группы: те, которым проводилась только консервативная терапия, и те, которым дополнительно проводилось стентирование почечных артерий. При этом в отличие от исследования ASTRAL при выполнении интервенционного вмешательства использовались системы защиты от дистальной эмболии. Критерием включения было наличие стеноза почечной артерии 80% и более по данным КТ-ангиографии или МРТ-ангиографии либо наличие стеноза 60–80% с трансстенотическим градиентом более 20%. При этом только у 39% пациентов, включенных в исследование, степень стеноза почечной артерии была выше 80%. Через 43 месяца наблюдения также не было выявлено достоверных различий между обеими группами по комбинированным и конечной точкам. Степень стеноза, выявленного при скрининге пациентов, никак не повлияла на исход лечения вне зависимости от способа. Однако у 2,4% пациентов из группы стентирования имелись серьезные осложнения в виде диссекции артерии. Авторы данного исследования также пришли к выводу, что нет никакой значимой пользы от интервенционного лечения, однако существует реальная опасность серьезных осложнений.

Два вышеобозначенных крупных исследования имеют ряд недостатков, которые заставляют довольно настороженно относиться к полученным результатам. В них отсутствуют достоверные данные о клинической значимости стенозирующего поражения у значительного числа больных, что снижает пользу от выполняемого вмешательства.

Таким образом, идея стентирования почечных артерий будет окончательно отброшена на второй план и полностью заменена на консервативную терапию [1, 2], хотя, возможно, необходимо подобрать новые подходы к выбору пациентов и показаний к хирургическому лечению. Однако сегодня уже ясно, что при отборе пациентов нельзя полагаться только на степень стеноза почечной артерии. Кроме того, стентирование почечных артерий не является полностью безопасной процедурой. При этом подвергаться реваскуляризации будут лишь пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода вследствие стенозирующего поражения почечных артерий и неэффективности консервативной терапии.

Литература

1. Барсуков, А.В. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии / А.В. Барсуков, С.Б. Шустов. – СПб.: ЭЛБИ СПб, 2004. – 249 с.
2. Гордиенко, А.В. Особенности медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией. Практические вопросы рациональной антигипертензивной терапии / А.В. Гордиенко [и др.] // Врач. – 2011. – № 14. – С. 41–44.
3. Загребин, А.Д. Возможности эндоваскулярной ангиопластики и стентирования стенотического поражения почечных артерий у пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией и клиникой ишемической болезни сердца / А.Д. Загребин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 18. № 10–1. – С. 56–62.
4. Козлов, К.Л. Рентгенэндоваскулярные методы лечения при вазоренальной гипертензии: учебно-методические рекомендации / К.Л. Козлов [и др.]. – СПб.: ВМА, 2015. – 23 с.
5. Фролов, Д.С. Вторичная нефропатия при артериальной гипертензии / Д.С. Фролов [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 39–45
6. Хубулава, Г.Г., Рентгенохирургические методики в диагностике и лечении артериальной гипертензии / Г.Г Хубулава [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 1 (57). – С. 215–218.
7. Bax, L. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial / L. Bax [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 840–848.
8. Cooper, C.J. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial / C.J. Cooper [et al.] // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 59–66.
9. Cooper, C.J. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis / C.J. Cooper [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 13–22.
10. Cragg, A.H. Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors – long-term clinical follow-up / A.H. Cragg [et al.] // Radiology. – 1989. Vol. 172. – P. 145–147.
11. De Bruyne, B. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements / B. De Bruyne [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1851–1855.
12. Gillis, K.A. Inter-study reproducibility of arterial spin labelling magnetic resonance imaging for measurement of renal perfusion in healthy volunteers at 3 Tesla / K.A. Gillis [et al.] // BMC Nephrol. – 2014. – Vol. 15. – P. 23–27.
13. Hansen, K.J. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study / K.J. Hansen [et al.] // J. Vasc. Surg. –2002. – Vol. 36. – P. 443–450.
14. Hirsch, A.T. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease) / A.T. Hirsch [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 463–E654.
15. Liang, P. The rise and fall of renal artery angioplasty and stenting in the United States, 1988–2009 / P. Liang [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2013. – Vol. 58. – P. 1331–1338.
16. Missouris, C.G. Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease / C.G Missouris, Buckenham T., Cappuccio F.P., Macgregor G.A. // Am. J. Med. – 1994. – Vol. 96. – P.10–14.
17. Renal Association. UK Renal Registry. Fifteenth annual report. Bristol: UK Renal Registry. – 2012.
18. Rocha-Singh, K. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty – the ASPIRE-2 study / K. Rocha-Singh, M.R. Jaff, K.J. Rosenfield // Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 776–783.
19. Seddon, M. Atherosclerotic renal artery stenosis: review of pathophysiology, clinical trial evidence, and management strategies / M. Seddon, J. Saw // Can. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 27. – P. 468–480.
20. Slovut, D.P. Current concepts – fibromuscular dysplasia / D.P. Slovut, J.W. Olin // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1862–1871.
21. Smit, J.V. Blood pressure and renal function before and after percutaneous transluminal renal angioplasty in fibromuscular dysplasia: a cohort study / J.V. Smit, T.K. Wierema, A.A. Kroon, P.W. de Leeuw // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – P. 1183–1188.
22. Textor, S.C. Renovascular hypertension and ischaemic renal disease / S.C. Textor, Greco B.A. // Comprehensive clinical nephrology. S. Louis: Elsevier. – 2010. – P. 451–468.
23. Tollefson, D.F.J. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease / D.F.J. Tollefson, C.B.J. Ernst // Vasc. Surg. – 1991. – Vol. 14. – P. 327–331.
24. Trinquart, L. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis / L. Trinquart [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 525–532.
25. Wheatley, K. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis / K. Wheatley [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1953–1962.

G.G. Khubulava, K.L. Kozlov, A.N. Shishkevich, S.S. Mikhailov

Renal artery stenosis: causes, consequences, treatment

Abstract. *Renal artery stenosis is one of the urgent problems of modern medicine, as there is no clear algorithm for the treatment of this lesion and it is not clear how to evaluate clinical significance of the stenosis and necessity for its correction. Violation of renal artery lumen through fibro-muscular dysplasia has to be actively searched out in young people with hypertension and can be successfully corrected by using balloon angioplasty and stenting. Atherosclerotic renal artery lesion is associated with an increased incidence of cardiovascular mortality and perhaps this value will increase due to the aging population. Analysis of data obtained from several recent randomized trials comparing conservative and surgical approaches led to a change of tactics of treatment of patients, namely the almost complete abandonment of stenting and more aggressive medical therapy appointment. However, there is a number of questions to this study in terms of patient selection and thus not entirely objective results. In our view, a more careful and differentiated approach to the selection of patients for stenting renal arteries is to be applied that lead to the improvement of results of surgical approach and reduce the number of complications.*

Key words*: renal artery stenosis, renovascular hypertension, renal failure, renal artery stenting, pulmonary edema, hypertension, fibromuscular dysplasia.*

Контактный телефон: 8-951-675-19-15; mail: mikhailov.vma@gmail.com

УДК 616-001.511

Г.Ж. Омаров[1], А.А. Палтушев[1], С.А. Панов[1], В.И. Ионцев[2]

Морфологические аспекты патологической перестройки длинных трубчатых костей у военнослужащих

[1]Военный клинический госпиталь Министерства обороны Республики Казахстан, Алматы
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проанализированы современные представления о патологической перестройке длинных трубчатых костей. Одной из причин развития патологических переломов у спортсменов и военнослужащих является развитие остеопатии вследствие нарушения питания: устранения из питания определенных групп продуктов, а среди женщин также в результате голодания, пропуска приема пищи, ограничений в еде. Перетренированность среди мужчин снижает уровень тестостерона, что приводит к остеопении и развитию стрессовых повреждений костей. Отмечается значение сосудистого фактора для возникновения патологической перестройки. Сосудистая система костной ткани предрасположена к нарушению местного кровообращения, поскольку заключенные в замкнутые костные пространства сосуды кости лишены возможности расширяться в достаточной степени, что может привести к местным тканевым расстройствам: гипоксии, ишемии, дистрофическим процессам в ткани. Установлено, что при стрессовом переломе происходит замедление и остановка внутрикостного кровотока, выключение капилляров компактной или губчатой кости и возникновение ишемии надкостницы. Остановка кровообращения приводит к выходу плазмы из микроциркуляторного русла вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки. Это вызывает отек мышц, фасциальных пространств и еще больше усугубляет повреждение кости. Также факторами стрессовой перестройки кости являются чрезмерные нагрузки. Первоначальной причиной травмы может быть биохимическая аномалия в клетках кости. Кость адаптируется ко многим уровням прерывистых, повторяющихся деформаций сжатия и растяжения путем увеличения плотности. Однако при наличии аномально высоких и повторяющихся сил способность к восстановлению не адекватна и повреждение начинает превосходить регенерацию. В итоге чрезмерное или повторяющееся напряжение приводит к тому, что кость не успевает адаптироваться к стрессу. Понимание механизмов возникновения патологической травмы длинных трубчатых костей раскрывает причинно-следственную связь этих травм.*

Ключевые слова: *длинные трубчатые кости, патологическая перестройка кости, остеопатии, стрессовые повреждения костей, резорбция, остеобласты, остеокласты, зона Лоозера, костная мозоль.*

На протяжении всей жизни под влиянием различных функциональных нагрузкок происходит процесс физиологической перестройки костной ткани скелета, что обеспечивает рост и дифференцировку опорно-двигательного аппарата человека. У военнослужащих и спортсменов в силу усиленной мышечной деятельности в скелете происходят более существенные изменения, чем в среднем в популяции. На состояние скелета оказывают влияние такие факторы, как характерное положение тела, сила давления на скелет, силы растяжения, скручивания и т. д. В случае правильного дозирования нагрузок эти факторы вызывают благоприятные адаптивные изменения скелета. В противном случае можно исключить развитие патологического стрессового повреждения костей [4, 6, 9, 10].

Патологическая стрессовая перестройка является одним из наиболее распространенных статических изменений структуры костной ткани опорно-двигательного аппарата и занимает особое место в структуре заболеваемости взрослого населения, в том числе среди военнослужащих срочной службы. Стрессовые повреждения влияют на качество жизни в связи с нарушениями стереотипов ходьбы, подавляя механизмы социальной адаптации, биологические функции, усугубляют течение большинства заболеваний и по причине с развития ряда тяжелых осложнений, представляющих реальную угрозу жизни больного, требуют оперативного вмешательства, которое зачастую становится безальтернативным методом лечения [7]. В связи с этим особое значение приобретает ранняя диагностика и лечение пациентов, а также возможность ее профилактики.

За многие десятилетия пристальных исследований деструктивно-дистрофических заболеваний скелета не создана единая этиологическая и патогенетическая концепция развития деформации трубчатых костей [3]. Патологическая перестройка наблюдается при различных воспалительных процессах костно-суставной системы, эндокринной патологии, витаминной недостаточности, механических повреждениях, изменении статической нагрузки и прочих соматических заболеваниях, протекающих с изменениями функциональной способности опорно-двигательного аппарата.

Немаловажным фактом является то, что на сегодняшний момент нет единого взгляда на причины возникновения изменений, происходящих в кости при патологической перестройке. Так, ряд авторов [12, 14, 20] считают, что причиной развития патологических переломов у спортсменов и военнослужащих является

развитие остеопатии вследствие нарушения питания. Чаще всего это проявляется в виде устранения из питания определенных групп продуктов, а также у женщин – это голодание, пропуск приема пищи, ограничения в еде.

Отмечено, что у женщин патологическая перестройка скелета происходит более сложным путем (так называемая женская спортивная триада). Триада включает в себя три взаимосвязанных фактора, влияющих на развитие перелома напряжения: неупорядоченное пищевое поведение (диеты и срывы), менструальная функция (аменорея) и минеральная плотность костной ткани (остеопороз) [17]. Все эти факторы вызывают морфологические изменения костной структуры женщины с развитием остеопении, и в связи с этим увеличивают риск патологических переломов напряжения, особенно среди женщин-военнослужащих.

Также существует мнение [16], что перетренированность среди мужчин снижает уровень тестостерона, что также приводит к остеопении и, как следствие, развитию стрессовых повреждений костей.

Для возникновения патологической перестройки кости имеет значение сосудистый фактор [15]. Сосудистая система костной ткани предрасположена к нарушению местного кровообращения, поскольку заключенные в замкнутые костные пространства сосуды кости лишены возможности расширяться в достаточной степени, что может привести к местным тканевым расстройствам: гипоксии, ишемии, дистрофическим процессам в ткани. Установлено, что при стрессовом переломе происходит замедление и остановка внутрикостного кровотока, выключение капилляров компактной или губчатой кости и, как следствие, возникновение ишемии надкостницы. Остановка кровообращения, в свою очередь, приводит к выходу плазмы из микроциркуляторного русла вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки. Это вызывает отек мышц, фасциальных пространств и еще больше усугубляет повреждение кости [8].

Однако общепризнанными этиологическими факторами стрессовой перестройки кости являются чрезмерные нагрузки [5]. В качестве биологического материала кость подвержена изменениям в результате воздействия окружающей среды. Первоначальной причиной травмы может быть биохимическая аномалия в клетках кости. Кость адаптируется ко многим уровням прерывистых, повторяющихся деформаций сжатия и растяжения путем увеличения плотности. Однако при наличии аномально высоких и повторяющихся сил способность к восстановлению не адекватна и повреждение начинает превосходить регенерацию [13]. В итоге чрезмерное или повторяющееся напряжение приводит к тому, что кость не успевает адаптироваться к стрессу.

В свою очередь перегрузки, вызывающие травмы опорно-двигательного аппарата, чаще бывают вследствие растяжения или скручивания [19]. Стрессовые повреждения костей (стрессовые переломы и стрессовые реакции) часто являются результатом перегрузок. Ошибки обучения различных типов являются основным фактором, способствующим этому типу травмы [18]. Следовательно, при физической подготовке военнослужащих и спортсменов больше внимания стоит уделять упражнениям, направленным на растяжение и скручивание опорно-двигательного аппарата.

Патологические повреждения костных структур происходят вследствие нарушения баланса между активностью остеобластов и остеокластов. Если активность остеокластов превалирует, это приводит к перелому [1]. Выделяют следующие фазы патологической гистологической перестройки [8]:

– фаза резорбции костной ткани.

– фаза образования и обызвествления восстановительной костной мозоли.

– фаза консолидации костных фрагментов.

– фаза резидуальных изменений и осложнений.

Морфологическая картина при стрессовом переломе в ранние сроки характеризуется остеокластической резорбцией кортикального слоя, расширением гаверсовых каналов, появлением остеокластов, образованием полостей и гибелью остеоцитов.

В более поздний период отмечаются переломы костных балок, рассасывание отдельных из них. Эти изменения сопровождаются пролиферативными процессами в периосте, набуханием коллагеновых волокон, увеличением количества капилляров. В дальнейшем нарастает субпериостальная остеобластическая активность. Микропереломы костных балок возникают неодновременно. В области отдельных переломов наблюдаются явления регенерации костной ткани – образование костной мозоли. Процессы консолидации протекают по типу образования новой костной ткани. Эти морфологические изменения, возникающие в костной ткани в месте приложения чрезмерных напряжений и протекающие длительное время, состоят в нарушении равновесия процессов резорбции и созидания с преобладанием остеокластической реакции [1, 2].

С развитием процесса в кости появляется зона Лоозера. Это рентгенологический признак – в виде участков просветления полуовальной или треугольной формы с вершиной, обращенной к эндосту, у основания имеются губовидные утолщения периоста. Направление зоны Лоозера бывает косым, поперечным, продольным, а сама она может распространяться на оба кортикальных слоя. Эти зоны заполнены остеоидной тканью, при гистологическом исследовании которой обнаруживаются признаки незрелой костной мозоли. Зона Лоозера при продолжающемся действии нагрузок может осложниться полным переломом со смещением отломков [11].

В связи с отсутствуем единого взгляда на этиопатогенез патологической перестройки трубчатых костей тяжело прогнозировать реакцию опорно-двигательного аппарата призывника к воздействию нагрузок как динамического, так и статического харак-

тера, чтобы максимально снизить вероятность осложнений в период адаптации. Это определяет интерес к данной проблеме и вызывает необходимость поиска наиболее эффективных методов профилактики, диагностики и лечения данной патологии, особенно у военнослужащих.

Литература

1. Богоявленский, И.Ф. Патологическая функциональная перестройка костей скелета / И.Ф. Богоявленский // Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 1976. – 288 с.
2. Бруско, А.Т. Изменения структурной организации длинных костей под влиянием функциональной перегрузки (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. … д-ра мед. наук / А.Т. Бруско. – Киев, 1984. – 347 с.
3. Гутов, С.П. Диагностика и хирургическое лечение деструктивно-дистрофических заболеваний стопы: дис. … доктора мед. наук / С.П. Гутов – Уфа, 2011. – С. 3–5.
4. Дергунов, А.В. Новые подходы к преподаванию патологии / А.В. Дергунов, А.С. Фокин, В.И. Ионцев // Вестн. СПбГУ. Сер. 11 – 2010. – Вып. 3. – С. 226–230.
5. Евдокимов, А.Е., Перегрузочная болезнь у военнослужащих: дис. … доктора мед. наук / А.Е. Евдокимов. – Ленинград, 1991. – С. 22–31.
6. Назаренко, Г.И. Основы доказательной медицины / Г.И. Назаренко, Ю.Н. Шанин, В.И. Ионцев // Клиническая патофизиология. – 2012. – № 1–3. – С. 207–219.
7. Ортопедическая косметология. Коррекция стопы / М.Ф. Егоров [и др.]. – М.: РАМН, 2003. – 80 с.
8. Полежаев, В.Г. Стрессовые переломы / В.Г. Полежаев, И.С. Савка, В.И. Чабан. – Киев, 2003. – 160 с.
9. Шанин, Ю.Н. Патофизиология и лечение легких ранений и травм / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, В.И. Ионцев // Клин. патофизиол. – 2010. – № 1–2. – С. 49–51.
10. Шарапов, О.Ю. Количественные показатели содержания некоторых микроэлементов в костях висцерального черепа у крыс на фоне введения антиоксиданта / О.Ю. Шарапов, В.И. Ионцев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 356–358.
11. Янкин, А.В. Клинико-диагностические параллели стрессовых переломов костей нижней конечности у военнослужащих по призыву: дис. … канд. мед. наук / А.В. Янкин. – Улан-Удэ, 2013. – С. 18–22.
12. Ackard, D.M. Association between puberty and disordered eating, body image, and other psychological variables / D.M. Ackard, C.B. Peterson // Int. J. Eat Disord. – 2001. – Vol. 29 (2). – P. 187–194.
13. Akkus, O. Cortical bone tissue resists fatigue fracture by deceleration and arrest of microcrack growth / O. Akkus, C.M. Rimnac // J. Biomech. – 2001. – Vol. 34. – P. 757–764.
14. Kotler, L.A. Longitudinal relationships between childhood, adolescent, and adult eating disorders / L.A. Kotler [et al.] // J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry. – 2001. – Vol. 40 (12). – P. 1434–1440.
15. Shi, X. Effects of Loading Orientation on the Morphology of the Predicted Yielded Regions in Trabecular Bone / X. Shi, X. Wang // G. Annals of Biomedical Engineering. – 2009. – Vol. 37 (2). – P. 354–362.
16. Stephen, M. Stress Fractures and Stress Reactions of Bone: A Chronic Repetitive Stress Injury / M. Stephen // Dr. Stephen M. Pribut's Sport Pages. – 2017. – Vol. 2. – P. 12–17.
17. Thein-Nissenbaum, J. Treatment strategies for the female athlete triad in the adolescent athlete: current perspectives / J. Thein-Nissenbaum, E. Hammer // Open Access J. Sports Med. – 2017. – Vol. 4 (8). – P. 85–95.
18. Thomas, O. Treatment of Anterior Midtibial Stress Fractures / O. Thomas [et al.] // Sports Medicine and Arthroscopy Review. – New York. – 1994. – Vol. 2. – P. 293–300.
19. Verrall, G. Deducing a mechanism of all musculoskeletal injuries / G. Verrall, B. Dolman // Muscles Ligaments Tendons J. – 2016. – Vol. 17; 6 (2) – P. 174–182.
20. Vohs, K.D. Disordered eating and the transition to college: a prospective study / K.D. Vohs, T.F. Heatherton, M. Herrin // Int. J. Eat Disord. – 2001. – Vol. 29 (3) – P. 280–288.

G.Zh. Omarov, A.A. Paltushev, S.A. Panov, V.I. Iontsev

Morphological aspects of pathological restructuring of long tubular bones in military men

Abstract. *The modern concepts of pathological reconstruction of long tubular bones are analyzed. One of the reasons for the development of pathological fractures in athletes and military personnel is the development of osteopathy in consequence of nutrition disorders: elimination of certain groups of food from a diet, and among women these are fasting, skipping meals, eating restrictions. Also, overtraining among men reduces the level of testosterone, which leads to osteopenia and the development of stressful bone damage. The value of the vascular factor for the appearance of pathological restructuring is noted. The vascular system of bone tissue is prone to disruption of the local circulation, since the vessels of the bone in the closed bone spaces are unable to expand sufficiently, which can lead to local tissue disorders: hypoxia, ischemia, dystrophic processes in the tissue. It is noted that with a stress fracture the intraosseous blood flow slows down and stops, the capillaries of the compact or spongy bone turn off, and the ischemia of the periosteum occurs. The circulatory arrest leads to the release of plasma from the microcirculatory bed due to increased permeability of the vascular wall. This causes swelling of the muscles, fascial spaces, and further exacerbates bone damage. Also, factors of stressful bone restructuring are excessive strains. The initial cause of the injury may be a biochemical abnormality in the cells of the bone. The bone adapts to many levels of intermittent, repeated deformations of compression and stretching by increasing the density. However, in the presence of abnormally high and repetitive forces, the ability to recover is not adequate and the damage begins to exceed regeneration. As a result, excessive tension or repeated stress leads to the fact that the bone does not have time to adapt to stress. Understanding the mechanisms of the pathological trauma of long tubular bones reveals the cause-and-effect relationship of these injuries, which will make it possible to use the resources of the healthcare system more effectively in the field of diagnostics, treatment and rehabilitation.*

Key words: *long tubular bones, pathological bone restructuring, osteopathy, bone stress, resorption, osteoblasts, osteoclasts, Loozer zone, bone callus.*

Контактный телефон: 8-911-269-88-76; e-mail: pal2sheff@gmail.com

УДК 614.2:340

В.А. Соколов[1], А.В. Апчел[1],
В.С. Ковин[2], И.В. Варфоломеев[1]

Правовые аспекты медицинской деятельности

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Невская коллегия адвокатов Санкт-Петербруга, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются правовые аспекты медицинской деятельности. Показано, что решение задач, поставленных перед здравоохранением страны и военно-медицинской службой в частности, требует от медицинских работников высокого качества работы. Установлено, что профессиональная деятельность врачей в отдельных случаях сопровождается принятием ошибочных решений. Последние могут быть связаны с объективными и субъективными факторами. Выявлено, что дефицит времени оказывает негативное влияние на принятие решений врачом в условиях оказания помощи пациентам с прогрессивно ухудшающимся общим состоянием. Отмечены этические проблемы, возникающие в данных ситуациях и связанные с необходимостью оформления информации о состоянии больного на цифровых носителях. Акцентируется внимание на том, что медицинская деятельность регламентируется не только алгоритмами назначения и выполнения лечебно-диагностических процедур и вмешательств, методиками назначения медикаментов и выполнения хирургических вмешательств, но и законодательством Российской Федерации. Для практической деятельности медицинских работников значимой является возрастающая правовая грамотность населения. На оценку качества оказываемых населению медицинских услуг активно влияют страховые компании. Все это указывает на необходимость серьезной правовой подготовки руководителей медицинских организаций и их сотрудников. Повышается значимость знаний положений нормативно-правовых актов, регламентирующих защиту чести и достоинства медицинского работника. Установлено, что профессиональная деятельность медицинского персонала хоть и регламентируется законодательными актами, однако их необходимо знать и уметь ими пользоваться. Показана значимость рассматриваемой проблемы для представителей военно-медицинской службы с учетом расквартирования воинских частей в отдаленных гарнизонах или в случаях их привлечения к миротворческим операциям, а также ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций мирного времени на территории иностранных государств.*

Ключевые слова: *военная медицина, медицинское право, неотложные состояния, медицинские ошибки, дефекты оказания медицинской помощи, нормативно-правовые акты, ответственность медицинской организации, ответственность медицинских работников, права пациентов, права медицинских работников, медицинское страхование, правовая грамотность.*

В своем послании Федеральному Собранию от 01.12.2016 г. Президент Российской Федерации В.В. Путин подчеркнул, что «…смысл всей нашей политики – это сбережение людей, умножение человеческого капитала как главного богатства России» [21]. Выступая 07.12. 2016 г. в Государственной Думе, министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова уточнила, что «…применительно к системе здравоохранения эта задача предполагает серьезную последовательную работу по повышению доступности и качества медицинской помощи» [28]. А для военно-медицинской службы страны это означает приведение возможностей системы медицинского обеспечения войск (сил) в соответствие с требованиями, выдвигаемыми современной геополитической обстановкой [8].

Решению данных задач способствует возрастающее финансирование национального здравоохранения, оснащение медицинских организаций новейшим лечебно-диагностическим оборудованием, совершенствование системы подготовки медицинских кадров и т. д. [3, 20, 29, 32]. В результате, медицинская наука достигла больших успехов в профилактике и лечении многих заболеваний, считавшихся ранее либо вовсе неизлечимыми, либо трудно поддающимися лечению. Она стала более персонифицированной и способной проникать в глубинные процессы, происходящие в организме человека, влиять на репродуктивное здоровье человека, процессы старения, генетический статус и т. д. [27, 35].

Наряду с достижениями медицины в профилактике и лечении многих болезней еще нередки случаи, когда даже длительное пребывание в стационаре не приводит к желаемому результату. Это может быть обусловлено не только ошибками или неправильными действиями медицинского персонала во время лечебно-диагностического процесса, так или иначе повлиявшими на течение и исход патологического процесса, но и незнанием элементарных правовых основ своей профессиональной деятельности [13]. Одной из особенностей практической работы врача является то, что, встречаясь с бесконечным многообразием клинической симптоматики, разобраться в происхождении которой далеко не всегда легко и просто, он должен принимать ответственные решения, часто в условиях дефицита времени [6, 33]. Указанный фактор зачастую оказывается ре-

шающим в случае прогрессивно ухудшающегося состояния пациента, когда необходимо оперативно осмыслить сложившуюся ситуацию, принять решение и в то же время своевременно оформить и в дальнейшем вести полагающуюся медицинскую документацию [12]. В качестве примера можно привести данные, опубликованные сотрудниками вьетнамского Национального института по лечению ожогов N.N. Lam и N.T. Dung [39]. Они сообщили, что на догоспитальном этапе перевязочные материалы применялись лишь у 36,4% пострадавших, а площадь поверхности ожога была точно определена только в 21,9% случаев. Опыт нашей клиники свидетельствует, что аналогичные ситуации нередко встречаются и в Санкт-Петербурге [30].

Причем введение и запись как первичных, так и последующих данных на пациента производится в большинстве медицинских организаций с помощью компьютера. При этом автоматически фиксируется время начала работы. И возникает дилемма: что становится первичным – работа с больным или оформление документации?

Особую значимость для представителей военно-медицинской службы рассматриваемая проблема приобретает с учетом расквартирования воинских частей в отдаленных гарнизонах или в случаях их привлечения к миротворческим операциям или ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций мирного времени на территории иностранных государств. Ситуацию будут осложнять минимальное число медицинских работников, которых можно привлечь к совместной лечебно-диагностической работе, поток пострадавших, незнание ими русского языка, отсутствие высококвалифицированных переводчиков, международная правовая ответственность за оказание помощи гражданам иностранных государств и т. д. [9, 40, 41].

Кроме того, как отмечает L. Varpio et al. [42], переход от привычных стереотипов мышления и работы с бумажными документами в формате текстовой неструктурированной информации к принципиально новым, четко структурированным, формализованным формам и записываемым на цифровых устройствах требует знания основ медицинской информатики и навыков работы с персональным компьютером [31, 36]. Не все специалисты сразу способны освоить новые цифровые технологии. Это нередко приводит к ошибкам в формулировании диагноза, его кодирования по МКБ-10, лечении и заполнении необходимых форм учета и отчетности [22, 23].

Последствия профессиональной деятельности врача, в том числе и его отношение к заполняемой документации, имеют не только медицинский, но и юридический характер [18, 19]. Данное обстоятельство приобретает особую значимость в случае возникновения дефекта оказания медицинской помощи – ненадлежащего осуществления диагностики, лечения больного, организации медицинской помощи, которые привели или могли привести к неблагоприятному исходу медицинского вмешательства и возникновению в последующем конфликтной ситуации [2, 14, 26].

Основными нормативно-правовыми актами, регулирующими ответственность медицинской организации перед пациентом, являются Гражданский кодекс Российской Федерации [10], Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [16], Федеральный закон «О защите прав потребителей» [17].

Согласно 98 статье Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [16], «медицинские организации, медицинские работники .... несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации за нарушение прав в сфере охраны здоровья, причинение вреда жизни и (или) здоровью при оказании гражданам медицинской помощи. Вред, причиненный жизни и (или) здоровью граждан при оказании им медицинской помощи, возмещается медицинскими организациями в объеме и порядке, установленном законодательством Российской Федерации».

А согласно выше перечисленным нормативно-правовым актам, пациент может привлечь медицинские организации и (или) медицинских работников к следующей юридической ответственности или инициировать ее возникновение:

– дисциплинарной ответственности (например, увольнение медицинского работника);

– материальной ответственности (компенсация работником ущерба, причиненного работодателю, например, при возмещении последним вреда, причиненного пациенту);

– административной ответственности (например, штраф за нарушение прав потребителя, за нарушения правил обращения с медицинскими изделиями и т.д.);

– гражданско-правовой ответственности (возмещение убытков и компенсация морального вреда);

– уголовной ответственности (например, за неоказание помощи пациенту).

С усилением медико-правовых тенденций в медицине возрастающую роль приобретают нарушения, допускаемые не только в организационной, но и информационно-деонтологических сферах здравоохранения [1, 11]. Нередко пусковым моментом появления жалоб и исков являются грубые деонтологические нарушения, а инициативу для последующих разбирательств проявляют не только следователи и эксперты, но и сами пациенты, формулируя целенаправленные вопросы в суде [25, 26, 37].

Кроме того, еще одним из факторов, оказывающих значимое влияние на взаимоотношение пациент – врач и (или) медицинская организация является деятельность страховых компаний [38].

В соответствии с Федеральным законом «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [15] медицинское страхование представляет собой форму социальной защиты интересов населения в охране здоровья, имеющей своей целью

гарантировать гражданам при возникновении страхового случая получение медицинской помощи... При платной медицине данный вид страхования является инструментом для покрытия расходов на медицинскую помощь, при бесплатной медицине – это дополнительный источник медицинских затрат. Становление и развитие системы медицинского страхования, а также рыночных отношений в здравоохранении изменило социальное поведение пациентов. Прежде всего, это связано с их требованиями, предъявляемыми к качеству предоставляемой медицинской помощи (услуги) [4]. Это связано с тем, что гражданским законодательством оказание любого вида медицинской помощи (в рамках договоров обязательного медицинского страхования или добровольного медицинского страхования) относится к договорам возмездного оказания услуг [5]. В силу этого, при наличии недостатков в оказании медицинской помощи, при нарушении прав пациента, врач может быть привлечен к гражданской ответственности с полным возмещением материального ущерба и морального вреда истцу (пациенту или его родственникам). При этом возмещение материального ущерба в зависимости от характера и степени причиненного вреда не исключает других видов юридической ответственности медицинского работника, в том числе и уголовной [34].

Практическим результатом рассматриваемого процесса стало резкое возрастание числа обращений не только физических лиц, но и представителей территориальных фондов обязательного медицинского страхования в судебные органы и территориальные общества защиты прав потребителей с исками о возмещении материального ущерба, причиненного ненадлежащим оказанием медицинской помощи, в том числе и морального вреда [24].

Учитывая то, что в основных законодательных актах и нормативно-правовых документах в основном отражены права пациентов при получении ими медицинской помощи, а в отношении медицинских работников преимущественно их обязанности – становится актуальной проблема защиты прав медицинских работников. Как считает М.А Винокурова [7], настораживает тот факт, что, несмотря на важность и актуальность проблемы, многие медицинские работники к теме ответственности (как уголовной, так и гражданской) при осуществлении ими своей профессиональной деятельности, а в связи с этим – недостаточно серьезно представляют себе возможные правовые последствия своих ненадлежащих действий по оказанию медицинской помощи.

Если говорить об ответственности именно перед пациентом, то чаще всего имеется в виду гражданско-правовая ответственность. В этой связи для медицинских организаций важно информировать своих работников о требованиях законодательства при осуществлении ими того или иного вида деятельности, чтобы избежать рисков возникновения конфликтных ситуаций и последующих исков со стороны пациентов, их родственников или страховых компаний.

Исходя из выше изложенных фактов можно констатировать, что врач в современной административной и правовой системе в определенной степени беззащитен. Он является объектом воздействия как со стороны страховых компаний, пытающихся взыскать вред за неправомерные действия, нарушение методики и т. д., так и пациентов, считающих, что врач преднамеренно мог действовать во вред их здоровью, их родственникам, полагающим некачественную медицину чуть ли не основной причиной смерти их близкого человека.

Правовые инструменты воздействия законодатель установил следующие: штрафы, предусмотренные соглашением врача и работодателя, судебное преследование в рамках гражданских исков, уголовная и административная ответственность за нарушение правил и этических норм, установленных законодателем.

Врач, несмотря на презумпцию невиновности, всегда будет нести личную ответственность за результат своей работы. При этом он вынужден защищаться, доказывая правомерность назначения и пунктуальность выполнения процедуры, правил и последовательности лечебно-диагностических действий и т. д. Однако, согласно действующему законодательству, даже точное соблюдение методики лечения не всегда гарантирует освобождение его от санкций за непредвиденные осложнения, которые могут возникнуть в процессе лечения (например, индивидуальную непереносимость лекарственных препаратов).

Вследствие сложившейся правовой практики медицинские работники вынуждены защищать себя сами. Корпоративная этика, поддержка со стороны работодателя, органов правопорядка, как правило, отсутствуют. Все структуры, вменяя медицинскому работнику вину, занимают, как правило, сторону пациента, формулируя претензии со слов пациента. При этом последний, не обладая фундаментальными медицинскими познаниями, воспринимает действия врача, как правило, субъективно и эмоционально, не понимая их суть, что еще больше усугубляет конфликтную ситуацию.

Таким образом, в настоящее время работа медицинских организаций и их сотрудников характеризуется решением не только вопросов, связанных с организацией профильной помощи населению. Все большее значение приобретает правовая оценка качества оказываемых медицинских услуг и результатов лечения. Немаловажную роль играют разнообразные моменты взаимоотношений врач – пациент. Поэтому обсуждение разнообразных аспектов правового регулирования медицинской деятельности, обмен опытом клиницистов, совместный поиск решений конфликтных ситуаций совместно со специалистами по праву может стать одним из перспективных путей профилактики тех неблагоприятных факторов, которые могут привести к юридической ответственности, способствовать повышению правовой грамотности медицинских работников.

Литература

1. Банных, С.В. Общение как взаимопонимание врача и пациента / С. В. Банных // Наука и современность. – 2011. – № 8–2. – С. 38–43.
2. Баринов, Е.Х. Дефекты ведения медицинской документации в практике терапевтического стационара / Е.Х. Баринов [и др.] // Мед. экспертиза и право. – 2014. – № 6. – С. 19–21.
3. Беляков, Н.А. Потребности и возможности финансирования программ по ВИЧ-медицине / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 85–92.
4. Бондаренко, Н.Н. Гражданско-правовые аспекты деонтологической ответственности врача-стоматолога: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Бондаренко. М., 2001. – 26 с.
5. Беляева, Е.В., Некоторые вопросы гражданской ответственности в случаях ненадлежащего оказания стоматологической помощи Н.А. Беляева [и др.] // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: Сб. тез. – М., – 2001. – С. 22–24.
6. Васильков, В.Г. Синдромология критических состояний в клинической деятельности практического врача / В.Г. Васильков, А.И. Сафронов // Мед. алфавит. – 2015. – Т. 2, № 9. – С. 56–59.
7. Винокурова, М.А. Деструкция закона или совершенствование уголовного законодательства, предусматривающего ответственность за неоказание и ненадлежащее оказание медицинской помощи / М.А. Винокурова, // Евразийский юридический журн. – 2016. – № 8 (99). – С. 195–196.
8. Власов, А.Ю. Медицинское обеспечение Вооруженных сил Российской Федерации: итоги деятельности и задачи на 2017 год / А.Ю. Власов // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 1. – С. 4–21.
9. Галенко, А.С. Система оказания медицинской помощи в миротворческой миссии ООН на юге Ливана / А.С. Галенко // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 2. – С. 11–17.
10. Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть первая. / Федеральный закон РФ от 30 ноября 1994 г. № 51– ФЗ (действующая ред. от 28.03.2017. – № 43 – ФЗ) // «Собрание законодательства РФ», 03.04.2017. – № 14, ст. 2002.
11. Гуренко-Вайцман, М.Н. Конфликтогенность медицинской деятельности: философско-правовой аспект / М.Н. Гуренко-Вайцман, А.В. Юриста // Крымский терапевт. журн. – 2016. – № 4. – С. 55–60.
12. Дадабаев, В.К. Гражданско-правовая ответственность медицинских работников за допущенные дефекты при ведении медицинской документации / В.К. Дадабаев [и др.] // Верхневолжский мед. журн. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 43–46.
13. Крутова, Я.В. Научное обоснование медико-организационных мероприятий, направленных на оптимизацию качества правового сопровождения медицинских услуг хирургического профиля: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я.В. Крутова. – Иваново, 2007. – 24 с.
14. Кузнецова, Н.В. Особенности гражданско-правовой ответственности медицинских работников / Н.В. Кузнецова // Мед. сестра. – 2013. – № 2. – С. 36–40.
15. «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» / Федеральный закон РФ от 29.11.2010 № 326 // Росс. газета – Федеральный выпуск – 03.12.2010. – № 5353 (274).
16. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» / Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323 // Росс. газета – Федеральный выпуск – 23.11.2011. – № 5639 (263).
17. «О защите прав потребителей» / Федеральный закон РФ от 07 февраля 1992 г. № 2300-1 (действующая ред. от 03.07.2016. – № 265 – ФЗ) // Росс. газета – Федеральный выпуск – 06.07.2016. – № 7014 (146).
18. Павлова, Н.В. Уголовно-правовое регулирование медицинской деятельности: автореф. дис. ... канд. юридич. наук / Н.В. Павлова. – М., 2006. – 20 с.
19. Пашинян, Г.А. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (к анализу ошибок при несоблюдении стандартов диагностики и лечения) / Г.А. Пашинян, В.В. Жаров, П.О. Ромодановский // Судебно-медицинская экспертиза. – 2001. – № 1. – С. 44–46.
20. Пашинян, Г.А. История болезни. Защита или обвинение? / Г.А. Пашинян, Л.М. Лукиных, А.В. Демина // Стоматология на пороге третьего тысячелетия: сб. тез. – М., 2001. – С. 92–94.
21. Путин, В.В. Ежегодное послание Президента Российской Федерации Владимира Путина Федеральному собранию / В.В. Путин // Росс. газета – Столичный выпуск – 01.12.2016. – № 7142 (274).
22. Рыжман, Н.Н. Диагностические возможности холтеровского мониторирования в выявлении редко встречающихся аритмий / Н.Н. Рыжман [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 1 (57). – С. 189–193.
23. Савкова, В.М. Медицинская документация и правовые последствия ненадлежащего ее ведения / В.М. Савкова, Д.С. Савков // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2014. – № 2 (60). – С. 14–15.
24. Салахутдинова, Г.Р. Усовершенствование организации рабочего времени врача-стоматолога-хирурга по ведению медицинской документации / Г.Р. Салахутдинова [и др.] // Научные труды SWorld. – 2011. – Т. 38, № 4. – С. 11–14.
25. Самарина, Т.В. Практика применения регрессивных исков в сфере обязательного медицинского страхования в Волгоградской области / Т.В. Самарина, О.В. Гребенькова // Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации. – 2015. – № 1. – С. 24–30.
26. Сергеев, Ю.Д. Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи / Ю.Д. Сергеев, С.В. Ерофеев // Научн. тр. первого Всеросс. съезда по мед. праву. – М., 2001. – Т. 1, – 288 с.
27. Сергеев, Ю.Д. Ненадлежащее оказание медицинской помощи -актуальная медико-юридическая проблема / Ю.Д. Сергеев, С.В. Ерофеев // Научн. тр. первого Всеросс. съезда по мед. праву. – М., 2003. – Т. 1, – С. 17–20.
28. Скворцова, В.И. Выступление Министра Вероники Скворцовой на «Правительственном часе» в Государственной думе / В.И. Скворцова // Росс. газета. – Федеральный выпуск. – 07.12.2016. – № 7146 (278).
29. Соколов, А.А. «Проблема редких болезней» – результат и стимул прогресса в области биологии и медицины / А. А. Соколов // Менеджер здравоохранения. – 2012. – № 1. – С. 8–14.
30. Соколов, В.А. Сравнительная характеристика частоты диагностических ошибок при определении площади и глубины термических наблюдений на догоспитальном этапе и при клиническом обследовании / В.А. Соколов, М.Х. Загиров // Скорая мед. помощь. – СПб. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 54.
31. Соколов, В.А. Методические возможности совершенствования учебного процесса на кафедре термических поражений / В.А. Соколов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 1 (57). – С. 256–259.
32. Стукалов, А.А. Место симуляционного обучения в подготовке врачей анестезиологов-реаниматологов / А.А. Стукалов, Ходус С.В. // Амур. мед. журн. – 2016. – Т. 1, № 13. – С. 100–102.
33. Сучков, А.В. Правовые проблемы взаимоотношения медицинских работников и пациентов при совершении медиками профессиональных правонарушений / А. В. Сучков. – // Вятский мед. вестн. – 2008. – № 3–4. – С. 77–80.
34. Сюняков, Т.С. Взаимоотношения «ген–среда» при психических расстройствах: трансляция прогресса нейронаук в персонифицированную медицину / Т. С. Сюняков. – // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2013 . – Т. 15, № 3. – С. 53–61.
35. Татлалаев, В.Н. Проблема информированного согласия пациента на медицинское вмешательство в отоларингологии / В.Н. Талалаев // Росс. оториноларингология. – 2004. – № 3 (10). – С. 119–122.

36. Соколов, В.А. Зарубежный опыт внедрения в повседневную клиническую работу электронной медицинской документации / В.А. Соколов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 200–203.

37. Соколов, В.А. Этические аспекты преподавания цикла «Термические поражения» / В.А. Соколов, И.В. Чмырев // Актуальные проблемы формирования профессиональной культуры и этики врачей в процессе обучения. – СПб.: ВМА. – 2015. – С. 103–105.

38. Helm, M.E. Value-Based Insurance Design Pharmacy Benefits for Children and Youth With Special Health Care Needs: Principles and Opportunities / M.E. Helm // Pediatrics. – 2017. –№ 139 (Suppl 2) – S. 117–126.

39. Lam, N.N. First aid and initial management for childhood burns in Vietnam – an appeal for public and continuing medical education / N.N. Lam, N.T. Dung // Burns. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 67–70.

40. Mirmehdi, I. The Interventional Arm of the Flexibility In Duty-Hour Requirements for Surgical Trainees Trial: First-Year Data Show Superior Quality In-Training Initiative Outcomes / I. Mirmehdi [et al.] // J. Surg. Educ. – 2016. – Vol. 73, № 6. – E. 131–135.

41. Savage, E. Tactical combat casualty care in the Canadian Forces: lessons learned from the Afghan war / E. Savage [et al.] // Can. J. Surg. – 2011. – Vol. 54, № 6. – S. 118–123.

42. Varpio, L. The impact of adopting EHRs: how losing connectivity affects clinical reasoning / L. Varpio [et al.] // Med. Educ. – 2015. – Vol. 49, № 5. – P. 476–486.

V.A. Sokolov, A.V. Apchel, V.S. Kovin, I.V. Varfolomeev

Legal aspects of medical activity

Abstract. *Legal aspects of medical activity are considered. It is shown that the solution of tasks set before the country's healthcare and military medical service in particular, requires high-quality medical workers. It is established that the professional activity of doctors in certain cases is accompanied by the adoption of erroneous decisions. The latter can be associated with objective and subjective factors. It was revealed that the time deficit has a negative impact on the decision-making of a doctor in the conditions of rendering assistance to patients with a progressively worsening general condition. Ethical problems that arise in these situations and associated with the need to collect data about the patient's condition on digital media are noted. The attention is paid to the fact that medical activity is regulated not only by the algorithms of prescribing and performing medical and diagnostic procedures and interventions, methods of prescribing medicines and performing surgical interventions, but also by the legislation of the Russian Federation. For the practical activities of medical workers, the increasing legal literacy of the population is significant. The assessment of the quality of medical services rendered to the population is actively influenced by insurance companies. All this facts indicate the need for serious legal training of heads of medical organizations and their employees. The importance of knowledge of the provisions of regulatory legal acts regulating the protection of honor and dignity of a medical worker is increasing. It is established that medical personnel, although their professional activity is regulated by legislative acts, have to know and be able to use them. The significance of the matter in hand for representatives of military medical service is considered, taking into account the quartering of military units in remote garrisons or in cases of their involvement in peacekeeping operations, as well as in the liquidation of consequences of peacetime emergency situations on the foreign states' territory.*

Key words*: military medicine, medical law, emergency conditions, medical errors, medical care defects, regulatory legal acts, responsibility of the medical organization, responsibility of medical workers, patients' rights, rights of medical workers, medical insurance, legal literacy.*

Контактный телефон: +7-905-271-23-32; e-mail: vsokolov60@mail.ru

УДК 616-092

*А.Н. Петров, К.О. Войцехович, А.С. Мелехова,
Д.С. Лисицкий, А.В. Бельская,
М.В. Михайлова, О.Н. Гайкова*

Проблемы диагностики нейротоксических нарушений — последствий отравлений веществами судорожного действия

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

Резюме. *Приводится анализ отечественных и зарубежных литературных данных, посвящённых оценке нейротоксических поражений после отравлений, вызванных судорожными ядами. Отмечено, что в настоящее время накапливается всё больше наблюдений, свидетельствующих о том, что проявления токсической энцефалопатии, в том числе судорожные состояния, являются результатом развивающегося дисбаланса между основными тормозными и возбуждающими медиаторными системами головного мозга. При этом избыточная и длительная стимуляция глутаматных рецепторов (эксайтотоксичность) приводит к нейродегенеративным повреждениям, представляющим основу формирования последствий отравления судорожными ядами. Приводятся клинические наблюдения об осложнениях и последствиях острых отравлений, сопровождающихся судорогами. Интоксикации конвульсантами с генерализованным судорожным синдромом, как правило, соответствуют отравлениям тяжёлой или крайне тяжёлой степени, приводящим к длительным и выраженным психоневрологическим нарушениям. Показано, что моделирование на экспериментальных животных токсического действия конкретных судорожных агентов позволяет оценить выраженность и продолжительность наблюдаемых нарушений и сопоставить их с соответствующими контрольными показателями, а также осуществить нейроморфологический анализ структур головного мозга, играющих ключевую роль в развитии судорог. Обобщение клинических и экспериментальных данных позволило установить, что особое внимание при определении направлений клинической диагностики последствий отравлений конвульсантами следует уделить оценке состояния психического и неврологического статуса, когнитивных и нейровегетативных функций, показателей электроэнцефалограммы пострадавших. Полагаем, что разработка методологии диагностики нейротоксических поражений – последствий отравлений веществами судорожного действия, позволит целенаправленно определить лечебно-профилактические мероприятия на этапах медицинской реабилитации (восстановительного лечения) пострадавших.*

Ключевые слова: *острые отравления, судороги, судорожные яды, нейротоксические нарушения, последствия отравлений, клиническая диагностика, экспериментальные животные, моделирование.*

Острые отравления нейротропными ядами в настоящее время занимают ведущее место среди интоксикаций химической этиологии. Среди них особого внимания заслуживают вещества, стимулирующие центральную нервную систему (ЦНС) и индуцирующие двигательные расстройства в виде гиперкинезов и судорог [7]. Судорожный синдром при острых отравлениях расценивается как крайняя форма нервного возбуждения [18]. Разработка и обоснование методологии диагностики психоневрологических расстройств, сопровождающих отравления веществами судорожного действия с целью последующего лечения и фармакологической коррекции их последствий диктуется комплексом обстоятельств:

– достаточно широкой распространённостью патологических состояний, сопровождаемых судорогами: по данным различных исследований раз в жизни однократный приступ судорог испытывали от 5 до 10% населения Земли [3];

– большим количеством ксенобиотиков способных вызывать судороги (лекарственные средства, наркотики, растительные и животные яды, вредные химические факторы производства и окружающей среды, продукты бытовой химии, пестициды, аварийные химически опасные вещества (АХОВ), отравляющие вещества (ОВ) и потенциальные средства химического терроризма) [21];

– проявлением судорожных пароксизмов при отравлениях ксенобиотиками, не обладающих собственной судорожной активностью: в этом случае возможно потенцирование фоновой эпилепсии (первичной или симптоматической, протекающей в явном или в латентном вариантах) [7].

Основными причинами развития судорожных состояний в результате прямого действия конвульсантов является дисбаланс между основными возбуждающими и угнетающими нейромедиаторными системами головного мозга [28]. К развитию судорожного синдрома может привести как резкое увеличение

центральной холинергической и/или глутаматергической активности, так и блокада тормозных процессов, в результате угнетения процессов ГАМК-ергической или глицинергической медиации [10].

Одной из основных, нейромедиаторных систем, ответственных за процессы возбуждения, является глутаматергическая система. Известно, что избыточная активация глутаматных рецепторов, прежде всего типа NMDA приводит к нейротоксическим повреждениям, называемым эксайтотоксическими. Одним из проявлений эксайтотоксичности является нейрональное перевозбуждение, которое, в конечном итоге, может проявиться судорожным синдромом [6]. В последние годы, появились экспериментальные доказательства, что в формировании эксайтотоксичности принимает участие активация каинатных и AMPA подтипов глутаматных рецепторов [27].

Сегодня накапливается всё больше клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих, что проявления токсической энцефалопатии, в том числе судорожные состояния, являются результатом сопряжённых нарушений функционирования нейромедиаторов в ЦНС. В частности, показано, что при отравлениях фосфорорганическими соединениями (ФОС) и фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) формирование судорожной активности обусловлено стимуляцией холинергических механизмов – ингибиция ацетилхолинэстеразы (АЦХЭ) и накопление ацетилхолина (АЦХ), которая в свою очередь приводит к повышенному высвобождению глутамата, принимающего участие в последующем поддержании судорог и развитии нейротоксических повреждений [29]. Наряду с этим, установлена антагонистическая роль стимуляции отдельных подтипов глутаматергических каинатных рецепторов по отношению к угнетающим эффектам $ГАМК_A$ рецепторов в гиппокампе и в миндалине – мозговых структурах, участвующих в генерации судорожной активности [23, 25]. Вовлечение возбуждающих аминокислот в виде длительной стимуляции глутаматных рецепторов при экзогенных судорожных состояниях приводит к повышению внутриклеточного кальция и нейродегенеративным повреждениям, в конечном итоге, ведущим к гибели нейронов в ЦНС [15]. Не подлежит сомнению, что подобные проявления эксайтотоксичности могут служить основой для формирования последствий отравлений судорожными агентами.

К приоритетным токсичным химическим веществам прямого судорожного действия, способным приводить к массовым и групповым отравлениям (АХОВ, ОВ, диверсионно-террористические яды) следует отнести конвульсанты холиномиметического действия – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ФОС, ФОВ, карбаматы) и конвульсанты, действующие на ГАМК-ергическую ингибиторную медиаторную систему – ингибиторы синтеза ГАМК (гидразин и его производные); ГАМК-литики (бициклофосфаты, норборнан, силатраны, тетрамины и др.) [8, 27].

О лекарственных отравлениях, приводящих к судорогам, можно судить по опубликованным американскими исследователями результатам ретроспективного анализа случаев развития судорожных состояний, вызванных употреблением лекарственных препаратов [30]. В 386 зарегистрированных случаях, связанных с лекарственными отравлениями, судороги чаще всего вызывались антидепрессантом – ингибитором обратного захвата дофамина бупропионом (23%), блокатором H_1 рецепторов гистамина – дифенгидрамином (8,3%), трициклическими антидепрессантами (7,7%), опиоидным анальгетиком трамадолом (7,5%), фенаминами (6,9%), изониазидом (5,9%) и антидепрессантом – ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксином (5,9%).

Судорожный синдром при острых отравлениях может проявляться в виде тонических, клонических и смешанных – клонико-тонических судорог. В эпилептологии выделяют локальные (парциальные) и генерализованные судороги. Источниками локальных судорог являются возникшие по разным причинам определённые участки возбуждения в коре и подкорковых образованиях головного мозга, в то время как при генерализованных судорогах в возбуждение, широко распространяющееся от места источника, вовлекаются оба полушария [30]. Неосложнённые локальные судороги ассоциируются с сохранением сознания, в то время как генерализованные судороги, как правило, предшествуют коме или сопровождаются потерей сознания.

Судороги экзогенного происхождения отличаются от эпилептических тем, что в большинстве случаев они непродолжительны и заканчиваются самопроизвольно. По данным J.G. Thundiyil, T.E. Kearney и K.R. Olson [30], при лекарственных отравлениях одиночные судороги отмечались в 68,6%, два или более дискретных судорожных эпизода наблюдались в 27,7%. Однако в ряде случаев, в результате действия конвульсивных ядов, могут развиваться эпилептоформные состояния в виде длительных или многократных судорожных припадков без светлых промежутков – так называемый эпилептический статус (ЭС). Существуют различные определения и характеристики ЭС. По мнению Хоффмана [18] ЭС диагностируется при двух или более припадках без светлого промежутка и непрерывной судорожной активности более 15 минут. J.G. Thundiyil, T.E. Kearney и K.R. Olson [30] определяют ЭС как одиночный судорожный приступ продолжительностью более 30 мин или многократные судороги без полного восстановления сознания. ЭС нередко приводит к смерти пациентов. Так, в случае развития ЭС при лекарственных отравлениях смертельный исход наблюдался у 50% (7 из 14) больных. Прогноз ухудшается при продолжительности ЭС более 1 ч, особенно у пожилых пациентов.

Наиболее часто с генерализованными судорогами и возможным развитием ЭС протекают тяжёлые формы отравлений стрихнином, ФОС, производными гидразина, антагонистами -аминомасляной кислоты (ГАМК), оксидом углерода, цианидами, сероводородом, сероуглеродом и др. [8].

Поражения ЦНС в соматогенной фазе острых отравлений представляют собой токсическую энцефалопатию в виде длительно и тяжело протекающих психоневрологических расстройств [7].

Клинические наблюдения осложнений и последствий острых отравлений, сопровождающихся судорожным синдромом. Токсические судорожные состояния ассоциируются с такими осложнениями как гипертермия, ацидоз, аноксическое повреждение головного мозга, увеличение риска аспирационной пневмонии [30], которые, отражаются на течении реабилитационного периода отравления и могут оказывать неблагоприятное влияние на здоровье больных в отдалённом периоде интоксикации.

Последствия экзогенных судорожных состояний у людей на сегодняшний день остаются малоизученными, имеются немногочисленные отечественные и зарубежные сообщения о нейротоксических поражениях у больных после перенесённого судорожного синдрома. В частности, известно, что в результате действия субконвульсивных доз судорожных агентов – блокаторов ГАМК зависимых хлор-ионных каналов (психотическая форма интоксикации) проявляются нарушения памяти, дезориентация в пространстве и времени, эмоциональная лабильность, развитие тревожно-фобического состояния. В судорожной форме развитие эпилептиформного состояния сопровождается вегетативными, эмоциональными и когнитивными расстройствами [9, 10].

Итоги исследований профессиональной патологии в условиях контакта с ФОВ, показали, что клиническая картина отравлений тяжёлой степени сопровождалась изменениями со стороны психической сферы, миофибрилляциями, повторными клонико-тоническими судорогами и потерей сознания.

Многолетнее наблюдение за лицами, перенёсшими острые отравления ФОВ, позволило установить у них, независимо от тяжести острой интоксикации, прогрессивно нарастающую картину поражения ЦНС, характеризующуюся развитием функциональных и органических нарушений. Хотя строгой зависимости между степенью тяжести поражения и синдромами отдалённых последствий не установлено, однако диффузные органические поражения головного мозга встречались у всех лиц, перенёсших интоксикации средней и тяжёлой степени и только у 51% больных после лёгких отравлений [22].

Исследованиями Т.А. Чаровой [19] также установлены тяжёлые психоневрологические последствия отравлений ФОВ, способствующих формированию астенических, вегетативных и неврологических синдромов. По мнению автора, в формировании патологии у лиц перенёсших острые отравления ФОВ следует учитывать и значение сопутствующих нейрогормональных нарушений.

Обобщение материалов по особенностям клиники острых и хронических интоксикаций, а также отдалённых последствий действия производных гидразина показало, что клиническая картина острых отравлений наиболее выражена при отравлениях несимметричным диметилгидразином (НДМГ) и монометилгидразином, слабее при поражении гидразином и изониазидом. Клонико-тонические судороги, вызванные этими токсикантами, легко провоцируются внешними воздействиями (звуковое, световое или болевое раздражение, медицинские манипуляции и др.), носят приступообразный характер, чередуясь с периодами ремиссии. Проявления и исход тяжёлой степени острого отравления НДМГ как политропного яда, наряду с гепатотоксическим и нефротоксическим действием, обусловлены также поражением нервной системы. Отечественными исследователями была выявлена закономерность в последовательном развитии патологии ЦНС (включая микроорганическую симптоматику) при хронической интоксикации НДМГ [14].

Нейротоксические последствия судорожных состояний у экспериментальных животных. Моделирование в эксперименте судорог у животных при воздействии различными конвульсивными ядами позволяет получить более конкретное представление о возможных последствиях этого патологического состояния. Группой исследователей из Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук [3] был изучен эффект одиночного эпизода клонико-тонических судорог, вызванных коразолом (пентилентетразолом, 70 мг/кг) на состояние обучения и памяти у белых крыс. Установлено, что в течение нескольких месяцев после судорог у крыс происходило снижение кратковременной памяти в пробах социального узнавания и распознавания нового предмета. Одновременно гистохимическими методами были обнаружены нарушения нормального созревания и встраивания новых нейронов в гиппокампе после судорог, которые, по мнению авторов, могут быть причиной развивающегося когнитивного дефицита.

В настоящее время за рубежом проводятся интенсивные исследования не изученных ранее механизмов токсического действия ФОВ как потенциальных средств химического терроризма. При этом по данным экспериментальных исследований степень контроля судорог при интоксикации ФОВ коррелирует со степенью предупреждения повреждений головного мозга, а у животных с отсутствием судорожных пароксизмов после введения ФОВ нейропатологические изменения в ЦНС не обнаруживаются [26]. T.H. Figuerido и соавторы [27] в ходе изучения антидотной эффективности антагонистов каинатных и AMPA глутаматных рецепторов при интоксикации зоманом установили, что после подкожного введения белым крысам зомана

в дозе 154 мкг/кг (1,4ЛД$_{50}$) у животных развивалось судорожное состояние по типу ЭС. У выживших животных осуществляли нейроморфологический анализ головного мозга через 24 ч и 7 суток после экспозиции к зоману. Было установлено, что через 24 ч после интоксикации под влиянием яда наблюдалась гибель 35% нейронов в базолатеральной миндалине (БЛМ) и 30% в области CA1 гиппокампа. Одновременно регистрировалась нейрональная дегенерация в миндалине и в областях CA1, CA3 вентрального гиппокампа. Через 7 суток зафиксирована гибель 35% нейронов в БЛМ и 39% в области CA1 гиппокампа по сравнению с контролем. Одновременно в этих областях, играющих ключевую роль в формировании судорог, продолжалась нейрональная дегенерация. Через 7 дней в БЛМ наблюдалась потеря 32% ГАМК-ергических интернейронов по сравнению с контрольной группой животных. Заслуживает внимания тот факт, что ингибиторные нейроны в БЛМ не погибали в течение первых суток после индуцированного зоманом ЭС. Такая пролонгированная потеря ГАМК-ергических ингибиторных интернейронов в БЛМ может играть важную роль в развитии эпилептогенеза и в появлении спонтанных повторных судорог, а также развитии поведенческих и когнитивных нарушений.

В ходе изучения особенностей нарушения высшей нервной деятельности у экспериментальных животных после острых отравлений необратимым блокатором ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов – норборнаном [11, 20], было установлено, что при воздействии норборнана на уровне субконвульсивных доз продолжительность нарушения мнестических функций (процессов памяти и обучения) достигала 9–12 суток, а на уровне конвульсивных доз сохранялась до 4 недель. Под действием данного токсиканта в течение 1–1,5 недель дозозависимо сохранялись изменённые формы индивидуального (уровень тревожно-фобического состояния) и зоосоциального (внутривидовая общительность) поведения. Видовые различия животных (мышей, крыс, собак) не оказывали существенного влияния на выраженность мнестических расстройств.

Актуальность диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия в системе медицинской реабилитации (восстановительного лечения). Последствиям преднамеренных и непреднамеренных острых отравлений, сопровождающихся поражением ЦНС и нарушением дееспособности, на сегодняшний день уделяется явно недостаточное внимание. Исключение составляют исследования профессиональной патологии у работников химически опасных объектов, в результате которых накоплен многолетний опыт наблюдения за здоровьем работавших с опасными химическими веществами (ОХВ), в частности, с ФОВ и производными гидразина (несимметричный диметилгидразин).

Долгосрочные эффекты интоксикаций с генерализованным судорожным синдромом в виде одиночных судорог или ЭС в результате бытовых отравлений, воздействий окружающей среды, чрезвычайных ситуаций химической природы требуют тщательного изучения с целью их эффективной диагностики и последующей коррекции в системе медицинской реабилитации пострадавших, перенёсших химическую травму.

Как правило, интоксикации конвульсантами, сопровождающиеся генерализованным судорожным синдромом в виде однократных или повторных приступов судорог или ЭС, соответствуют отравлениям тяжёлой или крайне тяжёлой степени. Последствия подобных состояний в реабилитационном периоде отравления, наряду с соматическими, в значительной степени связаны с психоневрологическими нарушениями. Они характеризуются стабильностью клинических проявлений и, в конечном итоге, приводят к снижению качества жизни пострадавшего, что может сказаться на состоянии обучения (в молодом возрасте), профессиональной деятельности и в наиболее неблагоприятных случаях привести к инвалидизации. Поэтому качество ведения реабилитационного периода отравления, включающего воздействия, направленные на восстановление не только здоровья, но и функциональных возможностей организма, особенно важно [4].

Направления диагностики последствий острых отравлений веществами судорожного действия. M.A. Brown и K.A. Brix [24] показали, что экзогенные судорожные состояния, включая интенсивные генерализованные судороги и ЭС, приводят к повреждениям головного мозга с длительными неврологическими и поведенческими нарушениями. В силу этих обстоятельств, особое внимание при определении направлений клинической диагностики последствий отравлений конвульсантами должно быть уделено оценке состояния психофизиологического и неврологического статуса, когнитивных функций, показателям электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и состояния вегетативной нервной системы.

При диагностике психоневрологических нарушений используются методы оценки состояния когнитивных функций в виде нейропсихологического обследования с применением стандартных проб и скрининговых нейропсихологических шкал [5]. В ходе психофизиологического обследования персонала объектов уничтожения химического оружия успешно применялся комплекс методик для выявления уровня тревожности личности, скорости простой и сложной сенсомоторных реакций, подвижности нервно-психических процессов по результатам определения критической частоты слияния мельканий, состояния внимания с помощью таблиц Шульте-Платонова [17], использовались «анкета самооценки состояния» (с вычислением интегрального показателя психологического комфорта) и «шкала самооценки Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина» (с определением уровня ситуационной тревожности и личностной тревожности) [13]. Эти методики могут быть адаптированы и применены при оценке когнитивных функций и психоэмоцио-

нального состояния у лиц, перенёсших тяжёлые и крайне тяжёлые отравления судорожными ядами.

Важным диагностическим компонентом установления нарушений функции ЦНС является регистрация спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга при судорожных состояниях и их последствиях. Регистрируемые изменения на ЭЭГ не являются строго специфичными, но некоторые из них достаточно надёжно связаны с перенесённым отравлением конвульсантами. Определённые виды паттерна ЭЭГ обозначают термином «эпилептиформные», поскольку они наблюдаются на ЭЭГ у большинства пациентов с судорожными припадками и сходной с эпилепсией клинической симптоматикой. Эти паттерны включают спорадические спайки, острые волны и комплексы «спайк – медленная волна». Подобные эпилептиформные проявления на ЭЭГ регистрируются у 72% пациентов, не страдающих эпилепсией, но имевших в анамнезе экзогенно обусловленный судорожный синдром. О наличии повышенной возбудимости и склонности к судорогам говорят следующие признаки: изменение электрических потенциалов мозга по резидуально-ирритативному типу; усиленная синхронизация; патологическая активность срединных структур мозга, пароксизмальная активность [2]. Учитывая, что экзогенные судорожные состояния сопровождаются продолжительными психоневрологическими нарушениями, а также возможность спонтанного возникновения повторных судорог при отравлениях некоторыми ОХВ (ФОВ, ФОС), исследования ЭЭГ следует считать важным объективным критерием при диагностике последствий судорожных состояний и прогнозировании их исходов.

Для определения степени выраженности постинтоксикационных нарушений периферической нервной системы необходимо проведение комплексного неврологического обследования с исследованием чувствительной и двигательной функции пострадавшего. Показано, что поздним осложнением при отравлениях нервно-паралитическими ядами (зоманом или длительно персистирующими в организме ФОС) являются токсические полиневриты, проявляющиеся болями по ходу нервных стволов, парестезиями, миотрофиями, мышечной слабостью [22]. В связи с этим целесообразно осуществлять оценку выраженности мышечной слабости с использованием балльной шкалы оценки, наряду с этим важная роль придаётся электронейромиографии, позволяющей определить изменения амплитуды потенциала действия мышц конечностей. Клиническими наблюдениями установлено, что судороги, вызываемые рядом ксенобиотиков (антидепрессанты, нейролептики, салицилаты) могут сопровождаться другими нарушениями моторики: торзионным спазмом, паркинсоноподобными проявлениями, хореоидным гиперкинезом [7, 8]. Используя современные медицинские технологии, в восстановительном периоде отравлений этими соединениями возможно использование компьютерной стабилографии для изучения статокинетического состояния пациента [1].

Наряду с поведенческими и неврологическими расстройствами, последствиями отравлений судорожными агентами являются нейровегетативные реакции, которые объясняются комплексом причин: прямым угнетением вегетативных центров в ЦНС, вмешательством токсикантов в процессы формирования и проведения нервного импульса и ионной проводимости, рефлекторными влияниями. Одним из постоянных проявлений острых отравлений тяжёлой и крайне тяжёлой степени являются нарушения функционирования системы кровообращения, которые могут привести к возникновению угрожающих жизни состояний.

Известно, что некоторые антидепрессивные средства способны вызывать судороги, при этом, наряду с этим, трициклические антидепрессанты проявляют кардиоваскулярные эффекты, такие как блокада натриевых каналов мембран кардиомиоцитов, ведущая к удлинению комплекса QRS и интервала Q–T, отрицательному инотропному эффекту и аритмиям [30].

Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений проводится обычное определение электрокардиограммы (ЭКГ), а в случае необходимости более детальной оценки – холтеровское мониторирование ЭКГ в виде 24-часовой регистрации ЭКГ в клинических или амбулаторных условиях [1]. В настоящее время при исследовании сердечного ритма большое внимание уделяется кардиоинтервалографии (КИГ). С помощью КИГ возможно оценить общее регулирующее влияние парасимпатических и симпатических влияний ЦНС на ритм сердца [12].

В целом, последствия экзогенных судорожных состояний у людей прежде всего проявляются длительно и тяжело протекающими психоневрологическими расстройствами, развитием астенического синдрома, нейровегетативными нарушениями.

Экспериментальное моделирование на лабораторных животных создаёт возможность для обоснования и апробации комплекса критериальных показателей с целью последующего сопоставления их с существующими клиническими аналогами, а также разработки алгоритма диагностики нейротоксических нарушений как негативных последствий при отравлении веществами судорожного действия.

При определении направлений клинической диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия особое внимание следует уделить оценке состояния ЦНС, включая психофизиологический статус, когнитивные функции, показатели ЭЭГ; неврологическому обследованию с исследованием чувствительной и двигательной функции, оценке состояния вегетативных функций пострадавших.

Естественно, диагностика последствий тяжёлых и крайне тяжёлых форм острых отравлений определёнными веществами судорожного действия должна учитывать их специфические токсикологические свойства и в необходимых случаях выявлять пульмоно-

токсические, гепатотоксические, нефротоксические и другие проявления в восстановительном периоде соматогенной фазы острого отравления.

В настоящее время отечественными исследователями и зарубежными клиническими нейротоксикологами для диагностики последствий острых и хронических отравлений нейротропными ядами всё шире используются компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии, позволяющие объективно оценить наличие и выраженность психоорганических поражений ЦНС, а также современные методики нейровизуализации в диагностике заболеваний нервной системы и аддиктивных расстройств [16].

Разработка экспериментально и клинически обоснованной методологии диагностики нейротоксических поражений – последствий отравлений веществами судорожного действия, позволит целенаправленно провести выбор лечебно-профилактических мероприятий, включая медикаментозную терапию, на всех этапах медицинской реабилитации (восстановительного лечения) пострадавших.

Литература

1. Агажданян, Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины / Н.А. Агажданян [и др.]. – М.: Медика, 2006. – 208 с.
2. Александров, М.В. Принципы классификации ЭЭГ-паттернов, регистрируемых при острых отравлениях / М.В. Александров // Количественная ЭЭГ и нейротерапия: матер. межд. конф. – СПб, 2007 – С. 13–14.
3. Аниол, В.А. Единичный эпизод генерализованных судорог сопровождается развитием нарушений функции кратковременной памяти у крыс / В.А. Аниол [и др.]. // Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга: тез. докл. науч. конф. – СПб.: Ин-т. физиол. им. И.П. Павлова РАН, 2014. – С. 18.
4. Бадалян, А.В. Реабилитационный период как заключительная фаза острых отравлений химической этиологии / А.В. Бадалян [и др.]. // Сборник трудов IV-го съезда токсикологов России. – М.: Capital Press, 2013. – С. 82–85.
5. Батоцыренова, Х.В. Пути фармакологической коррекции энцефалопатии у больных с тяжёлыми формами острых отравлений ядами нейротропного действия : диссертация … канд. мед. наук / Х.В. Батоцыренова. – СПб., 2006. – 132 с.
6. Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. – СПб.: Изд-во Невский диалект, 2000. – 297 с.
7. Бонитенко, Е.Ю. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е.Ю. Бонитенко [и др.]. – СПБ.: Элби-СПб, 2010. – 440 с.
8. Бонитенко, Ю.Ю. Чрезвычайные ситуации химической природы: (химические аварии, массовые отравления, медицинские аспекты) / Ю.Ю. Бонитенко, А.М. Никифоров – СПб.: Гиппократ, 2004. – 464 с.
9. Гладких, В.Д. Стратегия выбора приоритетных направлений экспериментальной терапии патологических состояний, инициируемых блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов / В.Д. Гладких, В.Б. Назаров, Н.А. Колосова // Химическая и биологическая безопасность. Специальный выпуск, посвящённый ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности РФ (2009–2014)». – 2012. – С. 122–130.
10. Головко, А.И. Токсикология ГАМК-литиков / А.И. Головко [и др.] – СПб.: Изд-во Нива, 1996. – 140 с.
11. Иванов, М.Б. Особенности проявлений токсического действия норборнана / Иванов М.Б. [и др.] // Биомедицинский журнал Medline.ru. – Т. 5. – Ст. 5. – С.19–25.
12. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
13. Новиков, В.С. Теоретические и прикладные основы профессионального психологического отбор военнослужащих / В.С. Новиков, А.А. Боченков. – СПб.: ВМА, 1997. – 188 с.
14. Павлова, А.А. Обобщение материалов по особенностям клиники, диагностики острых и хронических интоксикаций, а также отдалённых последствий действия несимметричного диметилгидразина на человека/ А.А. Павлова [и др.]. // Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 499–515.
15. Петров, В.И. Возбуждающие аминокислоты (нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАКергических средств) / В.И. Петров, Л.Б. Пиотровский, И.А. Григорьев. – Волгоград: Изд-во Волгоградской медицинской академии, 1997. – 176 с.
16. Труфанов, Г.Е. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств / Г.Е. Труфанов [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2013. – №4 (44). – С. 61–66.
17. Филиппов, В.Л. Оценка психического здоровья – основа раннего выявления интоксикаций у персонала объектов по уничтожению химического оружия / В.Л. Филиппов [и др.] // Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 578–590.
18. Хоффман, Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман. – М.: Практика, 2010. – 1440 с.
19. Чарова, Т.А. Нейроэндокринные механизмы формирования патологии у лиц, перенёсших острые отравления фосфорорганическими веществами: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Т.А. Чарова. – Волгоград, 2012. – 46 с.
20. Чушняков С.П. Нарушения высшей нервной деятельности при интоксикации норборнаном и возможность из медикаментозной коррекции: Дис… канд. наук. – М., 2005. – 133 с.
21. Элленхорн, М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека / М. Дж. Элленхорн – М.: Медицина, 2003. – 1048 с.
22. Янно, Л.В. Итоги многолетних исследований профессиональной патологии в условиях получения фосфорорганических отравляющих веществ/ Л.В. Янно, А.Н. Федорченко, Т.А. Конева // Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 146–154.
23. Braga, M.F. Bidirectional modulation of GABA release by presynaptic glutamate receptor 5 kainate receptors in the basolateral amygdale / M.F. Braga, V. Aroniadou-Anderjaska, H. Li // J Neuroscy. – 2003. – Vol. 23. – P. 442–452.
24. Brown, M.A. Review of health consequences from high, intermediate, and low-level exposure to organophosphorus nerve agents/ M.A. Brown, K.A. Brix // J Appl Toxicol. – 1998. – Vol. 18. – P. 393–408.
25. Clarke, V.R. Characterisation of the effects of ATPA, a GLU(K5) receptor agonist, on GABAergic synaptic transmission in the CA1 region of rat hippocampal slices / V.R. Clarke, G.L. Collingridge // Neuropharmacology. – 2004. – Vol. 47. – P. 363–372.
26. de Araujo Furtado M. Spontaneous recurrent seizures after status epilepticus induced by soman in Sprague-Dawley rats / M. de Araujo Furtado [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. – P. 1503–1510.
27. Figueiredo, T.H. The GluK1 (GluR5) Kainate/{alpha}-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist

LY293558 reduces soman-induced seizures and neuropathology/ T.H. Figueiredo [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2011. – Vol. 336 (2). – P. 303–312.

28. Lason, W. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action/W. Lason, M. Chlebicka, K. Rejdak // Pharmacol. Rep. – 2013. – Vol. 65(4). – P. 787–801.

29. McDonough, J.H. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology/ J.H. McDonough, T.M. Shih // Neurosci. Biobehav. Rev. – 1997. – Vol. 21(5). – P. 559–579.

30. Thundiyil, J.G. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System/ J.G. Thundiyil, T.E. Kearney, K.R. Olson // J Med Toxicol. – 2007. – Vol. 3 b(1). – P. 15–19.

A.N. Petrov, K.O. Voitsekhovich, A.S. Melekhova, D.S. Lisitskiy, A.V. Belskaya, M.V. Mikhailova, O.N. Gaikova

Problems of diagnostics of neurotoxic disorders — the effects of convulsive substances poisoning

Abstract. *The review is devoted to analysis of Russian and foreign literature related to the assessment of neurotoxic disorders after convulsive substances poisoning. It is noted that currently there are more and more observations, showing that the manifestations of toxic encephalopathy, including convulsive status, are the result of growing imbalances between the major excitatory and inhibitory mediator systems of the brain. Wherein excessive and prolonged stimulation of glutamate receptors (excitotoxicity) leads to neurodegenerative damage that is the basis for the effects of convulsive substances poisoning. We present clinical observations of the complications and consequences of acute poisoning, accompanied by convulsions. Convulsant intoxication with generalized convulsive syndrome, as a rule, corresponds to severe poisoning or extremely severe degree, leading to prolonged and severe intellectual disabilities. It is shown that modeling the toxic effect of certain convulsive agents using experimental animals helps evaluate the severity and duration of observed irregularities, match them with the corresponding benchmarks and implement neuromorphological analysis of brain structures that play a key role in the development of convulsions. Integration of clinical and experimental data revealed that a greater focus should be placed on the assessment of the mental and neurological status, cognitive and neurovegetative functions and brainwave patterns. We believe that the development of diagnosis of neurotoxic disorders methodology – the effects of convulsive substances poisoning - will allow identifying therapeutic and preventive measures during medical rehabilitation (rehabilitation treatment) of surgical patients.*

Key words: *acute poisoning, convulsions, convulsive poisons, neurotoxic disorders, the effects of poisoning, clinical diagnostics, experimental animal, modeling.*

Контактный телефон: +7-911-151-15-47; e-mail: carvoice@mail.ru

УДК 616.64/.69:616.61–007

А.Н. Кучмин[1], К.Б. Евсюков[1], А.А. Казаченко[1],
И.Г. Пахомова[2], Г.А. Милованова[3]

Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[3]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме. *Дефицит андрогенов в процессе старения человека является предметом широкого обсуждения, потому что постепенное снижение уровня тестостерона может быть просто частью нормального процесса старения. Возрастной андрогенный дефицит у пожилых мужчин – это синдром, который характеризуется низким уровнем содержания сывороточного тестостерона и клиническими симптомами гипогонадизма. Эти симптомы включают снижение либидо, эректильную дисфункцию, снижение мышечной массы, депрессию, развитие ожирения, остеопении и остеопороза, заболеваний системы кровообращения. В большинстве случаев гипогонадизм проявляется у мужчин после 60 лет, у которых уровень сывороточного тестостерона меньше 15 нмоль/л. Это условие может привести к значительному ухудшению качества жизни и может неблагоприятно влиять на функции нескольких систем и органов. Уровень тестостерона выше 15 нмоль/л обычно исключает диагноз гипогонадизма. Существует много лекарственных форм тестостерона для лечения гипогонадизма. Доступные в настоящее время внутримышечные, подкожные, трансдермальные, пероральные и буккальные препараты тестостерона являются безопасными и эффективными. Широко распространенное мнение среди врачей и пациентов заключается в том, что высокие уровни тестостерона способствуют развитию рака простаты, а низкие уровни тестостерона являются защитными и что заместительная терапия тестостероном стимулирует развитие рака предстательной железы. Однако нет доказательств того, что заместительная терапия тестостероном преобразует субклинические поражения предстательной железы в клинически обнаруживаемый рак предстательной железы. Поэтому важно, чтобы люди с подозрением на гипогонадизм проходили диагностическое обследование и, если диагноз подтвердится, получали лечение и соответствующий контроль этого процесса. Как только диагноз установлен, преимущества заместительной гормональной терапии тестостероном перевешивают риски для подавляющего большинства мужчин.*

Ключевые слова: *возрастной андрогенный дефицит, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, опросники, лабораторная диагностика, тестостерон, рак предстательной железы, заместительная гормональная терапия тестостероном.*

Под возрастным андрогенным дефицитом понимают клинико-лабораторный синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся дефицитом тестостерона и типичными симптомами. К последним относятся тревога, раздражительность, нарушения сна, депрессия, потливость, снижение либидо, сексуальной активности, силы эрекции и мышечной силы, повышение доли висцерального жира, снижение плотности костной ткани, снижение роста волос. Всё это приводит к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно отражается на функциях многих систем организма [1, 12].

Термин «возрастной андрогенный дефицит, или возрастной гипогонадизм» одобрен Международным обществом по изучению стареющих мужчин (ISSAM), Международным обществом андрологии (ISA), Европейской ассоциацией урологии (EAU) вместо существовавших ранее терминов «андропауза», «частичный андрогенный дефицит стареющего мужчины» [8].

В разные возрастные периоды у тестостерона преобладают те или иные биологические эффекты: в период эмбриогенеза – половая дифференциация эмбриона по мужскому типу, в период полового созревания – эффекты вирилизации, а у взрослого мужчины тестостерон поддерживает мужской фенотип, сексуальную функцию и вызывает анаболические эффекты.

Тестостерон синтезируется в основном в половых железах. Секрецию гормона у мужчин обеспечивают гормонпродуцирующие клетки Лейдига. Процесс контролируется через гипоталамус путем синтеза гонадотропин-релизинг фактора, который в свою очередь активирует синтез тропных гормонов (лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон) в гипофизе, а они уже устремляются к семенникам и надпочечникам, обеспечивая выработку тестостерона путем последовательного каскада превращений холестерина липопротеидов низкой плотности в прегненолон, дегидроэпиандростерон и андростендион. Секреция тестостерона подчинена ежедневным ритмам с максимальным пиком в ранние утренние часы (6–8 ч) и падением к вечеру (20–22 ч) [13]. В на-

стоящее время биологическое значение такой ритмической секреции тестостерона не установлено. Ежедневная продукция тестостерона у взрослого мужчины составляет около 5–7 мг.

Около 60% циркулирующего тестостерона связано с глобулином, связывающим половые гормоны; до 38% тестостерона связано и транспортируется альбумином и только 2% тестостерона циркулирует в крови в свободной фракции. Свободный тестостерон и связанный с альбумином называют биологически доступным тестостероном [1]. Свободный тестостерон способен диффундировать в клетки и оказывать немедленное биологическое действие. Метаболическая инактивация тестостерона в основном происходит в печени. При различных заболеваниях печени значительная часть андрогенов не инактивируется, а преобразуется в жировой ткани в эстрогены: тестостерон превращается в эстрадиол, а андростендион – в эстрон. Возникающая гиперэстрогенемия приводит к нарушению генеративной и копулятивной функций. Способность андрогенов трансформироваться в эстрогены объясняет возникновение гинекомастии у лиц с печеночной недостаточностью.

Возрастное снижение экскреции тестостерона – естественный процесс у мужчин. Уровень свободного тестостерона начинает снижаться с 35 лет на 1,2% в год, а общего – на 0,4–1% в год. Уровень лютеинизирующего гормона повышается ежегодно на 1,3%. При этом 20–40% 50–80-летних мужчин имеют уровень тестостерона ниже, чем нижний порог нормы [3]. У мужчин наблюдаются значительные индивидуальные различия в сроках наступления возрастного андрогенного дефицита, которые обусловлены половой конституцией. По уровню тестостерона, который имеет мужчина в 20–30 лет, можно определить приблизительный возраст наступления возрастного андрогенного дефицита [1]. Помимо половой конституции, значительный вклад в сроки наступления возрастного андрогенного дефицита у мужчин оказывают тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и т. д.), которые сдвигают физиологические сроки наступления снижения секреции андрогенов в среднем на 5–7 лет [1, 7]. У мужчин с перечисленными выше заболеваниями наблюдается снижение уровня тестостерона на 10–15% по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста.

Клинические проявления андрогенного дефицита зависят от времени его возникновения и степени выраженности. Как правило, возрастной андрогенный дефицит не затрагивает пропорции тела мужчины, тембр голоса и размеры полового члена [2, 6].

Основными проявлениями возрастного андрогенного дефицита у мужчин являются снижение либидо, эректильная дисфункция, уменьшение мышечной массы и силы, увеличение жировых отложений, снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз, быстрая утомляемость, депрессия, подавленное настроение. Однако эти симптомы не специфичны для гипогонадизма, но их наличие позволяет заподозрить дефицит тестостерона [8]. Поэтому ни один из симптомов не может считаться признаком гипогонадизма до тех пор, пока он не будет верифицирован лабораторно (выявлен низкий уровень сывороточного тестостерона) [2].

В настоящее время есть множество исследований, показывающих тесную достоверную взаимосвязь связь между низким уровнем тестостерона и риском различной соматической патологии у мужчин [7, 8, 11]. Появляется все больше доказательств существования достоверной зависимости между низким уровнем тестостерона и патологией системы кровообращения [13, 17]. Выявлена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [12]. Имеет место, достоверная обратно пропорциональная зависимость между содержанием тестостерона и индексом массы тела, систолической и диастолической артериальной гипертензией [17]. Андродефицит также негативно сказывается на состоянии систем гемостаза, антиоксидантной защиты, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции, гипоксии, метаболической нейропатии, нарушению липидного и углеводного обменов (прогрессирование ожирения и окислительного стресса, инсулинорезистентности), тем самым замыкая «порочный круг» неблагоприятных исходов [15].

Синергизм описанных выше патогенетических факторов, к огромному сожалению, редко оценивается в повседневной клинической практике и потому в большинстве случаев остается не диагностированным и не корректированным [5].

Для диагностики возрастного андрогенного дефицита целесообразно использовать опросники, которые, несмотря на свою чувствительность, характеризуются низкой специфичностью. В ряде проведенных исследований было обнаружено, что чувствительность опросника для выявления андрогенной недостаточности у пожилых мужчин (Androgen Deficiency in the Aging Male – ADAM) составила 97%, опросника возрастных симптомов мужчин (Aging Male's Symptoms – AMS) – 83%, опросника Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study – MMAS) – 60%. Специфичность для ADAM составила 30%, для MMAS – 59% и для AMS – 39% [8]. Несмотря на низкую специфичность, опросник AMS, получивший наибольшее распространение, и другие опросники могут использоваться для выявления проявлений гипогонадизма как условия начала выполнения лабораторного исследования и мониторирования клинического ответа на заместительную терапию [11].

Показателем, наиболее часто используемым для определения гипогонадизма, является измерение общего тестостерона в крови. До настоящего време-

ни, к сожалению, нет единого мнения относительно нижнего показателя общего тестостерона, свидетельствующего о наличии его дефицита, и общепринятой нижней границы нормы общего тестостерона не существует [10].

Учитывая циркадные колебания уровня тестостерона, исследованию обычно подлежит утренняя порция крови [13]. Также необходимо помнить о возможных преходящих снижениях уровня тестостерона, например на фоне различных острых заболеваний, которые должны быть своевременно распознаны и санированы, с последующим повторным определением уровня андрогенов [1, 2]. Значения общего тестостерона выше 15 нмоль/л обычно исключают диагноз гипогонадизма.

Несмотря на то, что отсутствует единое мнение и понимание о границах нормальных показателей общего тестостерона, принято считать нецелесообразным назначение заместительной гормональной терапии тестостероном при уровне общего тестостерона превышающем 12 нмоль/л (350 нг/дл). При этом полагают, что такое лечение рекомендовано мужчинам, у которых концентрация общего тестостерона не превышает 8 нмоль/л (230 нг/дл) [10]. В ряде исследований с участием мужчин в возрасте от 70–89 лет было предложено считать нижней границей уровень тестостерона меньше 6,4 нмоль/л [14].

Если уровень общего тестостерона находится между 8 и 12 нмоль/л, можно повторить измерение общего тестостерона и также определить концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, для расчета концентрации свободного тестостерона или определить эту концентрацию методом равновесного диализа [3]. В связи с трудоемкостью и дороговизной определения уровня свободного тестостерона в лабораторных условиях, широко применяется метод расчета. Для этого созданы специальные электронные калькуляторы (на сайте http://issam.ch/freetesto.htm), достаточно лишь ввести значения общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и альбумина. При значениях свободного тестостерона <225 пмоль/л (<65 пг/мл) рекомендовано проведение заместительной гормональной терапии тестостероном [2].

Таким образом, врачу, который занимается лечением мужчин с возрастным андрогенным дефицитом, для его диагностики и коррекции необходимо знать показатели уровней общего тестостерона, свободного (расчетного) тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола и лютеинизирующего гормона [6].

Появление эффективных и безопасных андрогенных препаратов, а также новых данных о позитивных эффектах андрогенов и важной роли дефицита тестостерона в процессе старения, интерес к заместительной гормональной терапии у мужчин значительно возрос, и в настоящее время наличие возрастного гипогонадизма рассматривается как показание для назначения терапии [1, 7].

Тестостерон был выделен, очищен и введен в клиническую медицину в середине XX в. В настоящее время разработаны и используются препараты тестостерона с разными способами введения: трансдермальные пластыри, гели и растворы, инъекционные формы, пероральные, буккальные формы, интраназальный спрей, депонированные формы в виде подкожных капсул и т. д. [8].

Целью заместительной гормональной терапии возрастного андрогенного дефицита является восстановление уровня тестостерона до нормального физиологического уровня, что должно обеспечить уменьшение симптомов, связанных с дефицитом тестостерона, и улучшение состояния здоровья пациента [9, 14]. На биохимическом уровне целью является повышение общего тестостерона в пределах, которые считаются нормальными для здоровых людей.

Заместительная гормональная терапия, которая восстанавливает уровень тестостерона в должных физиологических значениях, обычно хорошо переносится. Даже самые распространенные побочные эффекты, связанные с терапией, как правило, возникают редко и переносятся легко, если уровень тестостерона находится в нормальном диапазоне. Тем не менее врач должен знать и контролировать уровень – возможное повышение гемоглобина и гематокрита, незначительное снижение липопротеидов высокой плотности, задержку жидкости, появление гинекомастии, акне и обострение апноэ во время сна [4].

В большинстве современных исследований доказано, а в проведенных метаанализах последних лет четко декларируется, что заместительная андрогенная терапия у мужчин с сердечно-сосудистой патологией сопровождается выраженными патогенетическими метаболическими и кардиоваскулярными эффектами: повышением чувствительности к инсулину; положительным влиянием на липидный обмен; увеличением силы и объема мышечной массы; уменьшением количества жировой ткани; уменьшением выраженности коронарных симптомов, индуцированных физической нагрузкой (стенокардия, ишемия); достоверным снижением риска атеросклероза и усилением коронарного кровотока по сравнению с исходным уровнем, а также достоверным повышением поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии [9]. Поэтому целесообразно осуществлять активный мониторинг системы кровообращения у мужчин, получающих заместительную андрогенную терапию, направленный на раннее выявление кардиоваскулярной патологии, уже сегодня признаваемый как ключевое диагностическое мероприятие [14].

Достоверное улучшение качества жизни, положительная динамика признаков и симптомов гипогонадизма со стороны разных систем органов наблюдается на разных сроках лечения, чаще в рамках первого месяца терапии с последующим нарас-

танием положительной динамики. Для достижения максимального эффекта в отношении качества жизни требуется долгосрочная заместительная терапия [5].

Отсутствие улучшения клинических симптомов в течение разумного периода времени должно быть поводом к коррекции терапии (пересмотру доз, оценке приверженности и достигнутого уровня тестостерона, выявления других причин данных симптомов [12]. В настоящее время признанными абсолютными противопоказаниями для назначения заместительной терапии андрогенами являются только рак простаты и грудной железы [5, 16].

Доказательства того, что на фоне заместительной гормональной терапии тестостероном субклинические изменения предстательной железы трансформируются в клинически выявляемый рак предстательной железы, отсутствуют [12]. Тем не менее из-за отсутствия крупномасштабных продолжительных контролируемых исследований нельзя с полной уверенностью говорить о безопасности такой терапии в отношении риска развития рака предстательной железы. Таким образом, перед началом лечения необходимо оценить вероятность развития рака предстательной железы у больного, определив – как минимум – уровень простатического специфического антигена в крови [8].

Во время проведения заместительной гормональной терапии тестостероном рекомендуется выполнять ежегодное пальцевое ректальное исследование для выявления новых пальпируемых образований. После старта лечения необходимо проводить обследование пациентов на наличие заболевания простаты, оценивая уровень простатического специфического антигена в крови через три-шесть месяцев, 12 месяцев и далее как минимум раз в год. Уровень, достигнутый через шесть месяцев после начала лечения тестостероном, следует принять за новый исходный уровень [16].

При достаточно высоком риске рака предстательной железы (подозрительные данные пальцевого ректального/ультразвукового исследования простаты или уровень простатического специфического антигена >4 нг/мл) рекомендуется проведение биопсии предстательной железы и консультация уролога для дальнейшего клинического обследования. Во время заместительной гормональной терапии тестостероном направлять больного к урологу для обследования предстательной железы и, возможно, выполнения биопсии следует при выявлении новых пальпируемых образований в простате по данным пальцевого ректального исследования или при вызывающем беспокойство повышении уровня простатического специфического антигена. Вызывающим беспокойство следует считать повышение на 1 нг/мл от исходного значения или скорость его повышения >0,35 нг/мл в год [16].

Таким образом, подавляющее большинство современных исследований показывают и доказывают тесную взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и развитием ряда соматической патологии (в первую очередь – кардиоваскулярной) у мужчин среднего и старшего возраста, поэтому более раннее выявление и своевременное начало заместительной гормональной терапии андрогенного дефицита у таких пациентов следует рассматривать как необходимую и эффективную составляющую комплексного лечения.

Позитивные эффекты заместительной гормональной терапии служат подтверждением этой гипотезы. Нет сомнений в том, что проблема андрогенного дефицита междисциплинарная, ее нельзя рассматривать в отрыве от общесоматического состояния, как изолированную урологическую или эндокринологическую проблему.

Литература

1. Дедов, И.И. Андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калиниченко. – М.: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
2. Древаль, А.Г. Эндокринология: руководство для врачей / А.Г. Древаль. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 544 с.
3. Корнеев, И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин / И.А. Корнеев // Андрология и генитальная хирургия – 2007. – № 2. – С. 6–9.
4. Калинченко, С. Ю. Практическая андрология / С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков. – М.: Практическая медицина, 2009. – 400 с.
5. Калинченко, С.Ю. Тестостерон и сердечно-сосудистые риски: мифы и новая правда о кардиологической безопасности андрогенозаместительной терапии у мужчин / С. Ю. Калинченко [и др.] // Андрология и генитальная хирургия – 2014. – № 3. – С. 42–51.
6. Ниткин, Д.М. Возрастной гипогонадизм у мужчин / Д.М. Никитин // Медицинские новости – 2008. № 8. – С. 19–22.
7. Фролов, Д.С. Коронарный кровоток у мужчин с ишемической болезнью сердца и возрастным андрогенным дефицитом / Д.С. Фролов [и др.] // Клиническая больница – 2013. – № 1 (4). – С. 161.
8. Шестаев, А.Ю. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците / А.Ю. Шестаев [и др.] // Экспериментальная клиническая урология – 2016. – № 4. – С. 80–84.
9. Araujo, A.B. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis / A.B. Araujo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab – 2011. – № 96 (10). – P. 3007–3019.
10. Bhasin, S. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts / S. Bhasin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 8 (96). – P. 2430–2439.
11. Brunton, S.A. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care / S.A. Brunton [et al.] // J Fam Pract. – 2010. – № 59. – P. 1–8.
12. Lunenfeld, B. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld [et al.] // Aging Male. – 2015. – Vol. 18. № 1. – P. 5–15.
13. Mart nez-Jabaloyas, J.M. DE-SDT study group. Testosterone deficiency in patients with erectile dysfunction: when should a higher cardiovascular risk be considered? / J.M. Martínez-Jabaloyas // J Sex Med – 2014. – № 11 (8). – P. 2083–2091.
14. Miner, M. Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy / M. Miner [et al.] // Can J Urol. – 2014. – № 21 (3). – P. 39–54.
15. Monroe, A.K. The effect of androgens on lipids / A.K. Monroe [et al.] // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2013. – №20 (2). – P. 910–914.

16. Morgentaler, A. Factors influencing prostate-specific antigen response among men treated with testosterone therapy for 6 months / A. Morgentaler [et al.] // J. Sex. Med. – 2014. – № 11 (11). – P. 2818–2825.

17. Scovell, J. A critical analysis of testosterone supplementation therapy and cardiovascular risk in elderly men / J. Scovell [et al.] // Can. Urol. Assoc. J. – 2014. – № 8 (5–6). – P. 356–357.

A.N. Kuchmin, K.B. Evsyukov, A.A. Kazachenko, I.G. Pahomova, G.A. Milovanova

Androgen deficiency in aging males in the practice of cardiologist

Abstract. *Androgen deficiency in the aging man is an area of considerable debate because a gradual decline in testosterone may simply be part of the normal aging process. Androgen deficiency in aging males in older men is a syndrome characterized by low serum testosterone levels and clinical symptoms of hypogonadism. These symptoms include decreased libido, erectile dysfunction, decreased vitality, decreased muscle mass, increased adiposity, depressed mood, osteopenia and osteoporosis, cardiovascular disease. Hypogonadism is a common disorder in aging men with a significant percentage of men over 60 years of age having serum testosterone levels below - 15 nmol/l. This condition may result in a significant deterioration in quality of life and may adversely affect the function of multiple organ systems. Total testosterone values above 15 nmol/L usually rule out a diagnosis of hypogonadism. There are a variety of testosterone formulations available for treatment of hypogonadism. Currently available intramuscular, subdermal, transdermal, oral and buccal testosterone preparations are safe and effective. A widely held view among physicians and patients is that high testosterone levels promote the development of prostate cancer, that low testosterone levels are protective, and that testosterone replacement therapy stimulates the development of prostate cancer. There is no evidence that testosterone replacement therapy will convert sub-clinical prostatic lesions to clinically detectable prostate cancer. It is therefore very important that men with suspected hypogonadism undergo diagnostic evaluation and, if a diagnosis is confirmed, are treated and monitored. Once the diagnosis of hypogonadism is made, the benefits of testosterone replacement therapy outweigh the risks for the large majority of men.*

Key words**:** *androgen deficiency in aging males, risk factors, cardiovascular disease, questionnaires, laboratory diagnostics, testosterone, prostate cancer, testosterone replacement therapy.*

Контактный телефон: +7-900-650-33-25; e-mail: konsta54@yandex.ru

УДК 617-089.844

Н.С. Романенков, К.Н. Мовчан, Ю.М. Морозов

Об онкологической настороженности в отношении применения клеточно-связанного липотрансфера в реконструктивной хирургии молочных желез

Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. *Несмотря на очевидное улучшение результатов обследования и лечения больных злокачественными новообразованиями, проблемы оказания медицинской помощи этому контингенту пациентов все же сохраняются. До сих пор хирургические вмешательства (радикальная мастэктомия, секторальная резекция, квадрантэктомия) остаются базисными методами лечения женщин, подверженных раку молочных желез. После подобных операций, как правило, формируются деформации молочных желез, ухудшающие качество жизни пациенток. В настоящее время реконструктивные операции после хирургического лечения по поводу рака молочных желез нередко оказываются неотъемлемым этапом, необходимым для психологической реабилитации женщин. Целенаправленно изучены данные исследователей, располагающих опытом устранения деформаций молочных желез, обусловленных последствиями хирургического лечения пациенток со злокачественными новообразованиями glandulae mammae. В статье специально проанализированы сведения, касающиеся вопросов интерцеллюлярного взаимодействия, происходящего при имплантации стволовых клеток из жировой ткани в область удаления злокачественного новообразования. Обсуждены возможные варианты применения трансплантации аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, для устранения деформаций молочных желез, возникших после онкологических операций. Основываясь на результатах клинической деятельности специалистов в области реконструктивной хирургии молочных желез, большинство авторов приходит к выводу, что применение трансплантации аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, в случаях коррекции деформаций glandulae mammae, возникших после хирургического лечения злокачественных новообразований этой локализации, по показаниям возможно. На основании сведений, представленных в публикациях ученых из разных стран, выявлены перспективные направления проведения исследований для изучения аспектов онкологической безопасности трансплантации аутологичной жировой ткани, содержащей стволовые клетки, для устранения деформаций молочных желез, обусловленных применением хирургических технологий в случаях злокачественных новообразований.*

Ключевые слова: *регенеративная медицина, пластическая хирургия, опухоли молочных желез, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань, онкологическая безопасность, злокачественные новообразованя.*

Введение. Несмотря на очевидное улучшение результатов обследования и лечения больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), проблемы оказания медицинской помощи этому контингенту пациентов все же сохраняются [1, 2]. Одним из наиболее часто диагностируемых ЗНО у женщин, проживающих в экономически развитых странах мира, оказывается рак молочных желез (РМЖ) [10, 14]. До сих пор хирургические вмешательства (радикальная мастэктомия, секторальная резекция, квадрантэктомия) остаются основополагающими методами лечения женщин, подверженных РМЖ. Подобные операции, как правило, сопровождаются деформацией молочных желез (МЖ), ухудшающей качество жизни пациенток [3, 22]. В настоящее время реконструктивные хирургические вмешательства нередко оказываются неотъемлемым этапом, необходимым для психологической реабилитации женщин, перенесших операции по поводу РМЖ. Проведение подобной хирургической коррекции способствует ускорению темпов социальной адаптации и улучшению психоэмоционального состояния женщин.

Применение аутологичной жировой ткани (АЖТ) для коррекции формы и объема МЖ женщинам, подвергшимся хирургическому лечению РМЖ (в формате классического липофилинга или липотрансфера с применением культуры стволовых клеток (СК) из жировой ткани, так называемый клеточно-связанный липотрансфер – КСЛ) рассматривается рядом исследователей как современный инновационный подход к решению клинических задач по реабилитации пациенток [15, 31]. Однако единого мнения специалистов в этом вопросе пока нет, что находит отражение в немногочисленных научных публикациях. Вопросы, касающиеся онкологической безопасности пациенток (вероятность генерализации РМЖ, формирования локального рецидива опухоли и др.) при осуществлении им хирургической коррекции формы и объема молочных желез с применением СК из АЖТ, пока изучены недостаточно. Данное обстоятельство побуждает к анализу сведений исследователей, целенаправленно занимающихся вопросами пластической и реконструктивной хирургии МЖ, в том числе с применением технологий регенеративной медицины.

Материалы и методы. Использованы базы данных научной медицинской литературы https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, http://www.cochranelibrary.com/. Изучены сведения, содержащиеся в 957 источниках информации в период с 2008 по 2017 гг., среди них по теме изыскания отобраны и проанализированы 38 публикаций.

Результаты и их обсуждение. В большинстве случаев специалисты, устраняя деформации МЖ пациенткам, прооперированным по поводу РМЖ,

все же не уделяют специального внимания вопросам онкологической безопасности проведения подобных хирургических вмешательств [11]. Однако ряд исследователей в своих научных работах отводит особое место изучению аспектов онкологической безопасности трансфера АЖТ, содержащей СК, для устранения дефектов мягких тканей тела человека в зоне удаления злокачественного новообразования (ЗНО) [19,27].

Между СК из ЖТ и клетками раковой опухоли молочных желез in vitro происходят межклеточные взаимодействия, обусловливающие активацию типичных маркеров ракового процесса, отражающих увеличение степени злокачественности новообразования. Результаты исследований, осуществленных рядом авторов, позволяют удостовериться в выраженном межклеточном взаимодействии СК из ЖТ и клеток РМЖ, происходящем на фоне паракринных эффектов СК при их имплантации в зону удаления ЗНО. Однако эти данные все же не позволяют безапелляционно экстраполировать результаты исследований, проведенных в экспериментальных условиях, на применение в широкой клинической практике, так же как не позволяют считать, что выполнение КСЛ повышает частоту развития локальных рецидивов РМЖ [19].

Стволовые клетки, полученные из ЖТ, при имплантации в зону прежней локализации опухоли могут воздействовать на строму, окружающую ЗНО молочной железы, тем самым повышая метастатический потенциал клеточного пула РМЖ. Некоторые исследователи приходят к выводу, что при имплантации СК из ЖТ в ткани МЖ могут происходить цитологические трансформации, сравнимые с формированием опухоли, в частности увеличение количества миофибробластов в тканях, что наблюдается также и в строме инвазивного РМЖ [24]. Приобретать фибробластический опухолевый фенотип, рассматриваемый как один из этапов канцерогенеза, способны и СК из ЖТ [17].

Доказано, что СК из ЖТ при локальном введении в реципиентные ткани обеспечивают миграцию эндотелиальных клеток, стимулируют пролиферацию и способствуют метастатической трансформации клеток в опухолевом очаге [21].

В настоящее время установлено, что белки, секретируемые СК, в частности chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5), сопряжены с увеличением потенции клеток РМЖ к метастазированию [16]. A.H. Klopp et al. [17] приводят данные о том, что активация опухолевых клеток РМЖ происходит как в случаях внутривенного введения СК из ЖТ, так и локальных инъекций. При этом сохраняется риск злокачественной трансформации СК из ЖТ в случаях их имплантации в организм.

В противовес точке зрения исследователей о потенцировании СК из ЖТ опухолевых клеток в зоне удаления ЗНО к локальному росту и генерализации ракового процесса, другие специалисты приходят к выводу, что инфильтрация тканей СК не влияет на степень злокачественности РМЖ и не повышает вероятные риски генерализации опухолевого процесса. В частности, по данным L. Zimmerlin et al. [38], введение в зону удаления новообразования молочной железы СК из ЖТ способствует пролиферации только опухолевых клеток РМЖ, не оказывая влияния на неизмененные клетки gl. mammae.

По данным V. Eterno et al. [8], СК из ЖТ не являются онкогенными сами по себе и не способны вызвать малигнизацию неизмененных клеток молочных желез, но могут стимулировать онкогенное поведение c-MET-экспрессирующих клеток РМЖ, создавая в зоне роста ЗНО воспалительное микроокружение, обеспечивающее устойчивую прогрессию опухоли на фоне неоангиогенеза.

При изучении механизмов межклеточного взаимодействия установлено, что c-MET является рецептором к тирозинкиназе, который после связывания с его лигандом (фактором роста гепатоцитов – hepatocyte growth factor, HGF) активирует определенные пути передачи клеточных сигналов пролиферации, моторики, миграции и инвазии. Доказано, что c-MET-рецептор не только играет важную роль в контроле гомеостаза тканей в физиологических условиях, но и аберрантно активируется посредством мутаций, амплификации или избыточной экспрессии белка при раковых заболеваниях человека [25].

Фармакологическое ингибирование c-MET показало, что при перекрестных нарушениях связей HGF/c-MET между СК из ЖТ и клетками РМЖ повышается потенция опухолевых клеток к миграции, а ЗНО обретает способность к метастазированию на фоне устойчивой тенденции опухоли к самообновлению. Ведущая роль HGF/c-MET пути в формировании рецидивов РМЖ подтверждена лабораторно. Представленные результаты позволяют применять c-MET как предиктивный фактор при оценке риска развития рецидива РМЖ после трансплантации АЖТ, что, вероятно, должно способствовать соблюдению онкологической безопасности аутоадипотрансплантации [8].

Sun и et al. [35] сообщили о снижении темпов роста опухоли и метастазов РМЖ в случаях использования СК из ЖТ в эксперименте на животных.

В целом, единого мнения исследователей относительно механизмов межклеточного взаимодействия в случаях кокультивирования СК из ЖТ и клеток РМЖ пока нет. Также как отсутствует и единство взглядов многих авторов о стимуляции СК из ЖТ потенции ЗНО к метастазированию, что, безусловно, побуждает к проведению специальных исследований.

Результаты фундаментальных изысканий неразрывно связаны с целесообразностью их клинического применения. В частности, трансплантация АЖТ, содержащей СК, в настоящее время все шире применяется онкологами-маммологами и специалистами в области пластической хирургии для устранения деформаций МЖ, обусловленных удалением ЗНО МЖ.

P. Perrot et al. [27] приводят данные о клиническом наблюдении локального рецидива остеосаркомы плеча у пациентки, которой через 18 лет после удаления опухоли по эстетическим показаниям выполнен липофилинг дефекта мягких тканей в области удаления ЗНО. Прогрессирование возобновившегося в этом месте неопластического процесса в итоге обусловило

необходимость ампутации пораженной конечности. Данный факт оказался побудительным мотивом для проведения ряда специальных исследований, касающихся аспектов онкологической безопасности аутоадипотрансплантации для восполнения дефектов мягких тканей в зоне удаленного ЗНО, в том числе в случаях устранения деформаций МЖ, сформировавшихся у пациенток после хирургического лечения РМЖ.

Частота рецидивного течения РМЖ в первом десятилетии после адъювантной химиотерапии достигает 20% клинических наблюдений [38]. Кроме того, установлено, что рецидивы РМЖ у пациенток, перенесших секторальную резекцию либо квадрантэктомию, в 85% случаев локализуются в месте удаления первичной опухоли [29]. Некоторые авторы убеждены, что имплантация СК из ЖТ в зону удаления ЗНО МЖ может спровоцировать активный рост единичных опухолевых клеток, сохранившихся после операции, способствуя возобновлению неопластического процесса [6].

J.Y. Petit et al. [30] полагает, что к повышению вероятности рецидива ЗНО после резекции МЖ или мастэктомии по поводу внутрипротокового рака приводит выполнение липофилинга пациенткам младше 50 лет при высокой степени злокачественности опухоли (Ki 67≥14). Несмотря на выявленные тенденции, подтверждение достоверности полученных данных требует проведения специальных исследований [30].

Тем не менее при планировании трансплантации АЖТ для восстановления молочных желез необходима тщательная гистологическая верификация радикального удаления ЗНО при первичном хирургическом вмешательстве. Также женщины, относящиеся к группе повышенного риска возобновления роста опухоли, должны быть информированы о возможных последствиях липофилинга перед выполнением данной операции [30]. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде необходимо регулярно осуществлять МРТ-контроль для своевременной диагностики рецидивов РМЖ наряду с осложнениями хирургического вмешательства. В то же время исследователями подчеркивается необходимость достижения консенсуса в плане стандартизации показаний для восстановления МЖ с применением КСЛ в формате выработки клинических рекомендаций, поскольку эта операция в будущем может стать обычной процедурой [29, 30].

C. Silva-Vergara et al. [32] сообщают о 319 клинических наблюдениях выполнения трансплантации АЖТ для устранения деформаций МЖ через 3 года после хирургического удаления ЗНО МЖ. В этих случаях осложненное течение послеоперационного периода констатировано в 8,2% клинических наблюдений. В структуре компликаций превалировали парциальный некроз жирового трансплантата и формирование жировых кист. В процессе наблюдения за пациентками после операции верифицированы 2 случая локальных рецидивов опухоли, 2 наблюдения регионарного и 4 случая отдаленного метастазирования, что в общей сложности составило 3,1%.

В 2012 г. в ходе проспективного мультицентрового исследования «Restore-2», предпринятого онкологами-маммологами, изучены сведения о результатах оказания медицинской помощи 71 пациентке, прооперированной по поводу РМЖ. Во всех случаях у женщин, включенных в исследование, после операции сформировались дефекты формы и объема МЖ [26]. Данная научная работа предпринята с целью оценки реконструктивных и эстетических возможностей КСЛ для устранения послеоперационных деформаций МЖ через 12 и более месяцев после первичной операции. В 63,4% клинических наблюдений пациентки позитивно оценивали результаты выполненного вмешательства (по 6-балльной шкале). Длительность наблюдения за женщинами после операции превышала 12 месяцев. В итоге авторы констатировали эффективность и безопасность КСЛ как варианта хирургического устранения дефектов МЖ, сформировавшихся после онкологических вмешательств [20].

Комплексное изучение аспектов онкологической безопасности КСЛ в случаях коррекции дефектов мягких тканей в локусе удаления ЗНО не входило в задачи исследования «Restore-2». При этом авторы сообщили, что в течение периода наблюдения в 1 случае верифицирован отдаленный метастаз в подвздошную кость. Данный факт позволяет заключить, что, несмотря на клиническую эффективность операции, имеется настоятельная необходимость специально изучить вопросы, касающиеся ее онкологической безопасности в случаях устранения деформаций мягких тканей в зоне удаления ЗНО [20].

Необходимость соблюдения канонов онкологической безопасности ограничивает возможности одномоментной реконструкции МЖ при хирургическом лечении ЗНО [7, 13, 34]. Однако ряд авторов считает, что преимущества одномоментной реконструкции МЖ в случае соблюдения определенных правил значительно выше, чем возможные негативные последствия выполнения подобных хирургических вмешательств. Один из основных положительных моментов таких операций заключается в том, что пациентки не подвержены тем психоэмоциональным потрясениям, которые переживают женщины после мастэктомии. При этом, несмотря на некоторое увеличение продолжительности первичной операции, все же снижается потребность в повторных хирургических вмешательствах. Доступные в современной научной литературе данные исследований, позволяющих оценить результаты резекционных методик хирургического лечения РМЖ, подтверждают, что при начальных стадиях рака объем удаляемых тканей МЖ (секторальная резекция, квадрантэктомия, радикальная мастэктомия) не влияет на вероятность рецидива заболевания и выживаемость пациенток [7, 13, 34].

Резекция МЖ, при которой удаляется только опухоль или квадрант органа, где эта опухоль верифицирована, в отличие от мастэктомии, получает все большее признание онкологов-маммологов по причине лучших эстетических результатов данного вмешательства и повышения качества жизни пациенток после операции [12, 36]. Резекция МЖ, частота проведения которой в настоящее время достигает 75% случаев от числа хирургических вмешательств, выполняемых при началь-

ных стадиях РМЖ, пока не предполагает однозначной тактики пластической коррекции деформаций МЖ, формирующихся в послеоперационном периоде [4, 37]. Применение микрохирургической трансплантации лоскутов мягких тканей при минимальных деформациях МЖ себя не вполне оправдывает. Экспандерная дерматензия в сочетании с дальнейшим эндопротезированием МЖ не может быть оптимальной методикой для одномоментной реконструкции gl.mammae, поскольку большинство пациенток, перенесших резекцию МЖ по поводу рака, проходят послеоперационный курс лучевой терапии [5, 28, 33].

Без реконструкции МЖ в ближайшие сроки после удаления ЗНО со временем происходит выраженная рубцовая ретракция тканей, что приводит к отклонению компонентов сосково-ареолярного комплекса в сторону резецированной части железы. В этих случаях, то есть в отдаленном периоде, выполнение липофилинга, как правило, не позволяет достигнуть надлежащей степени коррекции деформации МЖ [23].

В качестве одного из обоснованных вариантов комплексного устранения проблем, возникающих после резекции МЖ по поводу рака, можно рассматривать предложение R. Molto Garc a et al. [23], располагающих опытом одномоментного восполнения объема и коррекции формы МЖ. Для этого авторы предлагают применять аутоадипотрансплантаты, содержащие СК. Сообщается о положительных клинических результатах выполнения данного вмешательства, отсутствии риска локального рецидивирования опухоли в виду имплантации жировой ткани вне зоны хирургического удаления ЗНО.

Данные ряда исследований, основанные на анализе сведений об относительно небольшой по численности группе наблюдений, позволяют считать, что обогащение аутоадипотрансплантата культурой СК повышает степень его приживления и не сопровождается повышенным риском развития РМЖ [18]. Использование обогащения адипотрансплантата СК в сочетании с факторами роста тромбоцитов также увеличивает степень приживления аутоадипотрансплантата в случаях реконструкции МЖ, не увеличивая риск рецидива ЗНО [9].

В целом, результаты исследований, посвященных онкологической безопасности применения КСЛ для реконструкции дефектов мягких тканей в локусах удаления злокачественного новообразования исследователями оцениваются неоднозначно. Многие вопросы, связанные с проблемой онкологической безопасности применения КСЛ, по-прежнему остаются без ответов.

Заключение. Поиск возможностей снижения длительности социальной реабилитации женщин, больных РМЖ, – одно из актуальных направлений научной деятельности в современной онкологии, пластической и реконструктивной хирургии. Всестороннее изучение данных исследователей, представленных ими в научной литературе, позволяет считать, что в настоящее время при оказании медицинской помощи больным РМЖ варианты применения технологий клеточной терапии возможны. Жир как источник аутологичного пластического, в том числе клеточного, материала может и должен использоваться для воссоздания утраченных тканей МЖ. Однако масштабное внедрение подобных технологий в повседневную клиническую практику пока сдерживается отсутствием научных данных репрезентативных исследований, позволяющих убедительно констатировать абсолютную онкологическую безопасность ЛФ и КСЛ как перспективных методик восстановления МЖ пациенткам, оперированным по поводу РМЖ. Тем не менее даже опубликованные данные все же позволяют с определенной надеждой считать, что после проведения ряда специальных исследований и внедрения их результатов в клиническую практику коррекция формы и объема МЖ с применением аутоадипотрансплантации, дополненной введением СК из ЖТ, со временем окажется неотъемлемым компонентом комплексной реабилитации женщин, оперированных по поводу РМЖ.

Литература

1. Божок, А.А. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» / А.А. Божок [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 17–24.
2. Дашян, Г.А. Роль стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании / Г.А. Дашян [и др.] // Вопр. онкологии. – 2015. – № 2. – С. 169–173.
3. Топузов, Э.Э. Анализ показателей качества жизни больных раком молочной железы / Э.Э. Топузов [и др.] // Профилактич. и клинич. медицина. – 2011. – Т. 3, № 40. – С. 223–225.
4. Al-Ghazal, S.K. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? / S.K. Al-Ghazal [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 1999. – № 25. – P. 571–573.
5. Barry, M. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis / M. Barry [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2011. – № 127. – P. 15–22.
6. Chandler, E.M. Implanted adipose progenitor cells as physicochemical regulators of breast cancer / E.M. Chandler [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2012. – № 109. – P. 9786–9791.
7. Crisera, C.A. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: is it safe? / C.A. Crisera [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2011. – № 128. – P. 32–41.
8. Eterno, V. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling / /V. Eterno [et al.] // Oncotarget. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 613–633.
9. Gentile, P. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma / P. Gentile [et al.] // Surg. Innov. – 2013. – № 20. – P. 370–376.
10. Ginsburg, O. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health / O. Ginsburg [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10071. – P. 847–860.
11. Grabin, S. Cell-assisted lipotransfer – a critical appraisal of the evidence / S. Grabin [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2015. – № 112. – P. 255–261.
12. Haloua, M.H. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects / M.H. Haloua [et al.] // Ann. Surg. – 2013. – № 257. – P. 609–662.
13. Huang, C.J. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without inmediate TRAM flap reconstruction / C.J. Huang [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – № 118. – P. 1079–1086.
14. Icaza, G. Epidemiological analysis of breast cancer mortality in women in Chile / G. Icaza [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2017. – Vol. 145, № 1. – P. 106–114.

15. Kamakura, T. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation / T. Kamakura [et al.] // Aesthet. Plast. Surg. – 2011. – № 35. – P. 1022–1030.
16. Karnoub, A.E. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. / A.E. Karnoub [et al.] // Nature. – 2007. – № 449. – P. 557–563.
17. Klopp, A.H. Concise review: dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? / A.H. Klopp [et al.] // Stem cells. – 2011. – № 29. – P. 11–19.
18. Kolle, S.F. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomized placebo-controlled trial / S.F. Kolle [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9898. – P. 1113–1120.
19. Kuhbier, J.W. Observed changes in the morphology and phenotype of breast cancer cells in direct co-culture with adipose-derived stem cells / J.W. Kuhbier [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 414–423.
20. Lampert, F.M. The RESTORE-2 trial: proof of safety and efficacy of „regenerative-cell enriched"; fat-grafting? / F.M. Lampert [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2012. – № 38. – P. 1231–1232.
21. Lazennec, G. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? / G. Lazennec [et al.] // Stem Cells. – 2008. – № 26. – P. 1387–1394.
22. Lee, J.W. Oncoplastic volume replacement techniques according to the excised volume and tumor location in small- to moderate-sized breasts / J.W. Lee [et al.] // Gland. Surg. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 14–21.
23. Molto Garc a, R. Fat grafting in immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae / R. Molto Garc a [et al.] // Breast Cancer. – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 134–140.
24. Muehlberg, F.L. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis / F.L. Muehlberg [et al.] // Carcinogenesis. – 2009. – № 30. – P. 589–597.
25. Organ, S.L. An overview of the c-MET signaling pathway / S.L. Organ [et al.] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2011. Vol. 3, № 1. – P. 7–19.
26. Perez-Cano, R. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial / R. Perez-Cano [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2012. – № 38. – P. 382–389.
27. Perrot, P. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence / P. Perrot [et al.] // PLoS ONE [Electronic Resource]. –2010. – Vol. 5, № 6. – e10999.
28. Pestana, I.A. Factors affecting complications in radiated breast reconstruction / I.A. Pestana [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2013. – № 70. – P. 542–545.
29. Petit, J.Y. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients / J.Y. Petit [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. – № 23. – P. 582–588.
30. Petit, J.Y. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study / J.Y. Petit [et al.] // Ann. Oncol. – 2013. – № 24. – P. 1479–1484.
31. Rigotti, G. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells / G. Rigotti [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2007. – № 119. – P. 1409–1422.
32. Silva-Vergara, C. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review / C. Silva-Vergara [et al.] // J. of Plast. Reconstr. and Aesthet. Surg. – 2016. – Vol. 69, № 4. – P. 475–481.
33. Spear, S.L. Staged breast reconstruction with saline filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications / S.L. Spear [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2000. – № 105. – P. 930–942.
34. Stralman, K. Long- term outcome after mastectomy with immediate breast reconstruction / K. Stralman [et al.] // Acta Oncol. – 2008. – № 47. – P. 704–708.
35. Sun, B. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model / B. Sun [et al.] // Cytotherapy. – 2009. – № 11. – P. 289–298.
36. Waljee, J.F. Effect of esthetic outcome after breast-conserving surgery on psychosocial functioning and quality of life / J.F. Waljee [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – № 26. – P. 3331–3337.
37. Wang, H.T. Aesthetic outcomes in breast conservation therapy / H.T. Wang [et al.] // Aesthet. Surg. J. – 2008. – № 28. – P. 165–170.
38. Zimmerlin, L. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates / L. Zimmerlin [et al.] // Tissue Eng. Part A. – 2011. – № 17. – P. 93–106.

N.S. Romanenkov, K.N. Movchan, Yu.M. Morozov

About oncological safety of cell-assisted lipotransfer application in the reconstructive surgery of mammary gland

Abstract. *Despite the obvious improvement in the examination and treatment results in patients with malignant tumors, the problems of providing medical care to this contingent of patients are still preserved. Until now, surgeries (radical mastectomy, lumpectomy) remain the main method of breast cancer treatment. Such operations, as a rule, lead to mammary glands deformities and life quality worsening of these patients. Currently, reconstructive surgery is an integral stage of the psychological rehabilitation of women after breast cancer surgical treatment. The data of researchers, who have experience in mammary glands deformities correction after surgical treatment of breast cancer, was specifically studied. In the article the information about intercellular interaction, which occurs when adipose derived stem cells are implanted into the area of malignant tumor surgical removal, was analyzed. Possible options of autologous adipose tissue (containing stem cells) transplantation application in cases of correction of breast deformities after cancer removal are discussed. Based on the results of practice of breast surgery specialists, authors concluded, that autologous adipose tissue (containing stem cells) transplantation in cases of correction of breast deformities after the surgical treatment of malignant tumors is nowadays possible by indications. Based on the information presented in publications of scientists from different countries, promising areas of research have been defined for studying the aspects of oncological safety of transplantation of autologous fat tissue (containing stem cells) for correction of breast deformities after malignant tumor removal.*

Key words*: regenerative medicine, plastic surgery, breast cancer, mesenchymal stem cells, adipose tissue, oncological safety, malignant tumors.*

Контактный телефон: +7 (905)-253-44-03; e-mail: nickrom@inbox.ru

Г.А. Громыко, Е.В. Крюков

УДК 616–089.168.86:618.12–089.819.82–036.8–06:616–01

Внезапная сердечная смерть пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором — нужна ли дальнейшая стратификация риска?

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

Резюме. *Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является «золотым стандартом» профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца в группе повышенного риска. Популяция пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором постоянно увеличивается. Однако с ростом числа наблюдений, становится очевидным, что в группе пациентов с имплантируемым кардиоверетром-дефибриллятором остается риск смерти, в том числе и внезапной. В крупных многоцентровых исследованиях вероятность внезапной сердечной смерти в группе пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибриляторами составила от 1,5 до 3,5%. Рассматриваются существующие исследования и перспективы развития стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. В связи с установленными негативными эффектами воздействия шокового разряда имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора на миокард, наиболее перспективным для улучшения прогноза в данной группе пациентов является определение пациентов с наибольшим риском возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков могут служить как непосредственным механизмом внезапной сердечной смерти, так и вести к снижению функции сердца после необходимого для их купирования шокового разряда и в дальнейшем к летальному исходу. Рассматриваемые факторы риска и системы стратификации риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий имеют перспективы широкого клинического применения. Раннее и профилактическое применение различных антиаритмических стратегий в группе пациентов высокого риска может увеличить эффективность терапии имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в снижении общей и внезапной смертности.*

Ключевые слова: *внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ишемическая болезнь сердца, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, шоковый разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, инфаркт миокарда.*

Появление в клинической практике имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) значительно улучшило прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) как среди пациентов с показаниями к вторичной профилактике, так и среди пациентов с показаниями к первичной профилактике внезапной сердечной смерти. На данный момент ИКД-терапия является «золотым стандартом» в профилактике внезапной сердечной смерти и относится к I классу рекомендаций Европейского общества кардиологов [12].

Статистика внезапной смерти пациентов с ИКД. Несмотря на описанные выше успехи ИКД-терапии у постинфарктных пациентов смертность в группе пациентов ИКД остается высокой (табл.).

В исследовании L.B. Mitchell et. al. [9] рассматриваются механизмы ВСС по данным посмертного изучения телеметрии ИКД у 320 умерших внезапно пациентов. ВСС была зарегистрирована у 90 пациентов, при этом в 68 случаях механизм смерти мог быть оценен. Так, 26% пациентов, включенных в исследование, умерли от некупированного ИКД-эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ), 29% – от возникшей после разряда

Таблица

Общая и внезапная смертность больных в основных исследованиях профилактики ВСС в группах пациентов с ИКД, %

Исследование	Общая смертность	Внезапная смерть
AVIDS	10	3,0
CASH	7,7	1,5
CIDS	8,3	3,0
MADIT II	8,3	3,5
SCD–HEFT	22 (5 лет наблюдения)	Нет данных

Примечание: AVIDS – Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Study; CASH – Cardiac Arrest Study Hamburg; CIDS – Canadian Implantable Defibrillator Study; MADIT II – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II; SCD–HEFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial.

ИКД электромеханической диссоциации, 16% – от первичной электромеханической диссоциации, 13% – от постоянно-возвратной ЖТ/ФЖ, 7% – от ЖТ/ФЖ после деактивации ИКД, 8% – другие причины.

Проблема сохраняющейся значительной смертности, в том числе и аритмической, в группах ИКД-исследований по первичной и вторичной профилактике ВСС, заставила исследователей заняться поисками механизмов и закономерностей, к ней приводящей. В более современных из вышеперечисленных исследований проводился анализ выживаемости в подгруппе пациентов, получивших терапию ИКД. В подгруппе больных, получивших любую адекватную терапию ИКД (шок или антитахикардитическая стимуляция АТС), из исследования MADIT-II [10] риск общей смертности оказался выше в 3,3–3,4 раза по сравнению с больными с ИКД, не получавшими такого лечения. Выживаемость в течение 1 года среди пациентов, получивших терапию ИКД, составила 80%. При этом выживаемость была значимо меньше в группах пациентов, имевших быструю ЖТ (>180 уд/мин) или фибрилляцию желудочков. Авторы предполагают, что такие результаты связаны с более тяжелым течением ИБС у данных пациентов. Также большее число шоков ИКД в группе пациентов с быстрыми ЖТ и ФЖ могло оказать влияние на выживаемость пациентов.

Одним из наиболее популярных исследований влияния шоковых разрядов на смертность пациентов выполнено J.E. Poole et al. [11]. Авторы проанализировали результаты наблюдения 811 пациентов с ИКД, включенных в исследование SCD-HeFT. Из исследованной группы, 33,2% пациентов получили как адекватные, так и неадекватные шоки ИКД. Адекватный шок ИКД был достоверно связан с увеличением риска смерти от любых причин в 5,68 раза, а неадекватный шок ИКД был связан с увеличением риска смерти от любых причин в 1,98 раза. Среди пациентов, выживших более 24 ч после шока ИКД, риск смерти был повышен в 2,99 раза. Основной причиной смерти пациентов после шока ИКД являлось прогрессирование сердечной недостаточности. При этом связь шокового разряда ИКД с повышенной смертностью может быть связана как с более тяжелым течением основного заболевания, так и с негативным влиянием шокового разряда ИКД на миокард и сердечную гемодинамику.

Негативные эффекты шокового разряда ИКД. По статистике в течение нескольких лет наблюдения адекватное лечение имеют около 33,2% [4] пациентов, которым ИКД был имплантирован для первичной профилактики ВСС, и примерно 47% [5, 6] пациентов, которым ИКД был имплантирован для вторичной профилактики ВСС. Антитахикардитическая стимуляция может купировать 70–80% эпизодов желудочковой тахикардии как быстрой, так и медленной [16]. К сожалению, купирование фибрилляции желудочков антитахикардитической стимуляцией невозможно. Шоковый разряд является болезненным событием для больных, имеющих ИКД, и ведет к снижению качества жизни. По данным H.C. Kampinus et al. [7] 22–66% пациентов предъявляли жалобы на клинически значимые симптомы депрессии и 31–83% пациентов предъявляли жалобы на клинически выраженные симптомы тревоги в течение первого года после имплантации ИКД. На выраженность болевых ощущений и психических расстройств после шокового разряда ИКД может влиять энергия шокового разряда [14], тип шокового разряда (монофазный или бифазный) [13] и собственные психологические характеристики пациента [17]. Кроме того, шоковый разряд ИКД является независимым предиктором смерти пациентов в первую очередь от сердечной недостаточности.

D.P. Zipes et al. [18] наблюдали транзиторные негативные изменения функции сердца после шокового разряда ИКД: желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков; полная атриовентрикулярная блокада; увеличение порогов стимуляции; механическая дисфункция предсердий или желудочков; значимое увеличение уровней тропонина I; снижение уровня выделения лактата митохондриями; подъем сегмента S–T; локальные изменения характеристик регистрируемой правожелудочковым электродом эндограммы.

Доказано, что шок ИКД, являясь электрической травмой миокарда, может самостоятельно ухудшать прогноз и вести к смерти пациентов.

Факторы риска смерти у больных с ИКД. В ряде исследований [3–5,8] прослеживались закономерности в группах пациентов с ИКД, которые связаны с большим риском срабатывания и большим риском смерти больных. Так, в исследовании A.E. Buxton et al. [4] были определены факторы риска аритмической смерти в группе пациентов с первичной профилактикой внезапной сердечной смерти. К ним относились неустойчивая ЖТ, фибрилляция предсердий, анамнез хронической сердечной недостаточности (ХСН), старший возраст, фракция выброса левого желудочка менее 30%, нарушения внутрижелудочкового проведения, индуцируемая ЖТ. Исследователи показали, что у пациентов с фракцией выброса менее 30%, не имеющих ни одного из вышеперечисленных дополнительных факторов риска, вероятность аритмической смерти в течение 2 лет составляет менее 5%. С другой стороны, пациенты, имеющие несколько факторов риска, но большую ФВ ЛЖ (30–40%), могли иметь риск аритмической смерти значительно выше (>10% в течение 2 лет). Результатом исследования стало создание балльной системы определения пациентов высокого риска аритмической смерти, которая, однако, не получила в дальнейшем широкого применения в клинической практике. Вероятным объяснением этому может быть тот факт, что наибольшее количество баллов получили бы пациенты с показаниями к не получившей широкого применения на момент исследования сердечной ресинхронизирующей терапии.

По материалам исследования MADIT-II J. Goldenberg et al. [5] определили, какие пациенты с ИКД находятся в группе повышенного риска, и разработали балльную систему оценки риска смерти от

любых причин. Значимыми факторами риска смертности оказались функциональный класс ХСН>II, уровень креатинина крови >0,25 мг/дл, возраст более 70 лет, ширина комплекса QRS>120 мс, фибрилляция предсердий. За каждый фактор риска начислялся 1 балл, пациенты, имеющие ≥3 баллов, расценивались как группа высокого риска. Статистический анализ показал, что пациенты с ИКД из группы высокого риска и из группы очень низкого риска (0 баллов) не имеют преимуществ в выживаемости по сравнению с контрольной группой. Пациенты с одним – тремя факторами риска имели наибольшие преимущества в выживаемости по сравнению с контрольной группой.

Исследование LOHCAT [3], выполненное группой голландских авторов, включило в себя 456 пациентов, страдающих ИБС с вторичной профилактикой ВСС. Авторы изучали факторы риска возникновения быстрых (быстрее 188 уд/мин) желудочковых аритмий в данной группе пациентов. Наиболее важным предиктором явилась фибрилляция предсердий, также с риском быстрых ЖА была статистически связана ширина комплекса QRS, фракция выброса и желудочковая тахикардия в анамнезе.

D.B. Kramer et al. [8] проанализировали результаты наблюдения 2717 пациентов с ИКД для первичной и вторичной профилактики ВСС. Задачей исследователей было определить, какие пациенты имеют крайне высокий риск общей смертности. S.G. Priori [12]. В существующих показаниях указывают, что пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года [12] не должны получать ИКД. Исследователи попытались выделить группу высокого риска и разработали балльную систему оценки риска общей смертности. Баллы начислялись пациентам старше 70 лет, с уровнем креатинина крови более 200 мг/л, фракцией выброса левого желудочка менее 20%, генерализованным атеросклерозом. Пациенты, получившие более 3 баллов по предложенной шкале, имели в 4 раза больший риск смерти по сравнению с пациентами, имевшими менее 3 баллов.

Было разработано несколько систем стратификации риска в группе пациентов с ИКД, однако в большинстве своем они были ориентированы на стратификацию риска смерти от любых причин. В большинстве исследований популяции включали в себя как пациентов с низкой, так и с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Исследований стратификации риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка до недавнего времени опубликовано не было.

Г.А. Громыко [1] предложил балльную систему стратификации риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ИКД, перенесших инфаркт миокарда. Эта система включила в себя наличие признаков генерализованного атеросклероза, наличие полной блокады правой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ), наличие дилатации левого желудочка более 202 мл при отсутствии его гипертрофии более 11 мм, наличие поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, значения расчетного процента рубцовой ткани в левом желудочке, оцененного по методу Selvester [15] с использованием стандартной двенадцатиканальной ЭКГ.

Важной особенностью предложенной автором балльной системы является то, что входящие в нее признаки непосредственно характеризуют тяжесть течения основного и важнейших сопутствующих заболеваний в данной группе пациентов. Интересна роль наличия гипертонической болезни у пациентов в выделенной группе максимального риска. С одной стороны, гипертоническая болезнь, безусловно, является фактором, потенцирующим прогрессирование генерализованного атеросклероза[2]. С другой стороны, гипертрофия левого желудочка, в большинстве случаев вызываемая гипертонической болезнью, не являлась значимым фактором риска ВСС у больных с ИКД.

Таким образом, дальнейшая стратификация риска ВСС у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ИКД не только выполнима, но и крайне необходима в практике врача-кардиолога.

Определяя группу пациентов с высоким риском мотивированных срабатываний ИКД, практикующие врачи в дальнейшем смогут применять именно в этой группе пациентов более активную лечебную тактику. Изменение лечебной тактики в группе пациентов высокого риска может увеличить клиническую и экономическую эффективность применения профилактической антиаритмической терапии. Регламентация применения антиаритмической терапии только у пациентов высокого риска в группе первичной профилактики ВСС может уменьшить популяцию пациентов, имеющих побочные эффекты при применении препаратов – с одной стороны, а с другой – увеличить процент пациентов из группы высокого риска, получающих антиаритмическую терапию.

Литература

1. Громыко, Г.А. Стратификация риска жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, перенесших инфаркт миокарда: дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Громыко. – СПб. – 2014. – С. 70.
2. Крюков, Е.В. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий / Крюков Е.В. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (1). – С. 41–50.
3. Borleffs, C.J.W. Recurrence of ventricular arrhythmias in ischaemic secondary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: long-term follow-up of the Leiden out-of-hospital cardiac arrest study (LOHCAT) / C.J.W. Borleffs [et al.] // European Heart Journal. – 2009. – № 30. – P. 1621–1626.
4. Buxton, A.E. Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Lessons From the MUSTT Study / A.E. Buxton [et al.] // J. Am. CollCardiol. – 2007. – Vol. 50, № 12. – P. 1150–1157.
5. Goldenberg, I. Risk Stratification for Primary Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction / I. Goldenberg [et al.] // J. Am. CollCardiol. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 288–296.

6. Dhar, R. Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II) / R. Dhar [et al.] // Heart Rhythm. – 2008. – № 5. – P. 807–813.
7. Kamphuis, H.C. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study / H.C. Kamphuis [et al.] // Europace. – 2003. – № 5 (4). – P. 381–389.
8. Kramer, D.B. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators / D.B. Kramer [et al.] // HeartRhythm. – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 42–46.
9. Mitchell, L.B. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation / L.B. Mitchell [et al.] // J. Am. CollCardiol. – 2002. – № 39 (8). – P. 1323–1328.
10. Moss, A.J. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator / A.J. Moss [et al.] // Circulation. – 2004. – № 110 (25). – P. 3760–3765.
11. Poole, J.E. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure / J. E. Poole [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2008. – № 359. – P. 1009–1017.
12. Priori, S.G. 2015 ESC Guidelines for the managementof patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / S.G. Priori [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – № 36. – P. 2793–2867.
13. Schron, E.B. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks / E.B. Schron [et al.] // Circulation. – 2002. – № 105 (5). – P. 589–594.
14. Steinhaus, D.M. Internal defibrillation: pain perception of low energy shocks / D.M. Steinhaus [et al.] // Pacing ClinElectrophysiol. – 2002. – № 25 (7). – P. 1090–1093.
15. Strauss, D.G. ECG Quantification of Myocardial Scar in Cardiomyopathy Patients With or Without Conduction Defects : Correlation With Cardiac Magnetic Resonance and Arrhythmogenesis / D.G. Strauss [et al.] // Circulation Arrhythmia Electrophysiology. – 2008. – № 1. – P. 327–336.
16. Wathen, M.S. Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial Results /M.S. Wathen [et al.] // Circulation. – 2004. – № 110. – P. 2591–2596.
17. Van den Broej, K.C. Shocks, personality, and anxiety in patients with implantable defibrillator / K.C. Van den Broej [et al.] // Pacing ClinElectrophysiol. – 2008. – № 31 (7). – P. 850–857.
18. Zipes D.P. Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium / D.P. Zipes [et al.] // American Journal of Cardiology. – 1975. – № 36. – P. 37–44.

G.A. Gromyko, E.V. Kryukov

Sudden cardiac death of patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillator — a need for further risk stratification?

Abstract. *Implantation of cardioverter-defibrillator is a «gold standard» procedure for sudden cardiac death prevention in a high risk group of patients with coronary artery disease. Population of patients with an implantable cardioverter-defibrillator is growing. According to increasing knowledge about natural history of patients with implantable cardioverter-defibrillator, risk of sudden cardiac death in this group is still significant. In big trials there are about 1,5–3,5% of patients with implantable cardioverter-defibrillator dying from sudden cardiac death. In this issue, current studies and future directions of sudden cardiac death stratification in patients with implantable cardioverter-defibrillator are discussed. Implantable cardioverter-defibrillator shock is known to be a negative risk factor of sudden and all-cause mortality. Ventricular tachycardia or ventricular fibrillation can be the direct mechanism of sudden cardiac death or increase non-sudden cardiac death incidence by negative effects on myocardium of implantable cardioverter-defibrillator shocks. Risk factors and risk stratification systems of life-threating ventricular arrhythmias have a potential for wide clinical usage. An early or preventive antiarrhythmic therapy in high risk group can decrease sudden and all-cause mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillator and make this therapy more effective.*

Key words*: sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, coronary artery disease, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, implantable cardioverter-defibrillator shock, myocardial infarction.*

Контактный телефон: +7-916-797-39-17; e-mail: gromyko2010@list.ru

УДК 616.37–006.4–07

Т.Ш. Моргошия, С.С. Мосоян

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: современные принципы диагностики и лечебной тактики

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. *Отмечено, что значительная часть нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы являются нефункционирующими, т. е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды, и вследствие этого не сопровождающимися характерными клиническими проявлениями. В ряде случаев при нефункционирующей опухоли она обнаруживается случайно и является по сути дела инциденталомой. К сожалению, нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов нейроэндокринных опухолей и развитии раковой кахексии. Показано, что за последние годы некоторые авторы отмечают положительный сдвиг – в первый год от начала заболевания причину болезни удается установить в 45–55% наблюдений. Диагностика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. В настоящее время единственным радикальным методом лечения функционирующих гормональных опухолей поджелудочной железы является хирургический. Указано, что симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного. Показанием к хирургическому лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считается размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что является фактором риска отдаленных метастазов. Согласно современным пациенты с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в 70–92% случаев они являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию. Считается, что большие размеры опухолей не являются противопоказанием к операции, а если новообразование нефункционирующее, размером до 1 см, то возможно кратковременное наблюдение. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылущены, либо если это возможно – широко иссечены. Анализируется рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов, которые дают возможность значительно продлить жизнь, улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.*

Ключевые слова: *поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, желудочно-кишечный тракт, инсулинома, гастринома, ВИПома, клиническая картина, диагностика, дифференцировка, хирургическое лечение, консервативные методы лечения.*

Введение. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) являются достаточно редкими заболеваниями, встречающимися, по данным современных исследований, примерно у 2–5 человек на 1 млн населения в год и составляют 5% от всех опухолей pancreas [6, 9]. НЭО образованы клетками с фенотипом, подобным нормальным энтерохромаффинным клеткам, вырабатывающим гормоны. Выделяют приблизительно 14 различных видов подобных клеток, что делает желудочно-кишечный тракт фактически самым большим эндокринным органом человека. Отличительной особенностью нейроэндокринных клеток является секреция общих и специфических маркеров. К общим маркерам, выделяемым всеми клетками, относятся хромогранин А, синаптофизин и нейрон-специфическая энолаза [12].

Опухоли из нейроэндокринных клеток ПЖ нередко бывают злокачественными (10–15% вырабатывающих инсулин, до 80% – глюкагон, 70–92% – нефункционирующих) [6]. Значительная часть НЭО ПЖ являются нефункционирующими, т. е. не секретирующими в кровь различные гастроинтестинальные гормоны и полипептиды, и вследствие этого не сопровождающимися характерными клиническими проявлениями. В ряде случаев НЭО обнаруживается случайно и является по сути дела инциденталомой [16]. К сожалению, нередко диагностический поиск начинается при выявлении отдаленных метастазов НЭО и развитии раковой кахексии [4].

В начале XX в. впервые был предложен термин «карциноид» для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением [3]. В 1969 г. A. Pearse [23] предложил использовать аббревиатуру APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, что означает захват и декарбоксилирование предшественников аминов) для клеток, способных продуцировать нейрон-специфические полипептидные гормоны и биогенные амины.

Приводим классификацию НЭО ПЖ Всемирной организации здравоохранения 2010 г. [12, 20], которая включает 3 класса в зависимости от индекса пролиферативной активности Ki-67% (количество митозов) и является наиболее прогрессивной в настоящее время:

1. Grade 1 (индекс Ki-67) менее 2;
2. Grade 2 (индекс Ki-67) 2–20;
3. Grade 3 (индекс Ki-67) более 20.

НЭО ПЖ могут быть доброкачественными и злокачественными; гормонально-активными и нефункционирующими. Среди нефункционирующих опухолей 40–50% бывают злокачественными, а иногда их число достигает 70% [10, 18]. В настоящее время функционирующие опухоли pancreas принято делить на две группы: ортоэндокринные, секретирующие гормоны, свойственные физиологической функции островков, и параэндокринные, выделяющие гормоны, не свойственные им [9]. Как правило, новообразованиям островков Лангерганса, особенно злокачественным, свойственна полигормональная секреция. «Чистые» опухоли являются редкостью. Тем не менее превалирование секреции того или иного гормона приводит к развитию определенного клинического эндокринного синдрома.

Перед врачами, занимающимися проблемами диагностики и лечения НЭО, стоят 3 последовательно решаемые задачи: 1) установление синдромного диагноза (при функционирующей опухоли); 2) проведение топической диагностики; 3) определение лечебной тактики.

Как правило, в настоящее время постановка синдромного диагноза у этих больных не представляет больших сложностей. Труднее обстоит дело с топической диагностикой НЭО, так как размеры более чем половины из них не превышают 1 см. Также немалые трудности возникают при диагностике синдрома множественной эндокринной неоплазии, частью которого в 15–60% случаев является НЭО поджелудочной железы [4, 13]. До конца не определен наиболее рациональный диагностический алгоритм при случайном выявлении опухоли или ее отдаленных метастазов.

Ортоэндокринные опухоли. Инсулинома – опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется гипогликемическим симптомокомплексом [1, 9]. Ее типичные признаки характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 году: а) развитие приступов спонтанной гипогликемии с потерей сознания натощак или после физической нагрузки; б) снижение уровня сахара крови (ниже 2,2 ммоль/л) во время приступа; в) быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до развития ожирения, обусловленное необходимостью частого приема углеводной пищи в качестве «лекарства» [4]. Среди лабораторных показателей при подозрении на инсулиному важное значение имеет исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ), проинсулина и С-пептида. Подавляющее число инсулином не превышает в размерах 0,5–2 см в диаметре, вследствие чего у 20% больных их не удается обнаружить даже при повторных вмешательствах [9]. Злокачественные инсулиномы составляют 10–15% от общего их числа, причем треть из них метастазирует [4, 13]. У 4–14% больных инсулиномы множественные, причем около 2% новообразований располагаются вне pancreas (дистопия) [11].

Глюкагонома (опухоль Маллисона) – опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, секретирующих глюкагон. Глюкагономы обычно достигают значительных размеров. Они встречаются с частотой 1 случай на 20 млн населения в год [11]. Эти опухоли располагаются чаще всего в теле или хвосте pancreas и только 20% в головке органа. В 86% случаев альфа-клеточные образования злокачественны. При глюкагономах развивается сложный симптомокомплекс, наиболее часто включающий дерматит, диабет, анемию и похудание [3, 13]. Лечение больных глюкагономой – хирургическое и химиотерапевтическое. Препаратами выбора при глюкагономе являются стрептозотоцин и дакарбазин, позволяющие годами поддерживать ремиссию злокачественного процесса [9, 10].

Соматостатинома (дельта-клеточная опухоль островков Лангерганса) – встречается крайне редко [3]. При ней часто отмечается холелитиаз, сахарный диабет, диарея или стеаторея, гипохлоргидрия, анемия, похудание. По-видимому, многие проявления опухоли являются результатом блокирующего действия соматостатина (лекарственный препарат сандостатин (октреотид) – синтетический аналог этого гормона) на ферментативную функцию ПЖ и секрецию других гормонов островками Лангерганса, вследствие чего этот симптомокомплекс иногда называют «ингибирующий синдром» [10, 21].

Параэндокринные опухоли. Гастринома (синдром Золлингера – Эллисона – СЗЭ) – опухоль из G-клеток, которые в физиологических условиях в ПЖ либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. Данный тип НЭО занимает второе место по частоте среди всех гормонально-активных новообразований ПЖ (20–30%), уступая первое место лишь инсулиноме [5]. Гастриномы встречаются довольно редко. По современным данным, ежегодно выявляют 2–4 новых случая на 1 млн населения и примерно у 0,1% больных язвенной болезнью, 0,6% среди лиц, оперируемых по поводу язвенной болезни, и у 2% пациентов с рецидивом язвы после произведенного ранее хирургического вмешательства по поводу гастродуоденальных язв [9, 13]

В 1955 г. американскими хирургами Золлингером и Эллисоном был описан синдром, который назван СЗЭ с наличием характерного комплекса симптомов: тяжелой рецидивирующей язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, гиперсекреторной активностью слизистой оболочки желудка и эндокринных гастрин-продуцирующих опухолей (ПЖ или иной локализации) [3]. В pancreas в 75% случаев опухоли локализуются в головке, растут хотя и медленно, но обладают более злокачественным потенциалом, чем дуоденальные, и могут давать метастазы в лимфатические узлы или печень (75–80% уже на момент диагностики) [3, 11]. Четко прослеживается вероятность

озлокачествления гастрином в зависимости от размеров первичной опухоли. Спорадические гастриномы растут медленно, в 34% случаев они бессимптомны. Как уже отмечалось, гастриномы после инсулином занимают второе место среди эндокринных опухолей поджелудочной железы. Характерным признаком для СЗЭ является диарея (до 30 раз в сутки), которая наблюдается у 30–65% больных, а у 10–20% пациентов диарея является ведущим клиническим симптомом, иногда сочетаясь с умеренно выраженными диспептическими расстройствами при отсутствии болей в животе [4]. Диарея может быть как постоянной, так и интермиттирующей. Диагноз гастрином ставится в первую очередь с помощью биохимических исследований. В крови у пациентов обнаруживают повышение уровня гастрина G-17 в 80% случаев, в 20% – G-34. Если pH желудочного сока более 2,5, диагноз гастриномы можно исключить. Кроме упомянутых вариантов гастрина, гастриномы в 17–50% случаев секретируют панкреатический пептид, в 20–30% – инсулин, в 33% – глюкагон, в 35% – соматостатин, в 29% – мотилин, в 20% – нейротензин, в 10% – гастрин релизинг-пептид, хромогранины А, В и С [13]. У 93% пациентов обнаруживаются пептические язвы, в 36% случаев они множественные. Возникающие при этом осложнения (перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела) – основная причина летальности [11, 13].

Характерным для СЗЭ является устойчивость к проводимому стандартному противоязвенному лечению. Лишь применение современных мощных антисекреторных препаратов в довольно высоких дозировках позволяет купировать болевой синдром. На сегодняшний день хирургический метод способен излечить больных гастриномой. После удаления первичной опухоли симптомы, связанные с гиперсекрецией гормонов, исчезают. Однако в большинстве случаев гастриномы широко метастазируют в печень, лимфатические узлы, кости. При метастазах в печень лишь 30% пациентов доживают до 5 лет [18].

ВИПома (синдром Вернера – Моррисона) – опухоль ПЖ, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и составляет около 5% всех гормонопродуцирующих опухолей pancreas. Иногда заболевание называют панкреатической холерой. Более 70% ВИПом злокачественны (по некоторым данным, в 85–100%), причем у 2/3 больных на момент установления диагноза имеются печеночные метастазы. Они могут также метастазировать в легкие, кости, кожу [10, 13]. В клинической картине *ВИПомы* на первый план выходит постоянная или интермиттирующая диарея в объеме более 1 л в сутки, а иногда достигающая 10–15 л. Это приводит к выраженному обезвоживанию организма и водно-электролитным нарушениям. Хирургическое лечение эффективно только при радикальном удалении всей функционирующей опухолевой ткани, что удается далеко не всегда [2, 6]. При невозможности установить локализацию опухоли при явных клинико-лабораторных проявлениях заболевания рекомендуется резекция дистальной части ПЖ, где наиболее часто локализуется ВИПома.

Кортикотропинома – эндокринная опухоль ПЖ. Эктопическая секреция адренокортикотропно-подобного гормона может наблюдаться во многих органах и тканях, в том числе и в pancreas. Клинический симптомокомплекс при этом выражается глюкокортикоидным гиперкортицизмом. Эктопическая кортикотропинома ПЖ обычно выявляется уже в стадии метастазирования, поэтому хирургическое лечение заболевания заключается в паллиативном вмешательстве. Рекомендуется двусторонняя адреналэктомия, что устраняет проявления гиперкортицизма. Возможно также медикаментозное воздействие на функцию коры надпочечников с помощью хлодитана и элиптена [9]. По последним данным, применение сандостатина дает хорошие результаты [13, 15].

Паратиринома – гормональная опухоль ПЖ. Гиперкальциемия как ведущий признак эндокринных опухолей поджелудочной железы – явление редкое. Эктопическая секреция паратгормона при апудомах ПЖ окончательно не доказана, поскольку трудно решить, являются ли проявления гиперпаратиреоза результатом опухоли pancreas или это составная часть множественной эндокринной неоплазии [3, 10], которая нередко наблюдается при островковоклеточных новообразованиях.

Карциноиды (серотониномы) представляют наиболее частую группу НЭО желудочно-кишечного тракта. В ПЖ они встречаются очень редко, их описано в литературе всего 100 случаев. Это злокачественные опухоли, которые в 69–88,4% случаев дают метастазы и резистентны к терапии [18]. Карциноиды развиваются из так называемых ЕС-клеток ПЖ с неизвестной физиологической функцией. Характерной особенностью для них является продукция серотонина. При высоком уровне серотонина у пациентов наблюдается карциноидный синдром, характеризующийся наличием так называемых «приливов», повышением артериального давления, диареей, сердечно-сосудистыми расстройствами и т. д. (подробнее см. в разделе клиника и диагностика). Наиболее часто карциноиды обнаруживаются в легких, в тонкой и прямой кишках. Карциноидные опухоли составляют 0,1% всех злокачественных новообразований человека и 1% от злокачественных опухолей пищеварительного тракта [10]. Возникают карциноиды из желудочно-кишечных энтерохромаффинных клеток. К моменту постановки первичного диагноза метастазы определяются у 45% больных. Пятилетняя выживаемость всех карциноидов независимо от локализации составляет примерно 50% [13].

Лабораторная диагностика позволяет выявить в крови пациентов высокие уровни серотонина, гистамина и 5-окситриптофана, а также повышенную экскрецию с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты. Медикаментозное лечение карциноидного синдрома заключается в комбинированном использовании антагонистов H1- и H2-рецепторов гистамина или

метилдопы. Положительный эффект получен от применения сандостатина [9, 21].

Диагностика. За последние годы некоторые авторы отмечают положительный сдвиг – в первый год от начала заболевания причину болезни удается установить в 45–55% наблюдений [4].

Лабораторная диагностика НЭО в настоящее время основана на определении уровня неспецифических маркеров опухолей и прежде всего хромогранина А и синаптофизина.

Топическая диагностика НЭО состоит из последовательно чередующихся двух этапов: дооперационной и интраоперационной диагностики. Первым и наиболее простым из них является ультразвуковое исследование (УЗИ) [7]. Однако диагностические возможности УЗИ значительно ограничены необходимостью в большинстве случаев выявлять основной очаг и его метастазы размерами менее 2 см, а нередко и до 5–10 мм. Следующий ультразвуковой метод диагностики – это эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ). Методика получила широкое распространение относительно недавно. Однако этот метод диагностики в настоящее время стал одним из ведущих во всем мире, позволяющим выявлять до 80–95% НЭО, и является зачастую единственным исследованием, позволяющим обнаружить локализацию образования до 5–6 мм, а также гастриномы в двенадцатиперстной кишке [4].

К неинвазивным методам диагностики, несущим лучевую нагрузку, прежде всего относится компьютерная томография (КТ). В настоящее время для выявления очаговых образований ПЖ применяется КТ только с внутривенным усилением. Этот способ диагностики позволяет локализовать до 45–70% всех НЭО гепатопанкреатодуоденальной области и их метастазов [4, 9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется в целях диагностики НЭО довольно давно, однако она не получила для этой цели широкого распространения. Чувствительность МРТ составляет 55–90% [4]. Диагностические возможности и КТ, и МРТ значительно снижаются при необходимости выявить локализацию множественных гастринов и инсулином [11, 14].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – новая методика диагностики злокачественных опухолей с использованием различных естественных метаболитов, меченных радиоактивными изотопами. В отличие от методик структурного сканирования (УЗИ, КТ, МРТ) ПЭТ является вариантом функционального сканирования с высокой разрешающей способностью и обладает специфичностью (до 95%) – это единственная неинвазивная специфичная методика [10, 17].

Сцинтиграфия с аналогами соматостатина, меченными In-111, для диагностики НЭО применяется уже более 40 лет и в настоящее время является обязательной при проведении диагностического поиска в большинстве стран мира. Ее чувствительность довольно высока, составляя в среднем 60–85%, и не зависит от размера очага, позволяя выявить НЭО до 5 мм в диаметре и их отдаленные метастазы [4, 18]. Среди инвазивных методик топической диагностики НЭО гепатопанкреатодуоденальной области наибольшее распространение получила ангиография (суперселективная целиакография и верхняя мезентерикография). Данная методика позволяет в 70–85% случаев поставить правильный диагноз, так как НЭО часто гиперваскулярны [9]. Отрицательными моментами ангиографии являются относительно высокое число ложноположительных результатов и несоответствие данных о локализации опухоли на основании пред- и интраоперационных исследований, достигающие иногда 5–30% [4].

Существует ряд методов диагностики, основанных на определении гормональной активности НЭО. Технику чрескожно-чреспеченочной катетеризации воротной вены (ЧЧКВВ) разработали и впервые описали в – 70-х годах XX в., и с этого времени для топической диагностики гормонально-активных НЭО стала применяться и суперселективная катетеризация вен pancreas с забором крови и определением в ней уровня гормона, продуцирующегося опухолью. Чувствительность методики достигает 85–100%, и на нее не влияют ни размер, ни расположение опухоли [9]. В 90-е годы прошлого столетия разработали метод определения локализации инсулином – забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции – артериально стимулированный забор крови различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня ИРИ и С-пептида. Чувствительность данной методики также, как и ЧЧКВВ, достигает 89–100%. Однако, в отличие от ЧЧКВВ, она лишена осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени. В последние годы для улучшения результатов интраоперационной ревизии обязательным стало применение интраоперационного УЗИ, которое позволяет выявить инсулиному и другие интрапанкреатические опухоли, а также их метастазы в 95–100% случаев [4, 9].

Таким образом, диагностика НЭО поджелудочной железы является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты.

Лечение НЭО ПЖ. В настоящее время единственным радикальным методом лечения функционирующих НЭО поджелудочной железы является хирургический. Симптоматическая терапия может рассматриваться лишь как этап предоперационной подготовки больного [1, 12]. Показанием к хирургическому лечению в этой ситуации наряду с неэффективностью консервативного лечения считается размер обнаруживаемых образований 2 см и более, что является фактором риска отдаленных метастазов [6, 22].

Согласно современным воззрениям, пациенты с нефункционирующими НЭО ПЖ подлежат хирургическому лечению. Учитывая, что в 70–92% случаев НЭО являются злокачественными, чаще применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную

резекцию [6]. Большие размеры опухолей не являются противопоказанием к операции, а если новообразование нефункционирующее, размером до 1 см, возможно кратковременное наблюдение. Любые опухоли, обнаруженные в области поджелудочной железы, должны быть вылущены либо, если это возможно, широко иссечены. В ходе операции удаляют все дуоденальные опухоли, все опухоли в головке pancreas и при необходимости выполняют панкреатодуоденальную резекцию, центральную резекцию или дистальную резекцию ПЖ. В большинстве случаев тактика при НЭО (исключая гормонально активные) должна быть такой же, как при раке ПЖ. При нефункционирующих злокачественных НЭО показана расширенная и даже комбинированная резекция (с удалением соседних органов) [6, 8]. Полное удаление опухоли и метастазов в печень дает возможность добиться 80% 5-летней выживаемости [19, 22]. Иллюстрацией онкологической перспективности и необходимости циторедуктивных вмешательств на современном этапе является трансплантация печени при ее изолированном метастатическом поражении [17].

В то же время лечение метастатических форм НЭО невозможно без дополнительной химио- и симптоматической терапии.

Лечение интерфероном показано при опухолях с низкой пролиферативной активностью как в первой, так и во второй линии, а также в качестве второй линии после химиотерапии. Комбинация интерферона и аналогов сандостатина целесообразна при клинически манифестированных формах НЭО [13].

В последнее время открылись новые возможности терапии злокачественных нейроэндокринных опухолей, что связано с внедрением в клиническую практику радионуклидной терапии октреосканом. 5-летняя выживаемость пациентов, пролеченных этим методом, составила 50%.

В настоящее время принято считать, что комбинация стрептозотоцина и доксорубицина более эффективна при высокодифференцированных НЭО, а при анаплазированных НЭО предпочтение отдается сочетанию цисплатина и этопозида (эффект достигается в 67% случаев). На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [15].

Заключение. Основными лечебными задачами при НЭО ПЖ являются удаление первичной опухоли, торможение опухолевого роста, подавление гормональной экспрессии, улучшение качества жизни больных. Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом, дающим возможность добиться выздоровления. Рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Литература

1. Бойко, Н.И. Апудомы поджелудочной железы. Современные подходы к методам диагностики и хирургического лечения больных / Н.И. Бойко, М.П. Павловский, Р.В. Кеминь // Соврем. аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 51–55.
2. Горбунова, В.А. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей / В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, А.Е. Кузьминов // Соврем. онкология. – 2010. – № 1. – С. 30–35.
3. Гуревич, Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / Л.Е. Гуревич // Практ. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 193–201.
4. Егоров, А.В. Вопросы диагностики нероэндокринных опухолей поджелудочной железы / А.В. Егоров, Н.М. Кузин // Практ. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 206–212.
5. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей / Е.Н. Имянитов // Практ. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 202–205.
6. Коханенко, Н.Ю. Трудности дифференциальной диагностики нефункционирующих нейроэндокринных опухолей и экзокринного рака поджелудочной железы / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 31–38.
7. Коханенко, Н.Ю. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 62–68.
8. Коханенко, Н.Ю. Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции / Н.Ю. Коханенко [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 48–51.
9. Кузин, Н.М. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / Н.М. Кузин, А.В. Егоров. – М.: Медицина, 2010. – 208 с.
10. Кэплин, М. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей / М. Кэплин, Л. Кволс . – М.: Практ. Медицина. – 2011. – 224 с.
11. Симоненко, В.Б. Нейроэндокринные опухоли / В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, А.В. Маканин. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 240 с.
12. Черноусов, А.Ф. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко / А.Ф. Черноусов, А.В. Егоров, Г.Х. Мусаев // Хирургия. – 2013. – № 7. – С. 13–19.
13. Янкин, А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта / А.В. Янкин // Практ. онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 227–233.
14. Caplin, M.E. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors / M.E. Caplin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 224–233.
15. De Dosso, S. The targeted therapy revolution in neuroendocrine tumors: in search of biomarkers for patient selection and response evaluation / S. De Dosso [et al.] // Cancer Metastasis Rev. – 2013. – Vol. 32 (3–4). – P. 465–477.
16. Fraenkel, M. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature / M. Fraenkel [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2014. – Vol. 21 (3). – P. 153–163.
17. Frilling, A. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases / A. Frilling [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 8–21.
18. Kalt, G.A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors / G.A. Kalt, G.M. Besser, A.B. Grossman // End. Reviews. – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 458–511.
19. Mayo, S.C. Emerging Approaches in the Management of Patients with Neuroendocrine Liver Metastasis: Role of liver-directed and systemic therapies / S.C. Mayo [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2013. – Vol. 216 (1). – P. 123–134.
20. McCall, C.M. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both

Ki-67 proliferative index and mitotic rate / C.M. McCall [et. al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2013. – Vol. 37 (11). – P. 1671–1677.

21. Oumpanakis, C. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / C. Oumpanakis, M.E. Caplin // Semin. Oncol. – 2013. – Vol. 40 (1). – P. 56–68.

22. Partelli, S., GEP-NETS update: surgery of neuroendocrine tumors / S. Partelli [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171 (4). – P. 153–162.

23. Pearse, A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept / A.G. Pearse // J. Histochem. Cytochem. – 1969. – Vol. 17. – P. 303–313.

T. Sh. Morgoshiya, S.S. Mosoyan

Neuroendocrine pancreatic tumors: contemporary principles of diagnostics and treatment tactics

Abstract. *Noted, that a significant part of the neuroendocrine pancreatic tumors are nonfunctioning, id est. not secreting into blood a variety of gastrointestinal hormones and polypeptides and as a result, not accompanied by typical clinical manifestations. In some cases, with nonfunctioning tumors it occurs randomly and is in fact appears to be incidentaloma. Unfortunately, the scan search often starts in the detection of distant metastases of neuroendocrine tumors and development of cancer cachexia. It is shown that in recent years some authors have noted a positive shift – in the first year from the onset of the disease, the cause of the disease cannot be defined in 45–55% of cases. Diagnostics of neuroendocrine tumors of the pancreas is a highly complex task, the solution of which depends on the choice of treatment and its remote results. Currently, the only radical method of treatment of hormonally functioning tumors of the pancreas is a surgical method. It is shown that symptomatic therapy can be only considered as a stage of preoperative preparation of a patient. The indication for surgical treatment in this situation, along with the ineffectiveness of conservative treatment is the size of detectable formations of 2 cm or more, which is a risk factor of distant metastases. According to modern views, patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas are subjects for surgical treatment. Given that in 70–92% of cases they are malignant, most often distal or extensive pancreatoduodenal resection used. Currently, it is noted that the large size of the tumors are not a contraindication to surgery and if the tumor dormant and up to 1 cm size, then a short-term observation is possible. Any tumors found in the pancreas, need to be enucleated or, – if possible – widely excised. There are analyzed the rational and integrated use of modern arsenal of surgical and therapeutic methods, which significantly prolong life, improvement of its quality in patients with metastatic forms of neuroendocrine tumors of the pancreas.*

Key words: *pancreas, neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, insulinoma, gastrinoma, Vipoma, clinical picture, diagnosis, differentiation, surgical treatment, conservative methods of treatment.*

Контактный телефон: +7-905-207-05-38; e-mail: temom1972@mail.ru

УДК 574.23:612.014.45: [612.017.1:616] (049)

И.Ю. Коваленко[1], А.В. Степанов[1], А.Б. Селезнёв[1],
С.Н. Сергеев[2], Э.Р. Божедомова[1], В.Н. Наумов[1]

Иммунопатологические нарушения как одна из причин развития энцефалопатии при длительном воздействии низкочастотного шума

[1]Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург
[2]Научно-исследовательский институт прикладной акустики, Дубна

Резюме. *Анализируются патологические изменения воздействия низкочастотного шума на иммунную систему экспериментальных животных и человека как возможный фактор формирования энцефалопатии. Выявлено определенное сходство возникающих последствий с биологическим действием инфразвука. Показана возможность формирования звуковых упругих (сдвиговых) волн (соразмерных с размерами клеток и клеточных органелл) в теле человека в условиях высокоинтенсивного низкочастотного шума с развитием деформационных сдвигов в биологических структурах и последующим повреждением органов и тканей. Установлено, что в результате прямого воздействия низкочастотного шума могут происходить повреждение мембран нервных, иммуннокомпетентных клеток и нарушение гематоэнцефалического барьера. Отмечено влияние дисбаланса про- и антиоксидантных систем на инициацию клеточной гибели и развитие патологических изменений в иммунной и центральной нервной системах при пролонгированном действии интенсивного низкочастотного шума. Выяснено значение вовлечения каннабиноидных рецепторов гиппокампа в развитие апоптотической гибели клеток глии и нейронов в ответ на шумовое воздействие с нейродегенеративными последствиями. Изложены механизмы центрального (вследствие стимулирования обширного рецепторного поля) действия низкочастотного шума на организм, ведущие к компенсаторной гиперфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим нарушением центральной регуляции иммунных процессов и инициацией аутоиммунного процесса в центральной нервной системе.*

Ключевые слова**:** *экологически неблагоприятный фактор, низкочастотный шум, инфразвук, «шумовая болезнь», «виброакустическая болезнь», экстракохлеарные эффекты, резонансные явления, энцефалопатия, гематоэнцефалический барьер, иммунная система, иммунопатологические нарушения, низкомолекулярная дезоксирибонуклеиновая кислота плазмы крови.*

Введение. Известно, что шум при длительном воздействии на человека оказывает специфическое влияние на орган слуха, вызывая нейросенсорную тугоухость (НСТ), шифр в МКБ-10 – Н 90.6. Помимо НСТ, он приводит к изменениям функционирования других органов и систем организма, прежде всего центральной нервной системы (ЦНС), систем кровообращения и дыхания [9, 14]. Совокупность развивающихся нарушений называют «шумовой болезнью» [1, 9], а в случае воздействия низкочастотного шума (НЧШ) чаще используют термин «виброакустическая болезнь» [25]. Обследование специалистов, профессионально подвергающихся воздействию высокоинтенсивного НЧШ, выявило взаимосвязь частоты развития патологии ЦНС со стажем работы в условиях акустического воздействия. Наиболее часто диагностированной нозологической формой патологии ЦНС была энцефалопатия, шифр в МКБ-10 – G 93.4 [10]. Вместе с тем причины формирования энцефалопатии при воздействии НЧШ до конца не установлены. Возможно, эти изменения находятся в плоскости иммунопатогенетических реакций, возникающих вследствие воздействия НЧШ [7].

Данное предположение представляется вполне обоснованным, поскольку иммунная система является чувствительным индикатором влияния многих экстремальных факторов внешней среды на организм человека и сдвиги в ней возникают уже на ранних стадиях развития адаптивных реакций в ответ на действие этих факторов [11]. Учитывая ведущее значение иммунопатологических нарушений в патогенезе многих заболеваний, становится очевидной необходимость оценки иммунного статуса организма в условиях воздействия шума [8], в том числе и НЧШ, обладающего способностью распространяться на большие расстояния без потери энергии и проникать в ткани тела человека практически без изменений начальных характеристик падающей акустической волны [2, 4, 13].

Установлено, что шум может выступать как фактор, вызывающий расстройства нейрогуморальных взаимоотношений, играющих ведущую роль в обеспечении метаболического равновесия и в поддержании генетического постоянства внутренней среды организма – основной функции иммунной системы [18]. Развивающиеся нарушения иммунной системы могут обусловливать развитие патологических

процессов в нервной системе, в частности в ЦНС, проявляющихся в формировании клинического симптомокомплекса дисциркуляторной энцефалопатии [9, 10].

Цель исследования. Проанализировать развитие нарушений иммунной системы в ответ на воздействие низкочастотного шума как возможной причины формирования энцефалопатии у лиц, длительно подвергающихся его воздействию в процессе профессиональной деятельности.

Материалы и методы. Проведен анализ материалов научной литературы по проблеме изучения механизмов неблагоприятного действия НЧШ на ЦНС с позиции развития энцефалопатии, как результата иммунопатологических реакций, возникающих в условиях акустического воздействия.

Результаты и обсуждение. Исследования по изучению последствий воздействия НЧШ на организм человека и животных, включающие изучение реакции иммунной системы на акустическое воздействие, проводятся достаточно давно и в различных исследовательских лабораториях [9, 26]. В частности, установлено, что шум оказывает неблагоприятное влияние на иммунную систему и неспецифическую резистентность организма, способствуя формированию вторичного иммунодефицитного состояния [7, 15, 20]. Отмечено выраженное модифицирующее влияние акустических колебаний на функцию клеток фагоцитарной системы. Так, воздействие шума с уровнем звукового давления (УЗД) 75–80 дБ приводит к снижению способности к фагоцитозу, что проявляется уже на 3–7 сутки, в последующем, напротив, на протяжении 20–60 суток продолжающегося акустического воздействия наблюдается активация фагоцитарного процесса. Острое и хроническое воздействие шума вызывает нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что сопровождается сдвигом иммунологической реактивности на период от 7 до 35 суток от начала воздействия. Острое воздействие НЧШ с УЗД 80 дБ в течение 3 ч вызывает увеличение показателей антитело- и розеткообразования, а повышение УЗД до 80–115 дБ – к угнетению продукции антител.

В целом, результаты исследований различных авторов показали, что длительное воздействие НЧШ оказывает неблагоприятное влияние на иммунную систему, вовлекая в патологический процесс ее клеточное (изменение количественного состава и функционально-метаболической активности иммунокомпетентных клеток), гуморальное (увеличение содержания в крови иммуноглобулинов (Ig) A, Ig M, циркулирующих иммунных комплексов) звенья и систему неспецифической иммунологической резистентности. Все это обуславливает развитие функциональных изменений в иммунной системе и повышает частоту инфекционной (в основном острые респираторно-вирусные инфекции) и соматической заболеваемости у лиц, подвергающихся воздействию шума в ходе профессиональной деятельности [4, 19].

Выявленные нарушения со стороны компонентов иммунной системы могут быть обусловлены локальным или центральным механизмом действия НЧШ на организм. Локальное воздействие НЧШ характеризуется непосредственным (прямым) действием акустической энергии (за счет компрессионно-декомпрессионных эффектов) прежде всего на мембранные структуры [18]. Прямое действие НЧШ может приводить к образованию свободных радикалов с активацией перекисного окисления липидов как в клетках крови, так и в других органах и системах организма, в том числе и в клетках ЦНС [19]. Следствием этих изменений, по-видимому, является развитие дисбаланса между прооксидантными и антиоксидантными системами организма, что в свою очередь может отразиться на функциональном состоянии всех органов и систем организма, в том числе и иммунной системы. В результате избыточной продукции свободных радикалов изменяется проницаемость клеточных мембран, происходит повреждение и впоследствии гибель клеток, особенно в условиях пролонгированного действия НЧШ.

В ходе проведенных экспериментов многие из вышеописанных изменений были в определенной степени, подтверждены данными субмикроскопических исследований [17]. При этом под влиянием НЧШ были установлены физико-химические изменения структуры мембран клеток, которые приводили к модификации их метаболической активности и, как следствие, к дальнейшим морфофункциональным нарушениям клеток, органов и систем организма в целом. Одним из патологических состояний в результате воздействия НЧШ может быть формирование дисбаланса в нейро-эндокринно-иммунных взаимоотношениях, вследствие чего происходит или может происходить нарушение восприятия иммунокомпетентных клеток.

Подтверждением вышесказанного являются исследования, проведенные M. Lei et al. [27, 28]. Авторами было установлено, что в результате воздействия НЧШ преимущественно инфразвуковой частоты регистрируется гибель клеток в CA1 зоне гиппокампа крыс после 7–14-суточного воздействия акустических колебаний с частотой 16 Гц и УЗД 130 дБ, сопровождающаяся нарушением обучения и процессов запоминания, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1β и фактора некроза опухолей α (ФНО-α); клеточная реакция глии, способствующая формированию нейрональной дисфункции. Последствия воздействия НЧШ (ниже 250 Гц) на организм человека имеют определенное сходство с биологическим действием инфразвука [2, 21].

При подостром воздействии акустических колебаний с частотой 16 Гц и УЗД 130 дБ происходит снижение экспрессии каннабиноидных рецепторов в CA1 зоне гиппокампа крыс [28]. Каннабиноидные рецепторы, в том числе CB_1 и CB_2, принадлежат к суперсемейству G-протеинсвязанных мембранных

рецепторов, участвующих в регуляции формирования памятного следа, а также играющих наряду с их агонистами важную роль в развитии нейродегенеративных и нейровоспалительных расстройств [23]. CB_1-рецепторы локализуются преимущественно на пресинаптических мембранах и играют важную роль в синаптической нейротрансмиссии, а CB_2-рецепторы локализуются главным образом в клетках иммунной системы, таких как лимфоциты и нейтрофилы, и обеспечивают иммуномодулирующие свойства – ингибирование активности антигенпрезентирующих клеток и снижение продукции цитокинов при воспалительных ответах [29, 31]. Поэтому воздействие НЧШ может обусловливать стимуляцию высвобождения провоспалительных цитокинов и апоптотическую гибель клеток глии и нейронов.

Центральный механизм воздействия НЧШ в основном направлен на верхушку вышеописанной «пирамиды», а именно на нейроны ЦНС. В результате воздействия шума происходит активация механорецепторов кожи, мышц, внутренних органов и вестибулярного аппарата, что в конечном итоге способствует развитию компенсаторной гиперфункции гипофизарно-надпочечниковой системы и параллельно с этим усилению функции других желез внутренней секреции. На этом фоне происходит рост содержания в крови кортикостерона [4, 22] и серотонина (из серотонинэргической системы ядер шва) [3] с вторичным угнетением супрессорных функций и нарушением центральной регуляции иммунных процессов (на основе механизмов обратной связи). Угнетение иммунной реакции может происходить и при снижении активности систем, которые вызывают стимуляцию иммуногенеза – дофамин- и гамма-аминомасляннокислотно (ГАМК)-ергической. При акустическом воздействии обнаружено сочетание повышенной активности дофаминергической системы со стимуляцией иммунореактивности организма. Установлено, что стимуляция иммунной реакции, полученная при активации дофаминергической системы, как и при угнетении серотонинергической системы, реализуется через систему гипоталамус – гипофиз [9].

Известно, что многофункциональные изменения в системах гипофиз – кора надпочечников, гипофиз – щитовидная железа и гипофиз – гонады характеризуются стойкой гипофункцией периферических звеньев органов-мишеней на фоне активации тропных звеньев аденогипофиза. Так, у крыс при воздействии импульсных акустических колебаний обнаружены выраженные изменения гуморального уровня кортикостерона и тестостерона [12]. При этом отчетливое повышение уровня кортикостероидов у подопытных животных зафиксировано через 10 мин после воздействия, когда их концентрация в 3,7 раза превышала таковую в контрольной группе. Достаточно четко изменения концентрации кортикостероидов прослеживаются при интенсивных воздействиях акустических колебаний с УЗД 130–140 дБ. Эти сдвиги наблюдаются при действии постоянных и импульсных акустических колебаний и сохраняются в течение 3–7 суток после воздействия.

Наличие нейро-эндокринно-иммунных взаимоотношений и их изменения под влиянием НЧШ может практически в равной степени отразиться на каждом из компонентов этого взаимоотношения. В связи с возникающими под воздействием НЧШ изменениями может инициироваться образование антител и, как следствие, аутоиммунный процесс, который может затронуть чувствительные области ЦНС и тем самым вызвать формирование энцефалопатии [16]. К числу таких чувствительных к неблагоприятному воздействию областей следует отнести гипоталамо-гипофизарную область вследствие наличия перикапиллярных пространств вокруг базальной мембраны и обильного фенестрирования эндотелия.

При прямом (локальном) механизме воздействия НЧШ на структуры организма может повреждаться гематоэнцефалический барьер, обусловленный физическими особенностями акустических колебаний данного диапазона. Так, принимая во внимание данные соотношения длины акустической волны с антропометрическими параметрами (таблица), можно определить, что за счет явления дифракции падающая акустическая волна данного частотного диапазона одновременно воздействует на голову и тело человека.

Таблица

Отношение длины акустической волны в низкочастотном диапазоне с различными параметрами тела человека [14]

Показатель, м	НЧШ, 31,5–250 Гц
Отношение длины волны/рост человека (1,8)	1–6
Отношение длины волны/туловище человека (0,8–1,0)	2–14
Отношение длины волны/голова человека (0,3)	5–40

Для условий воздействия НЧШ тело человека, рассматриваемое как упругая механическая система, наиболее близко по совпадению резонансных частот органов и частей тела с частотой воздействующих акустических колебаний низкочастотного диапазона. В частности, основной резонанс системы «грудная клетка / брюшная полость» отмечается в частотном диапазоне 40–60 Гц, а головы – 8–27 Гц [14].

В результате физических и биофизических особенностей распространения в пространстве и взаимодействия с телом человека НЧШ оказывает свое действие на весь организм, вовлекая в формирование ответной реакции практически все структуры организма. Поэтому, характеризуя патогенез «шумовой» патологии (в том числе формирование энцефалопатии), необходимо учитывать комплекс физиологических и патологических реакций, развивающихся в результате воздействия НЧШ, особенно в случае длительного или интенсивного воздействия.

Подтверждением данного факта могут служить результаты исследований, проведенных И.Н. Васильевой с соавт. [6] и посвященных изучению вопроса о значении низкомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) плазмы крови в диагностике патологических состояний, обусловленных воздействием ионизирующих излучений, НЧШ и развитием острого нарушения мозгового кровообращения. Низкомолекулярная ДНК рассматривалась авторами как универсальный количественный показатель апоптоза, позволявший им дифференцировать принципиально различные состояния организма. В частности, было установлено, что при низкочастотном акустическом воздействии (однократно или в течение 7 суток при УЗД 120 и 150 дБ) в плазме крови крыс происходит выраженное, особенно при многократном воздействии, увеличение содержания низкомолекулярной фракции ДНК в отличие от показателей, регистрируемых в плазме крови больных с острым нарушением мозгового кровообращения. В случае острого нарушения кровообращения патологический процесс локализуется в головном мозге, а при воздействии НЧШ – формируется в результате ответной реакции всего организма.

Заключение. Установлено, что в процессе воздействия на организм НЧШ происходят изменения в нейро-эндокринно-иммунных взаимоотношениях, которые на уровне иммунной системы характеризуются дисфункциональными изменениями ее клеточных и гуморальных механизмов, а также неспецифической иммунологической резистентности. При этом конечным результатом является развитие клеточного апоптоза и вторичного иммунодефицитного состояния. Известно, что клетки, в том числе и иммунной системы, склонны к взаимодействию как друг с другом, так и с клетками других органов и систем организма, реализуя тем самым формирование его ответной реакции на экстремальное воздействие. К последнему можно отнести и НЧШ, который может на клеточном уровне изменять функциональное состояние иммуноцитов, повреждать их миграционную и синтетическую активность и выраженность межклеточного взаимодействия, что в конечном итоге проявляется иммунодепрессией и нарушением нейро-эндокринно-иммунной цепи на уровне ее иммунного звена [30].

Нарушения в иммунной системе под действием НЧШ обусловлены их дифракционной способностью, они могут затрагивать не только какую-либо одну систему-мишень, а весь организм в целом. При этом тело человека подвергается равномерному избыточному переменному давлению с частотой падающей акустической волны, способствующему формированию упругих волн в различных структурах тела. В тканях звуковые упругие возмущения распространяются преимущественно посредством сдвиговых волн. Определено, что невысокая скорость распространения упругих волн в тканях при низкой частоте их следования формирует условия для появления волн, соразмерных с размерами клеток или клеточных органелл. Так, величина деформационных сдвигов для условий НЧШ и высоких УЗД может достигать нескольких миллиметров [14], что может приводить к синхронизированным конформационным колебаниям макромолекул. Кроме того, деформационные сдвиги в биологических структурах приводят к нарушениям и на структурном уровне – в виде тканевых повреждений. В этой связи, помимо иммунной системы могут страдать эндокринная и нервная системы то есть может нарушиться вся цепь их взаимоотношений [26]. Кроме того, появление тканевых повреждений усугубляется тем, что тело человека состоит из тканей, имеющих большую разницу в механических свойствах [5], а это создает условия для возникновения повышенного механического напряжения вплоть до структурных повреждений органов и сосудов на границе раздела тканей с высокой разницей акустической плотности. Дополнительным повреждающим фактором могут выступать и резонансные явления.

Конечным итогом может явиться развитие различного рода «патий» на уровне каждого из звеньев нейро–эндокринно–иммунной цепи взаимодействий. Например, на уровне иммунной системы – это иммунодефициты, захватывающие ее различные составляющие, в том числе неспецифическую иммунологическую резистентность, на уровне эндокринной системы – эндокринопатии, проявляющиеся дисфункцией составляющих ее желез, на уровне нервной системы – энцефалопатия [24].

Литература

1. Алексеев, С.В. Производственный шум / С.В. Алексеев, Л.М. Хаймович, Е.Н. Кадыскина. – Л.: Медицина, 1991. – 134 с.
2. Ахметзянов, И.М. Шум и инфразвук. Гигиенические аспекты / И.М. Ахметзянов, С.В. Гребеньков, О.П. Ломов. – СПб.: Бип, 2002. – 100 с.
3. Байрамов, А.А. Влияние пренатального шумового стресса на содержание дофамина и серотонина в головном мозге 2,5-недельных крыс / А.А. Байрамов, Г.Ю. Юкина, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 1–10.
4. Березовский, В.А. Биофизические характеристики тканей человека / В.А. Березовский, Н.Н. Колотилов. – Киев: Наукова думка, 1990. – 224 с.
5. Бердышев, О.В. Влияние шума на организм человека. Профилактика шума. / О.В. Бердышев, А.Е. Шевченко // Вестн. ПНИПУ. – 2014. – № 1. – С. 42–51.
6. Васильева, И.Н. Значение низкомолекулярной ДНК плазмы крови в диагностике патологических процессов различного генеза / И.Н. Васильева, В.Н. Зинкин // Биомед. химия. – 2013. – Т. 59, вып. 3. – С. 358–373.
7. Вобликов, И.В. Исследование иммуногенеза при действии акустических колебаний / И.В. Вобликов [и др.] // Радиац. биол. Радиоэкол. – 1998. - № 4. - С. 565–573.
8. Гришина, Т.И. Иммуномодулирующее влияние шума / Т.И. Гришина, К.О. Суворова // Медицина труда и пром. экология. – 1997. - № 3. - С. 26–29.
9. Гусаров, Д.В. Комплексная оценка формирования «шумовой» патологии и принципы ее диагностики и экспертизы / Д.В. Гусаров [и др.] // Вестн. Росс. воен.–мед. акад. – 2011. – № 2 (34). – С. 222–229.
10. Гусаров, Д.В. Влияние низкочастотного шума на возникно-

вение преждевременного старения организма и формирование патологии центральной неровной системы / Д.В. Гусаров [и др.] // Мат. научн.–практ. конф. «Профилактическая и клиническая медицина. Терапевтические проблемы пожилого человека». – СПб. – 2010. – С. 73–79.

11. Жигулина, В.В. Биохимический ответ на стресс (обзор литературы) / В.В. Жигулина // Тверской мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 91–100.
12. Зайченко, И.Н. Влияние шума на репродуктивную систему крыс / И.Н. Зайченко, В.Н. Зинкин, И.В. Вобликов // Всеросс. научн. конф., посвящ. 150–летию академика П.П. Павлова. – СПб. – 1999. – С. 28.
13. Зинкин, В.Н. Актуальные проблемы защиты населения от низкочастотного шума и инфразвука / В.Н. Зинкин [и др.] // Технологии гражданской безопасности. – 2015. – Т. 12, № 1 (43). – С. 90–96.
14. Зинкин, В.Н. Современные аспекты контроля и мониторинга инфразвука, как вредного производственного фактора на транспорте и промышленных объектах / В.Н. Зинкин // Акт. пробл. трансп. мед. – 2014. – Т. 2 (38–II), № 4. – С. 10–25.
15. Коваленко, В.Н. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов у собак под воздействием вибрации и шума / В.Н. Коваленко // Тр. Волгоградского мед. ин–та. – 1971. – Т. 24, вып. 3. – С. 218–220.
16. Коваленко, И.Ю. Патология нервной системы у лиц подвергающихся воздействию импульсного низкочастотного шума в процессе военно–профессиональной деятельности / И.Ю. Коваленко [и др.] // Вестн. Росс. воен.–мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 155–158.
17. Коновалова, Л.И. Морфофункциональные изменения ультраструктуры элементов крови и системы микроциркуляции у крыс при длительном воздействии низкочастотного шума / Л.И. Коновалова, А.И. Леушина // Мат. науч. конф., посвящ. 125–летию со дня рожд. акад. В.Н. Тонкова «Функциональная анатомия сосудистой системы». – СПб. – 1997. – С. 60–62.
18. Плужников, Н.Н. Исследование некоторых механизмов повреждающих эффектов низкочастотных шумов / Н.Н. Плужников [и др.] // Радиобиол. Радиоэкол. – 2001. – Т. 41, № 1. – С. 67–72.
19. Родионов, Г.Г. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы при действии шума различной интенсивности / Г.Г. Родионов [и др.] // Акт. пробл. и перспективы развития воен. мед. – СПб.: [Б.и.], 2006. – С. 234–248.
20. Сайфуллин, Р.Ф. Экспериментальная оценка устойчивости организма к инфекционным заболеваниям в условиях воздействия низкочастотного шума / Р.Ф. Сайфуллин [и др.] // Вестн. Росс. воен.–мед. акад. – 2017. – № 1 (57). – С. 105–110.
21. Свидовый, В.И. Актуальные вопросы регламентирования акустического воздействия / В.И. Свидовый [и др.] // Вестн. Санкт–Петербургской гос. мед. акад. – 2008. – № 4. – С. 71–74.
22. Уйба, В.В. Биологическое действие инфразвука / В.В. Уйба, К.В. Котенко, В.С. Степанов. – М., 2012 – 384 с.
23. Bisogno, T. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: role in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders / T. Bisogno, V. Di Marzo // CNS Neurol. Disord. Drug. Targets. – 2010. – Vol. 9. – P. 564–573.
24. Carstensen, E.L. Physical models of tissue in shear fields / E.L. Carstensen, K.J. Parker // Ultrasound Med. Biol. – 2014. – Vol. 40. – P. 655–674.
25. Castelo Branco, N.A.A. Clinical protocol for evaluating pathology induced by low frequency noise exposure / N.A.A. Castelo Branco // 10th European Congress and Exposition on Noise Control Engineering, Euronoise 2015, Maastricht, 31 May – 3 June 2015. – Maastricht, 2015. – P. 2653–2658.
26. Edwin, L. Biological effects of low frequency shear strain. Part 1. Physical descriptors / L. Edwin [et al.] // Ultrasound Med. Biol. – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 1–15.
27. Du, F. Involvement of microglial cells in infrasonic noise–induced stress via upregulated expression of corticotrophin releasing hormone type 1 receptor / F. Du [et al.] // Neuroscience. – 2010. – Vol. 167. – P. 909–919.
28. Lei, M. Involvement of cannabinoid receptors in infrasonic noise–induced neuronal impairment / M. Lei [et al.] // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. – 2015. – Vol. 47, Issue 8. – P. 647–653.
29. Lombard, C. CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH–015, triggers apoptosis in immune cells: potential role for CB2–selective ligands as immunosuppressive agents / C. Lombard, M. Nagarkatti, P. Nagarkatti // Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 122, – P. 259–270.
30. Mohammed, T. The effects of acoustic vibration on fibroblast cell migration / T. Mohammed [et al.] // Mater. Sci. Eng. C. Mater. Diol. Appl. – 2016. – Vol. 69. – P. 1256–1262.
31. Pazos, M.R. Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system / M.R. Pazos [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2005. – Vol. 81. – P. 239–247.

I.Yu. Kovalenko, A.V. Stepanov, A.B. Seleznev, S.N. Sergeev, E.R. Bozhedomova, V.N. Naumov

Immunopathological disorders as one of the reasons for encephalopathy development following long-term exposure to low-frequency noise

Abstract. *The subjects of investigation are pathological changes appeared after low-frequency noise effect on immune system of experimental animals and humans as a possible factor of encephalopathy development. Specific similarity of emerging consequences with biological action of infrasound was discovered. The possibility of development of acoustical elastic (shear) waves (comparable with a cell size and bioplasts) in human body in conditions of high-intensity low-frequency noise with a subsequent development of deformation shifts in biological structures and damage of organs and tissues was shown. It was determined that in the result of direct action of low-frequency noise various damages of nervous and immune-competent cells as well as blood-brain barrier disorders may occur. In case of prolonged action of intensive low-frequency noise the influence of imbalance of pro- and anti-oxidant systems on cell death initiation and pathological change developments in immune and central nervous systems were noted. The role of cannabinoid hippocampal receptors in development of apoptotic cell death of glia and neurons in response to noise nuisance with neurodegenerative outcomes was determined. The mechanisms of central (due to stimulation of an extensive receptive field) action of low-frequency noise on human body which lead to compensatory hyperfunctioning of hypothalamo-pituitary-adrenal axis with a subsequent disorder of central regulation of immune processes and initiation of autoimmune process in central nervous system were elaborated.*

Key words: *ecological hostility, low-frequency noise, infrasound, «noise disease», «vibroacoustic disease», extracochlear effects, resonant effects, encephalopathy, blood-brain barrier, immune system, immunopathological disorders, low-molecular deoxyribonucleic acid of blood plasma.*

Контактный телефон: 8-911-214-43-33; e-mail: kovalenko-ig@yandex.ru

УДК 614.23:371.335(001.83)

А.Г. Яковлев[1], Н.В. Зрянина[2], М.Г. Карайланов[1]

Использование интеллект-карт в обучении врачей медико-профилактического профиля

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Военно-космическая академия им. А.Ф. Можайского, Санкт-Петербург

Резюме. *В настоящее время происходит активный процесс модернизации всей системы образования России, в том числе в высшей военной школе. Одной из главных задач современной образовательной политики Российской Федерации в настоящее время является повышение качества образования на основе сохранения его фундаментальности и соответствия актуальным и перспективным потребностям личности, общества и государства. Это требование в полной мере относится и к системе последипломного образования врачей медико-профилактического профиля. Методическое обеспечение образовательного процесса является условием его эффективности, одним из средств достижения качества деятельности педагогических работников. На основе анализа существующих традиционных форм проведения занятий и современных технологий обучения была разработана частная методика проведения лекции по учебной дисциплине «Общая гигиена» с использованием инновационной технологии интеллект-карт. Методика рассчитана на категорию обучающихся факультета дополнительного профессионального образования. В то же время использование интеллект-карт применимо для всех категорий обучающихся и не ограничивается только лишь проведением лекций. Даются рекомендации по оценке результата образовательного процесса и разработке методического обеспечения лекции с использованием интеллект-карт. Их теоретическая и практическая сущность, поэтапное построение продемонстрированы на примере модели лекции, в ходе которой у обучающихся происходит осмысление мероприятий, направленных на оздоровление условий труда и охрану здоровья медицинских работников. Интеллект-карта является графическим инструментарием, позволяющим найти ответы на озвученный в лекции проблемный вопрос.*

Ключевые слова*: инновационная методика, интеллект-карта, образовательный процесс, методическое обеспечение лекции, гигиена труда, медицинские работники, врачи медико-профилактического профиля, дополнительное профессиональное образование.*

Введение. Актуальным направлением в совершенствовании образовательного процесса является поиск новых, более эффективных форм и методов обучения, которые бы позволяли развивать у обучающихся научное мышление, умение делать правильные выводы, аргументированно излагать и отстаивать своё мнение.

Категория слушателей факультета дополнительного профессионального образования значительно отличается от обучающихся по программам специалитета. У них уже имеется практический опыт работы, определённый багаж знаний, которые, однако, нуждаются в систематизации, структурировании и углублении по наиболее актуальным вопросам.

Поэтому содержание и организация учебного процесса, выбор методического обеспечения у этой категории обучающихся отличаются от подготовки по образовательным программам специалитета и должны удовлетворять современным требованиям, предъявляемым к системе последипломного обучения специалистов.

Таким требованиям отвечает инновационная методика проведения лекции с использованием интеллект-карт, позволяющая сделать проведение занятия интересным и продуктивным.

Используя эту методику обучения, преподаватель направляет деятельность обучающихся на поиск ответов на поставленный на занятии проблемный вопрос, активно взаимодействуя с ними в процессе передачи информации.

Интеллект-карта была разработана Тени и Барри Бьюзен [3]. В немногочисленных литературных источниках [2, 3, 5, 6] можно встретить опыт её применения в различных сферах жизни и деятельности человека, в том числе в образовании. Методистом этой технологии в Санкт-Петербурге является профессор 109 кафедры Военно-космической академии им. А.Ф. Можайского А.В. Стешов.

Интеллект-карта – это графический метод для решения интеллектуальных задач, построенный по аналогии с радиантным мышлением, которое является специфичным для нервных процессов, протекающих в мозге человека.

Каждый бит информации, поступающий в мозг (каждая мысль, воспоминание, слово, число и т. д.), может быть представлен в виде центрального сферического объекта, от которого расходятся миллионы «ветвей»-ассоциаций.

Каждая из ассоциаций располагает практически бесконечным множеством связей с другими ассоциациями. Количество ассоциаций, уже использованных

мозгом, условно называется памятью. Радиантное мышление, таким образом, представляет собой ассоциативный процесс. Мысли, подобно лучам, расходятся от практически бесконечного числа информационных узлов, что отвечает строению нейронных систем мозга [3].

Использование интеллект-карт для проведения лекций имеет свои преимущества как для преподавателя, так и для обучающихся. Такую лекцию преподавателю легко подвергнуть ревизии с целью обновления в ней информации, а хорошие мнемонические качества позволяют быстро восстановить ее содержание в памяти. В качестве содержательно-структурной основы лекции интеллект-карта позволяет преподавателю обеспечивать идеальный баланс между импровизированной речью и хорошо структурированной презентацией при соблюдении временных рамок, отведённых для лекции.

На занятиях, проводимых с применением интеллект-карт, обучающиеся овладевают методикой кодирования и структурирования информации, её восстановления в памяти. Изучаемая тематика предстает перед ними в целостном виде, не исключая детализацию изучаемых учебных вопросов до необходимых пределов. Структура интеллект-карт позволяет расширять область своих знаний до любых пределов.

Цель исследования. Предложить инновационную методику проведения лекции для обучающихся медико-профилактического профиля с использованием интеллект-карт.

Материалы и методы. Материалами для исследования послужили имеющийся на кафедре (общей и военной гигиены, с курсом военно-морской и радиационной гигиены) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова учебно-методический комплекс по учебной дисциплине «Гигиена труда» дополнительной профессиональной образовательной программы профессиональной переподготовки «Общая гигиена» и данные научной литературы [3, 5, 7], характеризующие инновационную технологию использования интеллект-карт в образовательном процессе. Существующие традиционные формы проведения занятий и современные технологии обучения были изучены с помощью метода научного наблюдения.

Результаты и их обсуждение. Качественный и результативный образовательный процесс можно построить только при наличии его комплексного методического обеспечения, соответствующего современным требованиям к подготовке обучающихся [1].

Лекции составляют основу теоретического обучения и должны давать систематизированные основы научных знаний по дисциплине, раскрывать состояние и перспективы развития соответствующей профессиональной отрасли, области науки, профессиональной (служебной) деятельности, концентрировать внимание обучающихся на наиболее сложных и узловых вопросах, стимулировать их активную познавательную деятельность и способствовать формированию творческого мышления [4].

Широко применяемые в настоящее время на лекциях технические средства визуализации учебного материала не позволяют в полной мере включить обучающихся в исследовательское рассуждение и обмен мнениями. Часто предоставляемая таким образом информация статична и не предусматривает внесение каких-либо корректив, дополнений и изменений. Напротив, для категории слушателей факультета дополнительного профессионального образования наиболее востребовано умение самим находить нужную информацию, структурировать её по назначению и практическому применению, а также самостоятельно принимать порой нестандартные решения в сложных ситуациях.

До переработки учебно-методического комплекса по последипломному обучению врачей медико-профилактического профиля по дисциплине «Общая гигиена» были изучены инновационные образовательные технологии и возможность их применения в учебном процессе на кафедре. Также были определены основные требования к методике проведения занятий у данной категории обучающихся: активная и интерактивная форма проведения занятий, приближение тематики учебных занятий к повседневной санитарной практике, организация подачи материала и процесса его усвоения, исключающая произвольное заучивание и воспроизведение заученного. Она должна способствовать формированию у обучающихся навыка разработки научно-обоснованных профилактических мероприятий и умения находить самостоятельное решение возникающих проблем, а также оригинально и творчески мыслить. На таких занятиях должно уделяться достаточно внимания теоретическому осмыслению приобретенного практического опыта, подкреплению его знаниями руководящих и нормативных правовых документов.

Входной контроль знаний врачей перед началом обучения на факультете дополнительного профессионального образования показал, что они знакомы с теоретическими основами, преподаваемыми в медицинских вузах, однако мало информированы о новых достижениях гигиенической науки, о технологических процессах и гигиеническом значении их отдельных этапов. Также врачи недостаточно информированы об оздоровительных мероприятиях на рабочих местах медицинских работников и принципах, на которых они базируются.

Опыт проведения лекции по традиционной методике показывает, что её основными недостатками являются насыщенность слайдов текстовыми материалами, отсутствие возможности показать взгляд других дисциплин на существующую проблему, описательность, недостаточно четкая структура, завершенность и аргументированность. Выступая перед аудиторией, преподаватели, начинающие практику чтения лекций, зачастую прикованы к конспекту, недостаточно свободно излагают учебный материал. Как

результат, обучающиеся, которым отведена пассивная роль слушателей, быстро теряют интерес к лекции, недостаточно усваивают преподносимый материал, испытывают затруднения при конспектировании.

При проведении лекции с применением интеллект-карт преподаватель не привязан к традиционному конспекту лекции, а обучающиеся могут отказаться от линейного способа конспектирования, который малоэффективен для запоминания и анализа учебного материала. Это связано с тем, что при работе с таким конспектом затруднен поиск ключевых (значимых) слов, они распределены в монотонном многословном тексте, на прочтение которого требуется достаточное количество времени, отсутствует структурирование информации, сложно выделить взаимосвязь между основными понятиями.

В качестве примера рассмотрим методику проведения лекции из раздела «Гигиена профессиональной деятельности» учебной дисциплины «Общая гигиена» с использованием интеллект-карты. По характеру проведения лекция является проблемной.

Для проведении занятия используются следующие технические средства обучения и наглядные пособия: мультимедийный проектор; интерактивная доска; компьютер с программным обеспечением (MS Windows, MS Office); компьютерная программа MindManager; набор слайдов по теме лекции; раздаточный материал для проведения занятия: макеты интеллект-карты для каждого обучающегося; справочная и учебная литература; подборка актуальных статей; набор карточек с баллами.

Начиная лекцию, преподаватель освещает тему, актуальность и цель занятия. Тема лекции: «Гигиена труда медицинских работников». Целью лекции является осмысление обучающимися мероприятий по оздоровлению условий труда медицинских работников, направленных на предупреждение утомления, заболеваний и травм, возникающих в результате воздействия опасных и вредных профессиональных факторов.

После этого преподаватель озвучивает проблему: медицинские работники более информированы в вопросах формирования здорового образа жизни и профилактики заболеваний, чем работники других отраслей, однако чаще и длительнее болеют, а у большинства из них с увеличением стажа работы появляются хронические и профессиональные заболевания. Тем самым преподаватель приобщает обучающихся к имеющимся объективным противоречиям и поиску способов их разрешения.

В начале занятия каждому обучающемуся выдается лист незаполненного исходного макета интеллект-карты, который также высвечивается на экране (рис.). В центре распложено основное понятие лекции «Гигиена труда медицинских работников». От него отходит три базовых ответвления (ветви первого порядка) по количеству учебных вопросов, рассматриваемых на лекции (дидактические единицы тематического плана). Кроме этого, обучающимся выдаются незаполненные макеты каждой из трех базовых ветвей в более увеличенном масштабе (на формате А-4), чем на исходном макете интеллект-карты всей лекции.

По мере перечисления учебных вопросов лекции обучающиеся заполняют базовые ответвления вокруг центрального понятия: «Формы труда», «Факторы условий труда», «Принципы защиты человека от воздействия вредных факторов условий труда».

После этого преподаватель уточняет, какой смысл и содержание обучающиеся вкладывают в эти понятия, опираясь на имеющиеся у них знания и практический опыт. При этом никакое высказывание не отвергается и не критикуется, правильные ответы поощряются выставлением обучающимся баллов. Для этого преподаватель должен иметь набор карточек с разными величинами баллов, чтобы сразу выдавать их за ответ. Поддерживается полная свобода высказываний, что стимулирует познавательную активность обучающихся. Преподаватель может задавать наводящие вопросы, приводить выдержки из руководящих документов и учебных пособий, высвечивая их на экране, направлять осмысление этих понятий.

При озвучивании обучающимися правильных определений перечисленных выше понятий преподаватель высвечивает их на слайдах. В каждом из них выделяются ключевые слова (существенные признаки), которые будут составлять следующий уровень ассоциаций.

По ходу лекции обучающиеся вместе с преподавателем последовательно заполняют ветви второго и последующих порядков макета интеллект-карты.

При рассмотрении первого вопроса преподаватель, обращаясь ко всем обучающимся, просит в зависимости от доли участия физического и умственного компонентов в реализации профессиональных действий медицинских работников перечислить формы труда. По мере воспроизведения обучающимися правильных ответов им начисляются баллы и на макете интеллект-карты появляются элементы (ветви второго порядка) понятия «Формы труда»: физический, конвейерный, умственный, управление медицинским оборудованием.

Более детальная проработка этого учебного вопроса подразумевает выделение ветвей третьего порядка, к которым относятся профессиональные группы медицинских работников, для которых характерна та или иная форма труда: средний и младший медицинский персонал, врачи хирургического и терапевтического профилей, организаторы здравоохранения и другие. Ветви четвертого порядка раскрывают изменения функционального состояния и работоспособности организма медицинских работников в процессе трудовой деятельности. Ветви третьего и четвертого порядков показаны на примере конвейерной формы труда.

В таком же порядке выделяются основные элементы второго вопроса лекции – «Факторы условий труда»: факторы госпитальной среды и трудового процесса. Они в свою очередь разветвляются на

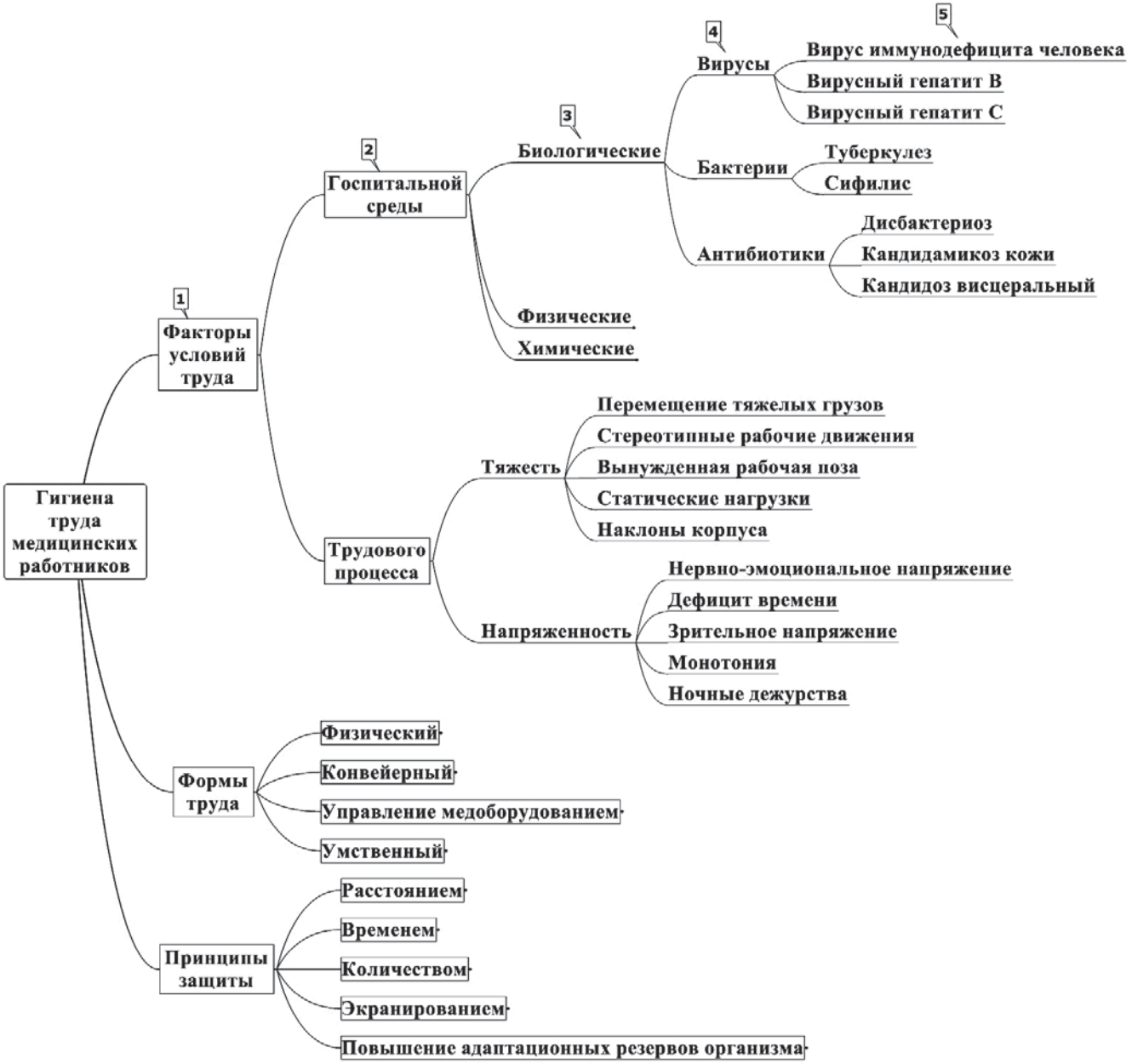


Рис. Интеллект-карта «Гигиена труда медицинских работников». 1–5 – уровни ветвей интеллект-карты

ветви третьего порядка, отражающие природу факторов госпитальной среды (химические, физические, биологические) и трудового процесса (тяжесть и напряжённость труда). Далее выделяются ветви четвертого порядка. В частности, напряжённость труда характеризуется монотонией, дефицитом времени, нервно-эмоциональным и зрительным напряжением, нерегламентированным рабочим временем и ночными дежурствами. Тяжесть труда медицинских работников включает перемещение тяжелых грузов, длительные статические нагрузки, нерациональные и вынужденные рабочие позы, наклоны корпуса тела. Элементы каждого из факторов госпитальной среды заканчиваются ветвями пятого порядка, представленными на рисунке на примере биологических факторов, которые отображают провоцируемые ими профессиональные и профессионально-обусловленные заболевания.

К основным «Принципам защиты» человека от воздействия вредных факторов условий труда относятся защита расстоянием, временем, экранированием, количеством и повышение адаптационных резервов организма, которые отображаются на ветвях второго порядка. Ветви последующих порядков раскрывают каждый из этих принципов более детально. К примеру, принцип защиты временем реализуется предоставлением медицинским работникам, работающим во вредных условиях труда, дополнительного отпуска, укороченного рабочего дня и рабочей недели. Принцип защиты экранированием достигается использованием средств индивидуальной (маска, очки, перчатки,

фартук, халат) и коллективной (местная приточно-вытяжная вентиляция, шумо- и звукоизоляция) защиты.

Работа с интеллект-картой позволяет сосредоточить внимание обучающихся на предмете изучения. На таком занятии нет скуки: здесь задействовано активное мышление и творческое решение учебной проблемы.

В конце занятия преподаватель высвечивает на экране заполненную (полную) версию интеллект-карты «Гигиена труда медицинских работников» (уровень ветвей 1–5 порядков), которая демонстрирует объем изученного материала. Обучающиеся осознают, какая ими была проделана работа, с каким массивом информации они сумели справиться совместными усилиями. В итоге у каждого слушателя остаётся заполненная интеллект-карта, которая является моделью системы мероприятий по сохранению здоровья медицинских работников. В процессе последующей самостоятельной работы обучающиеся могут добавлять свои ответвления, продолжая расширять свои познания в изучаемой тематике.

Лекция заканчивается кратким подведением итогов занятия, при котором преподавателем отмечаются наиболее активные обучающиеся, даются указания по заданию на самостоятельную работу.

На лекции по представленной методике с использованием интеллект-карты предлагается использовать рейтинговую систему оценки качества учебной работы обучающихся. Она позволяет повысить активность обучающихся, отражает дифференцированный подход к каждому из них, придает процессу обучения состязательность.

За ответы на вопросы преподавателя, обращенные к аудитории, или дополнения к ответам других обучающихся начисляется по одному баллу. Предложенные собственные идеи, дополнения к разработанному макету интеллект-карты, отвечающие требованиям руководящих документов или со ссылкой на справочную литературу, оцениваются двумя баллами.

В конце лекции обучающиеся подсчитывают количество набранных баллов, а преподаватель поощряет наиболее активных участников занятия, переводя их баллы в академическую оценку. Максимальное количество баллов, набранных одним из обучающихся, принимается за 100%. Тогда количество баллов в интервале от 100 до 70% соответствует оценке «отлично». Обучающиеся, набравшие количество баллов в интервале от 69 до 40%, могут быть оценены на «хорошо».

Рекомендации по разработке методического обеспечения лекции с использованием интеллект-карты.

С целью успешного и эффективного проведения лекции с использованием интеллект-карт необходимо предварительно детально проработать организационные моменты, а именно:

1. Разработать интеллект-карту, включающую содержание учебных вопросов занятия (дисциплины).

2. Подготовить для обучающихся необходимый раздаточный материал: макет (несколько разновидностей макетов) интеллект-карты, который предстоит заполнить в ходе занятия, карточки с баллами.

3. Подготовить презентацию к занятию для наглядного отображения результатов работы обучающихся по заполнению интеллект-карты, слайды с необходимой учебной информацией (определения основных понятий, выдержки из руководящих документов).

Заключение. Предложенная методика проведения лекции с использованием интеллект-карт может применяться для обучения слушателей факультета дополнительного профессионального образования по дисциплине «Общая гигиена».

Она обеспечивает активное и продуктивное взаимодействие участников образовательного процесса, обладает многочисленными преимуществами по сравнению с традиционными методиками, а также отвечает современным требованиям педагогики, когда обучающийся не просто присутствует в педагогическом процессе, но и активно отзывается на действия преподавателя, выступая одновременно как объектом, так и субъектом педагогического процесса.

Использование интеллект-карт позволяет обучающимся повышать эффективность как усвоения учебного материала, так и хранения необходимой информации, анализировать одновременно все многообразие аспектов объекта изучения, что увеличивает вероятность удачных творческих ассоциаций или умозаключений.

Проведение лекции «Гигиена труда медицинских работников» с использованием интеллект-карт формирует у обучающихся понимание, что профилактические мероприятия, направленные на оздоровление условий труда медицинских работников, должны разрабатываться с учетом изученных на лекции понятий, отражающих содержание и характеристики их труда.

С помощью интеллект-карт преподавателю удается более длительно удерживать внимание обучающихся на лекции, тем самым делая их более восприимчивыми к новой информации и готовыми к сотрудничеству. Эта методика позволяет также преподавателю эффективно перерабатывать учебный материал, вносить в него коррективы, которые требуют меняющиеся условия реальной жизни, без значительных затрат времени.

Вместе с тем, для проведения занятий с использованием интеллект-карты преподаватель должен не только уверенно владеть своими профессиональными знаниями, но и обладать коммуникативными навыками, четко представлять цель своего занятия, учитывать сферу интересов обучающихся. Предложенная методика проведения занятия требует от преподавателя творческого подхода, соответствующей подготовки в работе с современными компьютерными программами.

Литература

1. Ачкасов, Н.Б. Современные технологии обучения: учебное пособие / Н.Б. Ачкасов [и др.]. – СПб.: ВКА имени А.Ф. Можайского, 2009. – 234 с.

2. Бехтерев, С.П. Майнд-менеджмент: решение бизнес-задач с помощью интеллект-карт / С.П. Бехтерев. – М.: Альпина Паблишерз, 2009. – 308 с.
3. Бьюзен, Т. Супер-мышление / Т. Бьюзен, Б. Бьюзен. – Минск: Попурри, 2003. – 304 с.
4. Голубев, М.А. Нормативно-правовые основы системы образования: учебное пособие / М.А. Голубев [и др.]. – СПб.: ВКА имени А.Ф. Можайского, 2016. – 165 с.
5. Зрянина, Н.В. Методика проведения занятий практической направленности с помощью интеллект-карт / Н.В. Зрянина, А.В. Стешов, А.Г. Яковлев. – Труды Военно-космической академии им. А.Ф. Можайского. – 2017. – № 657. – С. 162–168.
6. Мюллер, Х. Составление ментальных карт: метод генерации и структурирования идей / Х. Мюллер. – М.: Омега – Л, 2007. – 126 с.
7. Стешов, А.В. Риторическая компетентность вузовского преподавателя: учебное пособие / А.В. Стешов. – СПб: ВКА имени А.Ф. Можайского, 2015. – 120 с.

A.G. Yakovlev, N.V. Zryanina, M.G. Karailanov

Use of Mind-map in education of doctors of medical and preventive care profile

Abstract. *At the present time, the whole system of education is rapidly developing, and the higher military school is involved in this process too. One of the main tasks of the Russian educational policy is to improve quality of education by preserving its solid fundamentality and making it correspond to the current and future needs of a person, society and the nation. This requirement can also be entirely applied to post-graduate education of doctors of medical and preventive care profile. Methodological support of the educational process provides its effectiveness, and serves as means for improving quality of teaching. Having analyzed current traditional forms of teaching and modern educational technology, we developed an individual methodology for conducting lectures on general hygiene using an innovative technology called «mind-maps». The method is targeted at students of the advanced professional education department. At the same time, using mind-maps is applicable to all categories of students and is not limited to conducting lectures only. Recommendations on how to evaluate results of the educational process and develop methodical support for a lecture with the help of mind-maps are given. Their theoretical and practical core and stage-by-stage designing process are demonstrated by example of a lecture, during which students consider measures aimed at improving work conditions and enhancing safety of medical employees. Mind maps are a graphical tool, which helps students find answers to issues raised by the lecturer.*

Key words: *innovative methodology, mind-map, educational process, methodical support of a lecture, workplace hygiene, medical employees, doctors of medical and preventive care profile, advanced professional education.*

Контактный телефон: 8-911-274-93-38; e-mail: yag_74_sim@mail.ru

УДК 378.126+159.9.072.43

Э.Г. Борисова, В.В. Никитенко

Совершенствование индивидуального стиля общения преподавателя высшего военного медицинского образовательного учреждения

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Реформирование системы высшего медицинского образования предполагает усиление инновационных процессов в медицинских, в том числе и военных, вузах. Высшая военная медицинская школа предъявляет высокие требования к психологическому климату кафедры, факультета, вуза в целом, реализуемоу в повседневном педагогическом общении. Педагогическое общение в военном медицинском вузе – это особый вид общения, обладающий обучающей, развивающей и воспитывающей функциями. Именно в общении проявляются взгляды преподавателя, его суждения, отношение к миру, к пациентам, к себе. Общение в военной медицине – важное средство решения профессиональных задач. В военном медицинском вузе решается три задачи: первая – узкоспециальная, обязательная для каждого; вторая – государственная и третья – социально-гуманитарная. На формирование эффективного индивидуального стиля деятельности преподавателя высшей военной медицинской школы оказывают влияние различные субъективные и объективные факторы. В исследовании приняли участие 52 преподавателя с различной квалификационной категорией и стажем научно-педагогической деятельности. Выявлено, что у 73,8% преподавателей, принимавших участие в исследовании, преобладает демократический стиль, то есть в аудитории царит непринужденная дружеская атмосфера. У 16,7% преподавателей выявлено сочетание демократического и авторитарного стилей у 9,5% преподавателей – авторитарный стиль. Важной задачей педагога военного медицинского вуза является поиск оптимального для целей воспитания собственного индивидуального стиля общения с обучающимися.*

Ключевые слова: *индивидуальный стиль общения преподавателя, высшая военная медицинская школа, качества личности, развитие творческой индивидуальности, социальная толерантность, профессиональное самосознание.*

Введение. Реформирование системы высшего медицинского образования предполагает качественное изменение стратегических принципов обучения, переход к новым приоритетным целям и задачам высшей школы, усиление инновационных процессов в медицинских вузах. Но какие бы модернизации ни происходили в современной высшей школе, все они связаны с особенностями личности преподавателя, педагога и ученого, имеющего адекватное философское представление о важных проблемах современности и понимание социальной сути явлений, происходящих в реальной жизни.

Как показывает анализ психолого-педагогической литературы, стиль деятельности – одна из важных характеристик процесса индивидуализации профессионального труда. Наличие своего стиля у профессионала свидетельствует, с одной стороны, об умелом приспособлении к объективно заданной структуре профессиональной деятельности, а с другой – о максимально возможном раскрытии своей индивидуальности. Успешность выработки индивидуального стиля в значительной степени определяет истинно профессиональное становление преподавателя, его удовлетворенность трудом, рост его мастерства, объективную результативность его деятельности [2– 4, 6].

Педагогическое общение в военном медицинском вузе – это особый вид общения, обладающий обучающей, развивающей и воспитывающей функциями. Общение ориентировано на развитие личности общающихся сторон, их взаимоотношений, формирующих профессиональную компетентность.

Педагогическое общение в военном медицинском вузе осуществляется через личность педагога высшей школы. Именно в общении проявляются взгляды преподавателя, его суждения, отношение к миру, к пациентам, к себе.

Ученые-исследователи, а в последние годы и практики, обращают внимание на чрезвычайную актуальность проблемы педагогического общения в военном медицинском вузе. Почему эта проблема становится центральной для профессионально-педагогической деятельности, ее основой?

Прежде всего потому, что общение в области военной медицины – важное средство решения профессиональных задач. В военном медицинском вузе решается три задачи: первая – узкоспециальная, обязательная для каждого; вторая – государственная и третья – социально-гуманитарная.

Введение нового образовательного стандарта поставило перед нами ещё одну задачу – воспитательную, которая должна решить сложную проблему развития творческой индивидуальности. Признание за педагогом большей степени творческой свободы вызывает необходимость совершенствования развития индивидуального стиля общения (ИСО)

преподавателя военного медицинского вуза. Характерные особенности ИСО педагога-медика начинают проявляться с самого начала его профессиональной деятельности.

Главной, на наш взгляд, задачей в современном образовательном процессе военного медицинского вуза является развитие социальной толерантности обучаемого, формирование такой личности будущего врача военно-медицинских организаций, когда специалист, включившийся в активную профессиональную деятельность, будет способен действовать в различных профессиональных ситуациях, проявляя себя как высоконравственная личность, со сформированными духовно-нравственными и жизненными позициями. Среди множества профессиональных компетенций военного врача, объединённых гуманно-ценностным отношением к пациентам, коллегам по службе, а также личностной направленностью на самосовершенствование, социальная толерантность выступает как свободный и ответственный выбор ценностного отношения к жизни военного врача – специалиста социальной и государственной сферы. Формирование гуманистической направленности личности обучаемого, социальной толерантности требует педагогического осмысления, большой целенаправленной работы по разработке методологических основ создания условий становления, воспитания и развития личности будущего врача военно-медицинских учреждений.

Педагогическая деятельность преподавателя-медика – это деятельность, направленная на формирование личности будущего военного врача и его профессиональную подготовку.

Преподаватель военного медицинского вуза проводит лекционные, практические и семинарские занятия. В военных медицинских вузах на преподавателя возлагается учебная и методическая работа по профилю кафедры, руководство учебной и производственной практикой, самостоятельными занятиями и научно-исследовательской работой обучающихся.

Педагогическое общение в высшей военной медицинской школе – специфическая форма общения, имеющая свои особенности и в то же время подчиняющаяся общим психологическим закономерностям, присущим общению как форме взаимодействия с другими людьми, включающей коммуникативный, интерактивный и перцептивный компоненты.

Стиль общения в военном медицинском вузе воплощает социально-этические установки общества, вуза, он отражает личностный и педагогический уровень преподавателя, его эмоционально-психологические особенности.

Оптимальный стиль общения – это общение, основывающееся на увлеченности преподавателя и обучающихся совместной деятельностью, отражающее саму специфику формирования личности специалиста в военном медицинском вузе и воплощающее в себе взаимодействие социально-этических установок педагога и навыков профессионально-педагогического общения.

Высшая военная медицинская школа предъявляет высокие требования к психологическому климату кафедры, факультета, вуза в целом, реализуемому в повседневном педагогическом общении. Формирование собственного индивидуального стиля общения с курсантами связано с развитием творческой индивидуальности профессоров, доцентов, преподавателей.

На формирование эффективного индивидуального стиля деятельности преподавателя высшей военной медицинской школы оказывают влияние различные субъективные и объективные факторы, а также психологические механизмы, знание которых – обязательное условие для проявления и реализации высокой педагогической культуры преподавателя-медика, формирования его в качестве субъекта педагогической деятельности.

К таким факторам можно отнести:

1. Профессионально и индивидуально значимые качества. К профессионально значимым качествам преподавателя военного медицинского вуза следует отнести доброжелательность, объективность, требовательность, самостоятельность, высокий уровень способностей, самообладание, порядочность, оптимизм и др.

2. Педагогическая нравственность предполагает гуманистическую направленность личности преподавателя-медика и включает его ценностные ориентации, идеалы, интересы. Она выражается в педагогической позиции преподавателя, определяет выбор конкретных задач воспитательно-образовательного процесса, влияет на взаимоотношения с обучающимися, определяет гуманистическую стратегию педагогической деятельности.

3. Педагогические способности. Выделяют следующие ведущие способности к медицинской педагогической деятельности: коммуникативность, креативность, рефлексию, перцептивные (зоркость, эмпатию, интуицию), интеллектуальные, организаторские. Педагогические способности ускоряют педагогический процесс, делают его более продуктивным.

4. Профессиональное самосознание. Лишь осознав себя в роли преподавателя высшей военной медицинской школы, человек открывает для себя возможности активного профессионального саморазвития. В формировании самосознания особую роль играют рефлексивные процессы, процессы анализа и прогнозирования эффективности действий преподавателя-медика по отношению к обучающимся и самому себе.

5. Внешняя культура играет существенную роль в работе преподавателя военного медицинского вуза, ведь она всегда на виду у студенческой аудитории. Внешнюю культуру составляют: внешний вид, речь, формы невербального общения с обучающимися и коллегами. Культуру внешнего вида определяют одежда, прическа, макияж, осанка (умение ходить, сидеть, стоять). Культура речи зависит от грамматического богатства, образности, дикции, необходимого темпа и силы голоса, тембра. Культура невербального обще-

ния создается мимикой, пантомимикой, спокойствием, уверенностью, умением установить зрительный контакт с аудиторией [1, 2, 5].

Цель исследования. Изучить особенности индивидуального стиля общения преподавателя высшей военной медицинской школы.

Задачи исследования:

1. Составить программу эмпирического исследования.
2. Выявить характеристики индивидуального стиля педагогической деятельности у преподавателей военного медицинского вуза.
3. Провести диагностику стиля общения преподавателя военного медицинского вуза.
4. Представить анализ полученных результатов.

Материалы и методы. На основе теоретического поиска исследовали особенности индивидуального стиля педагогической деятельности преподавателя военного медицинского вуза. Базой эмпирического исследования выступила Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

В исследовании приняли участие 52 преподавателя с различной квалификационной категорией и стажем научно-педагогической деятельности. Возраст испытуемых – от 28 до 66 лет. Стаж работы преподавателей: до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет.

Для решения поставленных задач использовались следующие методики:

1. Оценка стиля общения преподавателя военного медицинского вуза. Методика оценочной деятельности педагога, разработанная И.Ю. Кулагиной [4], модифицированная нами для педагогов высшей медицинской школы. В данной методике прослеживается характер и эмоциональный фон создаваемых педагогом на занятии оценочных ситуаций, отражающих отношение преподавателя к обучаемым, специфику их взаимодействия, некоторые педагогические технологии. Полученные данные обрабатываются по ключу. Интерпретация: сумма баллов меньше 28 – авторитарный стиль общения, общий балл оказался в интервале 28–33, стиль общения квалифицируется как демократичный, если сумма баллов от 34 до 40, стиль общения считается либеральным.

2. Определение коммуникативной компетентности: для определения эмоционально-волевого компонента коммуникативной компетентности педагогов произведена оценка способностей педагогов к эмпатии. По определению, эмпатия (сопереживание) – умение поставить себя на место другого, способности человека к произвольной эмоциональной отзывчивости на переживания других людей. Сопереживание – это принятие тех чувств, которые испытывает некто другой так, как если бы они были нашими собственными.

Эмпатия способствует сбалансированности межличностных отношений. Она делает поведение человека социально обусловленным. Развитая у педагога-медика эмпатия – ключевой фактор успеха педагогической деятельности. Поэтому эмпатию будем рассматривать как профессионально важное качество педагога, как главный компонент его коммуникативной компетентности.

3. Самооценка стиля общения – с этой целью был составлен «Опросник для анализа преподавателем индивидуального стиля педагогической деятельности». Организаторские и коммуникативные качества личности существенно влияют на стиль общения преподавателя военного медицинского вуза. Нами была использована методика самооценки преподавателем стиля общения. Испытуемому необходимо ответить на ряд предлагаемых вопросов, которые помогут выявить свой индивидуальный стиль работы. Для этого в предлагаемом опроснике требуется отметить галочками варианты ответов. Анализ результатов проводится с опорой на стили педагогической деятельности. В основу методики положен подход, разработанный А.М. Марковой совместно с А.Я. Никоновой [5], адаптированный для педагога медицинского вуза. В основу различения стиля авторами были положены следующие признаки:

– содержательные характеристики стиля (преимущественная ориентация на процесс или результат своего труда, развертывание преподавателем ориентировочного и контрольно-оценочного этапов в своем труде);

– динамические характеристики стиля (гибкость, устойчивость, переключаемость и др.);

– результативность (уровень знания и навыков учения у курсантов, а также интерес курсантов к предмету).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что у 73,8% преподавателей преобладает демократический стиль, то есть в аудитории царит непринужденная дружеская атмосфера. Все студенты заинтересованно наблюдают за педагогом или обсуждают поставленный вопрос. Активно высказываются мнения, предлагаются варианты решения поставленной профессиональной задачи. Стихийность отсутствует. Преподаватель корректно направляет ход занятия, не забывая отдавать должное остроумию курсантов. Всякое удачное предложение тут же подхватывается и поощряется умеренной похвалой. Занятие проходит продуктивно в активном взаимодействии сторон. Такой стиль общения является наиболее эффективным в педагогической деятельности преподавателя медицинского вуза, так как общение строится на субъект-субъектной основе, когда обе стороны общаются как равноправные участники процесса общения. Устанавливается не межролевой контакт «преподаватель – обучаемый», а межличностный контакт, в результате которого и возникает диалог, а значит, и наибольшая восприимчивость и открытость к воздействиям одного участника общения на другого. Создается оптимальная база для позитивных изменений в познавательной, эмоциональной, поведенческой сферах каждого из участников общения.

У 16,7% преподавателей выявлено сочетание демократического и авторитарного стилей, характери-

зующееся тем, что педагог вполне удовлетворительно владеет приемами общения. Его коммуникативная деятельность довольно свободна по форме, он легко входит в контакт с обучаемыми, но не все оказываются в центре его внимания.

В импровизированных дискуссиях он опирается на наиболее активную часть группы, остальные же выступают большей частью в роли наблюдателей. Занятие проходит оживленно, но не всегда достигает поставленной цели. Его содержание может непроизвольно приноситься в жертву форме общения.

У 9,5% преподавателей преобладает авторитарный стиль. Имеет место односторонняя направленность учебно-воспитательного взаимодействия со стороны педагога. Незримые барьеры общения препятствуют живым контактам. Обучаемые обычно пассивны, их инициатива подавляется доминирующим положением преподавателя. Его стиль уподобляется неконтактным моделям общения.

Выявлено, что 57,69% преподавателям-медикам присущ эмоционально-методический стиль (ЭМС) работы, для которого характерны ориентация на процесс и результаты обучения, адекватное планирование учебно-воспитательного процесса, высокая оперативность.

В деятельности такого педагога-медика постоянно представлены закрепление и повторение учебного материала, контроль знаний курсантов (устный, тестовый), высокий уровень знаний, контактность, проницательность, высокая методичность, требовательность, умение интересно преподать учебный материал, умение активизировать обучаемых, возбудив у них интерес к особенностям предмета, умелое использование и варьирование форм и методов обучения. В результате у будущих военных врачей прочные знания сочетаются с высокой познавательной активностью и сформулированными навыками.

У 30,77% педагогов-медиков выявлен эмоционально-импровизационный стиль (ЭИС), характеризующийся преимущественной ориентацией на процесс обучения. Объяснение нового материала такой преподаватель строит логично, интересно, однако в процессе объяснения у него часто отсутствует обратная связь с обучаемыми. Во время опроса педагог ориентируется в основном на сильных курсантов, интересующих его, опрашивает их в быстром темпе, задает неформальные вопросы, но не дает им много говорить, не дожидается, пока они сформулируют ответ самостоятельно.

Для преподавателя с ЭИС характерно недостаточно адекватное планирование учебно-воспитательного процесса. В деятельности педагога с ЭИС недостаточно представлены закрепление и повторение учебного материала, контроль знаний курсантов. Такого преподавателя отличает высокая оперативность, он часто меняет виды работ на занятии, практикует коллективное обсуждение.

11,54% преподавателей отличает рассуждающе-методичный стиль (РМС). Ориентируясь преимущественно на результаты обучения и адекватно планируя учебно-воспитательный процесс, педагог с РМС проявляет консервативность в использовании средств и способов педагогической деятельности.

Высокая методичность (систематичность закрепления, повторения учебного материала, контроля знаний студентов) преподавателя с РМС сочетается с малым, стандартным набором используемых методов обучения. Такой преподаватель обладает многими достоинствами: высокой методичностью, внимательным отношением к уровню знаний всех обучаемых, высокой требовательностью. Однако его деятельность характеризуют и определенные недостатки: неумение постоянно поддерживать у студентов интерес к изучаемому предмету, использование стандартного набора форм и методов обучения. В результате у будущих военных врачей сформированные навыки учения и прочные знания сочетаются с отсутствием интереса к изучаемому предмету. Пребывание на занятиях для многих из них томительно и не всегда интересно.

Классификация стилей педагогического общения представляет типологию профессиональных позиций педагогов и предполагает, что 59,61% преподавателей в своей педагогической деятельности занимают позицию «менеджера», а именно: в аудитории на занятиях царит атмосфера эффективной деятельности группы, преподаватель поощряет инициативы и самостоятельность курсантов. Преподаватель стремится к обсуждению с каждым обучаемым смысла решаемой профессиональной задачи, к качественному контролю и оценке конечного результата. Эта позиция сочетается с позицией «тренера» – 36, 53%, то есть группа на занятиях пронизана духом корпоративности. Курсанты подобны игрокам команды. Преподавателю отводится роль вдохновителя групповых усилий, для которого главное – конечный результат, блестящий успех, победа.

Установлено, что в преподавательском корпусе 70% – люди с высоким и очень высоким уровнем эмпатийности, которые видят одной из целей своей жизни обучение курсантов (табл.).

Из таблицы видно, что в основном низкий уровень эмпатийности наблюдается у преподавателей со стажем работы до пяти лет. Можно предположить, что эти педагоги не совсем адаптировались к новой социальной роли педагога высшей военной медицинской школы в связи с небольшим стажем работы.

Таким образом, эффективный стиль – это стиль, при котором педагог высшей военно-медицинской школы постоянно находит оптимальные сочетания в способе стимуляции и активизации курсантов-медиков. Определенный алгоритм этих сочетаний в самоорганизации и саморегуляции профессионального поведения преподавателей и характеризует тот или иной индивидуальный стиль педагогической деятельности.

Важной задачей педагога военного медицинского вуза является поиск оптимального для целей воспитания собственного индивидуального стиля общения с обучающимися. Его выработке способствуют следующие приемы:

Таблица

Коммуникативная компетенция обследуемых преподавателей

Уровни эмпатии	Очень высокий			Высокий			Средний			Низкий		
Кол-во человек, абс. (%)	14 (26,7)			22 (43,9)			8 (9,4)			8 (9,4)		
Стаж работы, лет	До 5	5–10	Более 10	До 5	5–10	Более 10	До 5	5–10	Более 10	До 5	5–10	Более 10
абс. (%)	2 (1,9)	15 (28,8)	10 (15,2)	1 (1,7)	12 (23,5)	4 (7,6)	3 (5,8)	2 (1,9)	–	1 (1,7)	2 (1,9)	–

– включение курсантов-медиков в начальные формы исследовательской деятельности;

– создание форм совместного общения для лучшей личностной социализации обучающихся, участие в заседаниях кафедры, научно-практических конференциях, лекциях профилактического характера среди военнослужащих, выступления в печати (результаты научных, практических работ, обзоры медицинской литературы) и т. д.;

– совместная научно-исследовательская работа с курсантами;

– совместные нерегламентируемые, неофициальные контакты, беседы о науке, военном искусстве, профессии, книгах;

– участие профессорско-преподавательского состава военного медицинского вуза в курсантском досуге (смотры, олимпиады, конкурсы, «круглые столы»).

Выводы

1. Преподавателям военного медицинского вуза недостаточно знать только основы преподаваемых наук и методики учебно-воспитательной работы, необходимы знания и других смежных дисциплин.

2. Знания и практические умения должны передаваться курсантам-медикам только через систему живого и непосредственного общения с ними.

3. Развитие педагогом высшей военной медицинской школы собственного стиля общения с курсантами – процесс сложный, тесно связанный с формированием творческой педагогической индивидуальности в целом.

Литература

1. Борисова, Э.Г. Акмеологические аспекты формирования личности будущего врача-стоматолога / Э.Г. Борисова // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 10. – С. 103–104.
2. Борисова, Э.Г. Дидактические принципы обучения на клинических занятиях по болевым синдромам лица и полости рта / Э.Г. Борисова // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2011. – № 4. – С. 58–59.
3. Дидактика и компетентность в профессиональной деятельности преподавателя медицинского вуза и колледжа: руководство для преподавателей / под ред. М.Г. Романцова. – М.: Академия Естествознания, 2010. – 153 с.
4. Макарова, Л.Н. Теоретические основы развития индивидуального стиля педагогической деятельности преподавателя высшей школы: дис. … д-ра пед. наук / Л.Н. Макарова: Белгород: БГУ. – 2000. – 449 с.
5. Маркова, А.К. Психологические особенности индивидуального стиля деятельности учителя / А.К. Маркова, А.Л. Никонова // Вопр. психол. – 1987. – № 3. – С. 212–222.
6. Маркова, А.К. Педагогическая психология: учебное пособие / А.К. Маркова, А.Л. Никонова // Психологические особенности индивидуального стиля деятельности учителя. – М.: Сфера, 2008. – 389 с.
7. Самохин, В.Ф. Модель инновационной системы военного профессионального образования: структура, цели и задачи / В.Ф. Самохин// Известия РГПУ им. А.И. Герцена. – 2007. – Т.13, № 36. – С. 238–243.

E.G. Borisova, V.V. Nikitenko

The development of individual communication style of a teacher at the higher military medical an educational institution

***Abstract**. The reform of higher medical education system is intended to increase the innovation processes in the medical, including military, universities. Higher military medical school is a place of high demands on the psychological climate of the department, faculty and university as a whole, implemented in a daily pedagogical communication. Pedagogical communication in the military medical school – is a special form of communication that has learning, developing and educating functions. In communicative features of a teacher there are teacher's opinions, his judgment, attitude to the world, to patients, to themselves. Communication in military medicine is an important mean of solving the professional tasks. In the military medical school, three problems are being solved: the first – highly specialized, mandatory for everyone; the second – national, and the third – socio-humanitarian. The formation of an effective individual style of a medical higher military school teacher activity is influenced by various objective and subjective factors. 52 teachers with different qualification categories and experience in scientific and pedagogical activity took part in the study. It was revealed that 73,8% of the teachers involved were dominated by a democratic style, that there is a relaxed, friendly atmosphere in the audience. 16,7% of teachers revealed a combination of democratic and authoritarian styles, 9,5% of teachers – totally authoritarian style. An important task of the teacher of a military medical school is to find the optimal individual style of communication with students for the purposes of education.*

***Key words:** teacher's individual style of communication, the highest military medical academy, the quality of the individual, development of creative individuality, social tolerance, professional self-awareness.*

Контактный телефон: +7-999-209-08-61, e-mail: pobedaest@mail.ru

УДК 616–007.271:611.13

Г.Г. Хубулава, В.В. Сизенко

П.А. Куприянов — начало творческого пути

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Петр Андреевич Куприянов – выдающийся отечественный ученый, талантливый организатор, хирург с мировым именем, один из пионеров отечественной кардиохирургии и анестезиологии, заслуженный деятель науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (1942 г.), академик Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик (1944 г.), генерал-лейтенант медицинской службы (1945 г.), лауреат Ленинской премии (1960 г.), кавалер 4 орденов Красного Знамени (1943, 1944 – 2, 1948 гг.) и 3 орденов Ленина (1940, 1945, 1963 гг.), Герой Социалистического Труда (1963 г.). Он был участником Первой мировой войны (с апреля 1915 г. по декабрь 1917 г.), оказывал помощь раненым и больным во время Гражданской войны в России (1918–1920 гг.), был главным хирургом Ленинградского фронта во время Советско-Финской войны (1939–1940 гг.), во время Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) был сначала главным хирургом Северного фронта, а после его разделения 23 августа 1941 г. на Карельский и Ленинградский фронты был главным хирургом последнего. Пройдя сложный и тернистый путь, Петр Андреевич внес большой вклад в развитие таких направлений медицинской науки, как оперативная хирургия и топографическая анатомия, военно-полевая хирургия, нормальная анатомия человека, организация и тактика медицинской службы, абдоминальная и грудная хирургия, сердечно-сосудистая хирургия, анестезиология и др. Подробно описывается самое начало его карьеры и творческого пути, его становление как военно-полевого хирурга и те трудности, с которыми пришлось столкнуться молодому хирургу, а также первое знакомство П.А. Куприянова с Владимиром Андреевичем Оппелем.*

Ключевые слова: *П.А. Куприянов, В.А. Оппель, Санкт-Петербургская седьмая гимназия, Императорская Военно-медицинская академия, политическая борьба, волнения студентов, военно-полевая хирургия, Первая мировая война.*

Так сложилось, что Петр Андреевич начал свое обучение в стенах Императорской Военно-медицинской академии в период глубоких политических и экономических потрясений России.

В 1910 г. после смерти Льва Николаевича Толстого в стране с новой силой вспыхнуло революционное движение, в которое было вовлечено студенчество. Студенты, попавшие под влияние политической пропаганды революционеров и либералов, стремились превратить учебные заведения в политические клубы. В Петербурге постоянно проходили студенческие митинги, забастовки и политические шествия, которые практически всегда заканчивались кровавыми стычками с полицией. В этот период в большинстве высших учебных заведений лекции и занятия проходили под присмотром полиции [1, 4].

В 1911 г. П.А. Куприянов после окончания Санкт-Петербургской седьмой гимназии поступает в Императорскую Военно-медицинскую академию. В архиве музея Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова был обнаружен аттестат зрелости Петра Андреевича, в котором интересны следующие строки (орфография сохранена): «Аттестатъ зр лости дан сей сыну потомственнаго почетнаго гражданина Купріянову Петру, православнаго в роиспов данія, родившемуся 26 Января 1983 г. въ томъ, что онъ, вступивъ въ С.-Петербургскую Седьмую Гимназію въ Август 1902 г., при отличномъ поведеніи обучался по 31 Мая 1911 г. и кончилъ полный восьмиклассный курсъ... Во вниманіе къ отличному поведенію и усп хамъ въ наукахъ Куприяновъ Петръ награжденъ серебряною медалью». Из этих строк мы можем узнать много интересного: во-первых, о том, что отцом Петра Андреевича был потомственный почетный гражданин Санкт-Петербурга (Андрей Иванович Куприянов, до 1917 г. был домовладельцем), во-вторых, что Куприянов был православным, в-третьих, что он был прилежным учеником, о чем говорят не только отметки в аттестате, но и награждение его серебряной медалью по окончанию гимназии, и, в-четвертых, то, что с юных лет Петр Андреевич проявлял интерес к наукам.

Будучи талантливым оратором и получив превосходное классическое образование, Петр Андреевич «избирается» старостой курса и принимает активное участие в студенческой жизни. «Просто потому, что нельзя было иначе...» [2].

К началу XX в. Военно-медицинская академия была не только одним из ведущих лечебных учреждений страны, но и одним из мощнейших культурных очагов [2]. Однако продолжающаяся военная реформа, а также мощное влияние революционных движений привели к тому, что дисциплина в академии отсутствовала, лекции и занятия студентами прогуливались, вне академии слушатели «...ухитрялись одеваться так, что, не соблюдая вполне установленной формы одежды, с некоторыми лишь признаками принадлежности к военному ведомству, бросались в глаза оригинальностью костюмов. Это вызывало протесты и заявления войскового начальства о непристойности подобного положения» [6].

П.А. Куприянов – слушатель Императорской военно-медицинской академии (фото предположительно сделано в 1913–1915 гг.)

Все это привело к обострению отношений между офицерами Петербургского военного округа и студентами академии, которое завершилось тем, «…что один из офицеров вынужден был обнажить оружие и отсечь студенту часть черепа…» [6]. В ответ на это студенты академии провели забастовку, которая закончилась сожжением погон и шпаг перед памятником Я.В. Виллие [2, 6].

В марте 1913 г. академию закрыли, а всех (!) студентов, включая Петра Андреевича Куприянова, уволили без права поступления в другие учебные заведения. О случившемся доложили государю. В спешном порядке выработали новое положение, которое устанавливало внутренний порядок, такой же, как и в остальных военных академиях. Проект нового положения был подписан государем, в результате чего академия перешла в подчинение главного военно-медицинского инспектора и поступила под команду высшей инстанции. После этого всем отчисленным студентам, кто пожелает подчиниться новому положению, предложили вернуться в академию, на что многие изъявили согласие. «…Новым слушателям академии разъяснили, что впредь они находятся на военной службе и «студентов» у нас нет, а кому это не подходит неволить не будем» [6]. Академия попала под особое покровительство его императорского величества. Студентов приравняли к пажам, выдали вензеля и установили особый контроль за каждым студентом [2].

Так, приняв военную присягу в 1913 г., Петр Андреевич Куприянов вернулся в стены академии и продолжил обучение.

С юных лет Петр Андреевич мечтал стать врачом-хирургом. Поэтому большую часть своего обучения он посвятил изучению именно хирургии. Он также понимал, что для успешной работы необходимо знание и других наук. Особое внимание он уделял рентгенологии, бактериологии и терапии [2]. В это же время он начинает заниматься у профессора В.Н. Шевкуненко на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии, а азы хирургии ему преподавал хирург-консультант Николаевского госпиталя Кожин Александр Ефимович.

28 июля 1914 г. началась Первая (империалистическая) мировая война. Из воспоминаний П.А. Куприянова: «Мне было стыдно: все братья на фронте, а я в тылу. Вот однажды Александр Ефимович и предложил: «Хочешь на войну?» Я посоветовался с отцом, согласился. Мать со слезами образок Казанской божьей матери на шею надела… Попал в санитарный поезд великой княгини Марии Павловны-старшей. Не понравился мне этот поезд. Все эти великие особы только мешали работе. Порядка не было. Кончилось мое знакомство с царственными особами тем, что меня вызвали в академию. Это уж Александр Ефимович постарался. Чему я был, конечно, рад» [2].

В апреле 1915 г. уже в чине зауряд-военного врача П.А. Куприянов был отправлен на фронт под Перемышль. Чины «зауряд-военного врача» и «зауряд-военного фармацевта» присваивались студентам 4-го и 5-го курсов медицинских институтов, медицинских факультетов университетов и Императорской военно-медицинской академии. 23 января 1918 г. приказом Народного комиссариата по военным делам Российской Советской Федеративной Социалистической Республики данные чины были упразднены.

На фронте с Петром Андреевичем произошло несколько интересных историй. Из воспоминаний П.А. Куприянова: «Лошадь у меня хорошая была. И вообще я с лихими наклонностями был. Откуда что бралось? Из-за этой лихости чуть не погиб. Угораздило меня попроситься в эскадрон разведки. Товарищ пригласил, и мне как-то неловко было отказаться. А поездка не на пикник, а в тыл к врагу была… Так вышло, что кобыла моя взбесилась и рванула в сторону, а за ней остальные кони помчались. И получилось, что мы ловко обошли противника, вернулись с малыми потерями» [2].

За этот поход П.А. Куприянов получил Императорский орден Святого Равноапостольного Князя Владимира 4-й степени, который являлся наградой для широкого круга военных и вручался за военные отличия и гражданские заслуги [3]. Также во время этого похода Куприянов был контужен и потому был направлен в лазарет, в котором должен был работать врачом-хирургом.

Вторая история произошла с ним уже в лазарете, когда он исполнял свои прямые обязанности, и связана она с его первым знакомством с выдающимся отечественным хирургом Владимиром Андреевичем Оппелем. Во время Первой мировой войны Владимир

Андреевич инспектировал медицинские учреждения и с проверкой приехал в тот самый лазарет, где трудился молодой хирург. Пройдя внутрь помещения, Владимир Андреевич увидел на столе свою брошюру «Руководство для молодых специалистов», которая была вся в пометках, сделанных рукой Петра Андреевича: «Сам бы попробовал», «Ерунда на постном масле». После увиденного профессор Оппель рассвирепел и отчитал молодого врача. Однако к чести Владимира Андреевича стоит сказать, что позже он никогда не вспоминал об этом случае [2].

Во время войны, опираясь на личный опыт, Петр Андреевич пишет свою первую научную работу, посвященную лечению раненых в живот. Из воспоминаний П.А. Куприянова: «С работой так получилось… Тогда не то что теперь (интервью записано в 1960–1961 гг., примечание автора) – ясных взглядов и установок на многие положения не было». Одной из основных проблем были раненые в живот, поскольку не существовало определенной концепции лечения таких раненых. Одни доктора говорили, что их трогать не стоит и необходимо придерживаться «выжидательной» тактики, другие, напротив, придерживались исключительно хирургической тактики. Такой же подход пропагандировал и Петр Андреевич: он оперировал всех больных, раненых в живот, и доказал, что после операции больные умирают реже, чем без нее. Именно проблеме ранений в область живота и была посвящена работа П.А. Куприянова, которую он и направил в газету «Русский врач». Однако статью не приняли, вернули с большим количеством исправлений и пометок, сославшись на то, что в статье «большое количество иностранных слов» [2]. Однако труд не пропал, после некоторой доработки он был опубликован в журнале «Научная медицина» под названием «Консервативное и активное лечение огнестрельных ранений брюшной полости на фронте» [3].

В декабре 1917 г. Петр Андреевич был откомандирован назад в академию для окончания обучения. 23 февраля 1918 г. он вступает в ряды Рабоче-крестьянской Красной армии, с отличием заканчивает Военно-медицинскую академию и начинает свою трудовую деятельность в должности младшего ассистента при кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии у профессора В.Н. Шевкуненко.

Литература

1. Анциферов, Н.П. Из дум о былом: воспоминания / Н.П. Анциферов. – М.: Феникс, 1992. – 512 с.
2. Дягилев, В.Я. Хирург Куприянов / В.Я. Дягилев. – Л.: Лениздат. – 1961. – 82 с.
3. Куприянов, П.А. Консервативное и активное лечение огнестрельных ранений брюшной полости на фронте / П.А. Куприянов // Научная медицина. – 1923. – № 11. – С. 176–185.
4. Лифшиц, Г.М. Политическая борьба вокруг смерти Толстого / Г.М. Лифшиц. – М.: Изд-во АН СССР, 1961. – Т. 69., кн. 2. – С. 321–402.
5. Серков, С.Р. Орден Святого равноапостольного князя Владимира / С.Р. Серков // Воен.-истор. журн. – 1990. – № 3. – С. 93–95.
6. Сухомлинов В.А. Воспоминания: мемуары / В.А. Сухомлинов – СПб.: Питер, 2015. – 432 с.

G.G. Khubulava, V.V. Sizenko

P.A. Kupriyanov — the beginning of a creative way

Abstract. *P.A. Kupriyanov is an outstanding Russian scientist, talented organizer, world-famous surgeon, one of the pioneers of Russian cardiac surgery and anesthesiology, Honored Scientist of the Russian Soviet Federative Socialist Republic (1942), Academician of the Union of Soviet Socialist Republics Academy of Medical Sciences (1944), Lieutenant General of medical service (1945), Lenin prize Winner (1960), the Knight of the four Orders of the Red Banner (1943, 1944 – 2, 1948) and the three Orders of Lenin (1940, 1945, 1963), Hero of the Socialist Labour (1963). He took part in the First World War (from April 1915 to December 1917), rendered aid to the sick and wounded during the Civil War in Russia (1918–1920). He was the Chief Surgeon of the Leningrad Front during the Soviet-Finnish War (1939–1940), during the Great Patriotic War (1941–1945) at first he was the Chief Surgeon of the Northern Front and after its division into the Karelian and Leningrad fronts he was the Chief Surgeon of the latter one. Having passed a difficult and thorny path P.A. Kupriyanov made a large contribution to the development of such spheres of medical science as operative surgery and topographic anatomy, military field surgery, abdominal and thoracic surgery, cardiovascular surgery, anesthesiology, etc. The very beginning of his professional and artistic career, formation as a military field surgeon and those difficulties a young surgeon had to overcome as well as the first meeting of P.A. Kupriyanov with Vladimir Andreevich Oppel are described in detail.*

Key words*: P.A. Kupriyanov, V.A. Oppel, Saint Petersburg Gymnasium № 7, Imperial Military-medical Academy, political fight, students' unrest, military field surgery, the First World War.*

Контактный телефон: 8-911-159-14-98; e-mail: v.v.sizenko@gmail.com

УДК 591.3:616.4:396

И.А. Одинцова, С.Э. Русакова,
С.З. Гаджиев, А.А. Куженьязов

Доктор медицины – гистолог Вера Михайловна Данчакова (к 140-летию со дня рождения)

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

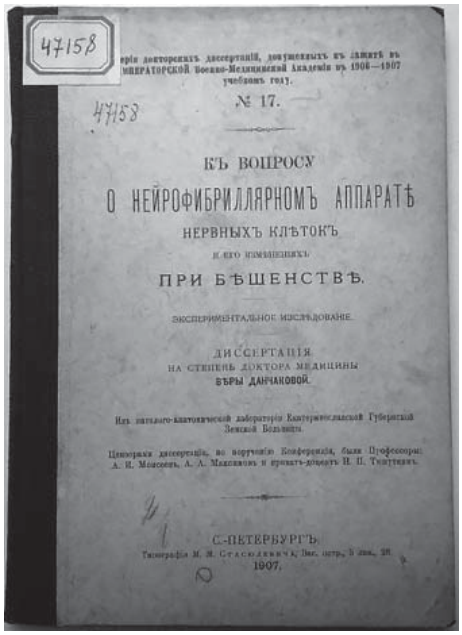
Резюме. *В мае 2018 г. исполняется 150 лет со дня основания кафедры гистологии с курсом эмбриологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Представлены некоторые неизвестные сведения о докторе медицине – гистологе Вере Михайловне Данчаковой. Она была ученицей профессора А.А. Максимова, одной из первых женщин, защитивших диссертацию по гистологии в Императорской военно-медицинской академии в 1907 г. В.М. Данчакова твердо стояла на позициях сторонников унитарной теории кроветворения. Непродолжительная работа в гистологической лаборатории А.А. Максимова на длительные годы предопределила сферу её научных интересов. В многогранном творчестве В.М. Данчаковой прослеживается несколько направлений её научных исследований – это: происхождение клеток крови, учение о стволовой клетке и её дифференцировочных потенциях; исследование опухолевого роста, роли иммунной системы в канцерогенезе и при трансплантации тканей. Значительный период своей жизни В.М. Данчакова работала за границей. Приоритетными являются её работы по культивированию тканей in vivo на хорио-аллантоисе куриного эмбриона. В 1916 г. опубликована её статья «Происхождение клеток крови. Развитие гемопоэтических органов и регенерация клеток крови с позиций монофилетической школы», в которой она первой высказывает предположение о возможности трансформирования стволовой клетки в патологически измененную клетку. Под руководством В.М. Данчаковой в лаборатории экспериментального морфогенеза научно-исследовательского института имени К.А. Тимирязева (Москва) изучались вопросы происхождения половых клеток и закономерности индивидуального развития организма. В.М. Данчакова является автором оригинальной методики исследования влияния половых гормонов на дифференцировку пола, что отражено в нескольких её монографиях.*

Ключевые слова: *Вера Михайловна Данчакова, Военно-медицинская академия, А.А. Максимов, унитарная теория кроветворения, стволовая клетка, культивирование тканей, лаборатория экспериментального морфогенеза научно-исследовательского института им. К.А. Тимирязева, Рокфеллеровский институт медицинских исследований, анатомическая лаборатория Колумбийского университета, половая клетка, эмбриогенез.*

В истории отечественной гистологии до сих пор имеются малоизвестные страницы, касающиеся имен, незаслуженно забытых. Одно из них – Вера Михайловна Данчакова (рис. 1). Она – ученица известного профессора – гистолога Александра Александровича Максимова, впитавшая и всю жизнь пропагандировавшая научные взгляды своего учителя, связанные с унитарной теорией кроветворения. Вера Михайловна – одна из первых женщин-ученых, успешно защитивших докторскую диссертацию по гистологии на тему: «К вопросу о нейрофибриллярном аппарате нервных клеток и его изменениях при бешенстве». Это событие произошло в 1907 г. в Петербурге в стенах Императорской военно-медицинской академии.

Девичья фамилия Веры Михайловны – Григоревская. Она родилась в Санкт-Петербурге 20 (7) марта 1877 г. в достаточно обеспеченной семье действительного статского советника. Про ее учебу в школьные годы подробные сведения отсутствуют, известно лишь, что она обучалась в Петербургской Литейной гимназии, название которой связано с названием проспекта, где располагалось это учебное заведение. С 1894 по 1897 г. она училась на педагогических курсах, по окончании которых хотела поступать во вновь образованный Петербургский женский медицинский институт (сейчас – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова). Но набор студентов в этот институт был ограничен и не мог обеспечить прием всех желающих. В связи с этим по решению семьи Вера Михайловна в 1897 г. уезжает из России на учебу в Лозаннский университет (Швейцария), где, обучаясь на медицинском факультете, выполняет свое первое научное исследование по гистологическому строению эпифиза рептилий. Эта работа участвовала в конкурсе и была отмечена особой премией. Учиться было интересно: новая страна, неповторимая студенческая атмосфера, новые знакомства и друзья, возможность улучшить свое знание иностранных языков. В год окончания университета (1902) у нее родилась дочь, которую назвали в честь матери – тоже Верой. Став взрослой, Вера Евгеньевна, дочь В.М. Данчаковой, совместно с матерью проводила эмбриологические исследования в России и за рубежом. Вернувшись из Швейцарии на родину, Вера Михайловна сдает экзамены на степень врача при Харьковском университете, а затем переезжает в Петербург, где с 1903 по 1904 г. работает в патологоанатомическом отделе Императорского института

Рис. 1. В.М. Данчакова



47158

№ 17.

КЪ ВОПРОСУ
О НЕЙРОФИБРИЛЛЯРНОМЪ АППАРАТѢ
НЕРВНЫХЪ КЛѢТОКЪ
И ЕГО ИЗМѢНЕНІЯХЪ
ПРИ БѢШЕНСТВѢ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛѢДОВАНІЕ.

ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ
ВѢРЫ ДАНЧАКОВОЙ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
1907.

Рис. 2. Титульный лист диссертации В.М. Данчаковой

экспериментальной медицины (ИЭМ) на Петроградской стороне. Этот научный институт был основан в 1890 г. и в то время считался первым в России научно-исследовательским медико-биологическим центром. В 1904 г. в журнале «Русский врач» выходит ее работа «Об экспериментальном циррозе печени» [4]. В это же время Вера Михайловна работает над докторской диссертацией.

Подбор и накопление фактического материала для диссертации продолжились в Екатеринославле (позднее этот город был переименован в Днепропетровск). С этого времени В.М. Данчакова начинает принимать активное участие в работе международных научных форумов. Ее доклады разнообразны по тематике, посвящены плазматическим клеткам и амилоидным веществам слюнных желез, нейрофибриллярным структурам, гистогенезу элементов крови. Свободное владение немецким, французским и английским языками помогало ей в общении с зарубежными коллегами и предоставило возможность публиковаться во многих уважаемых научных изданиях.

В своих работах она применяет экспериментально-гистологический метод, который широко использовал основоположник унитарной теории кроветворения и исследователь цитоморфологии воспалительных реакций профессор А.А. Максимов. Возвратившись в Санкт-Петербург, В.М. Данчакова работает в его гистологической лаборатории при Императорской военно-медицинской академии, дополняя и анализируя научные факты [8].

По существовавшим тогда правилам защиту диссертации предваряли экзамены на степень доктора медицины, и молодой исследователь Вера Данчакова их успешно сдает комиссии, организованной для этой цели в Военно-медицинской академии. В мае 1907 г. состоялась процедура защиты докторской диссертации В.М. Данчаковой перед взыскательной аудиторией Конференции Императорской военно-медицинской академии. На титульном листе типографского оттиска этой работы указаны фамилии цензоров (оппонентов): профессора А.И. Моисеев, А.А. Максимов и приват-доцент Н.П. Тишуткин (рис. 2).

Оппоненты положительно оценили работу молодого диссертанта, решением Конференции (в современной интерпретации – ученый совет) академии В.М. Данчаковой была присвоена ученая степень доктора медицины. В текст некоторых положений, выносимых на защиту, Вера Михайловна включила вопросы, напрямую не связанные с темой диссертации (тогда это было разрешено). Например, говоря о происхождении клеток крови, она предположила, что «...организм обладает, в лице лимфоцитов, молодой зародышевой тканью, способной при известных условиях проходить во взрослом организме присущие ей циклы развития» [3].

В начале XX в. женщины еще не имели равных прав с мужчинами, но активно за это боролись, в том числе и в России. Для того чтобы добиться признания в обществе, женщинам-ученым необходимо было доказывать свою профессиональную значимость, поэтому успешная защита докторской диссертации и одобрение научных заслуг Данчаковой коллегами косвенно свидетельствует о силе ее характера и целеустремленности.

Несмотря на то, что совместная работа с профессором-гистологом Максимовым была непродолжительной, она наложила положительный отпечаток на всю ее дальнейшую научную деятельность: в вопросах происхождения клеток крови В.М. Данчакова твердо придерживалась унитарной теории кроветворения, широко применяла экспериментальные методы и метод тканевых культур [8, 10, 13–16].

Вера Михайловна Данчакова – одна из первых ученых, разработавших и реализовавших в эксперименте метод культивирования эмбриональных тканей in vivo: с научно-исследовательскими целями она трансплантировала ткани зародышей животных на хорио-аллантоис куриного зародыша, развивающегося в яйце. Аналогичную методику она применяла и для трансплантации различных тканей взрослых животных, а также опухолевых клеток [6, 7, 11, 12]. После защиты диссертации Данчакова переезжает в Москву, преподает на Высших женских курсах и создает свою частную гистологическую лабораторию, предназначенную не только для научных целей, но и для врачебной практики. В период с 1910 по 1914 г. она неоднократно пыталась получить место доцента или профессора в Московском университете. Получив очередной отказ, В.М. Данчакова в 1913 г. обратилась в Сенат с жалобой на министерство народного просвещения и получила ответ, что «лица женского пола не могут занимать должностей доцентов и профессоров университета» [2]. Между тем, в 1911 г. в России был принят закон, позволяющий трудоустраивать женщин в должности приват-доцента или профессора. На деле же выходило, что наличие права на выполнение такой деятельности вовсе не гарантировало его реализации в жизни.

Осенью 1914 г. Вера Михайловна Данчакова получила приглашение на работу в Соединенные Штаты Америки (США) с регулярной выплатой ей денежного содержания – Рокфеллеровской стипендии. В начале XX в. стипендия фонда Рокфеллера считалась одной из самых престижных в мире, получить ее мог лишь соискатель, чья научная квалификация не вызывала никаких сомнений, а научные работы имели мировую известность. В течение 12 лет Вера Михайловна работала в Америке – сначала в Рокфеллеровском институте медицинских исследований в Нью-Йорке, затем – в анатомической лаборатории Колумбийского университета. В своих докладах она неоднократно представляла глубокий анализ работ А.А. Максимова по экспериментально-гистологическому исследованию соединительной ткани и крови, приводя результаты собственных исследований по кроветворению у эмбрионов, регенерации клеток крови у взрослых животных, высказывала предположение о возможности опухолевого перерождения материнских (стволовых) клеток [13]. Ряд экспериментальных работ В.М. Данчаковой посвящен дифференцировке эпителиоретикулоцитов и лимфоцитов тимуса [14]. Следует отметить, что гистологические работы В.М. Данчаковой прекрасно иллюстрированы как собственными рисунками (рис. 3), так и (особенно поздние работы) микрофотографиями гистологических и эмбриональных объектов (рис. 4).

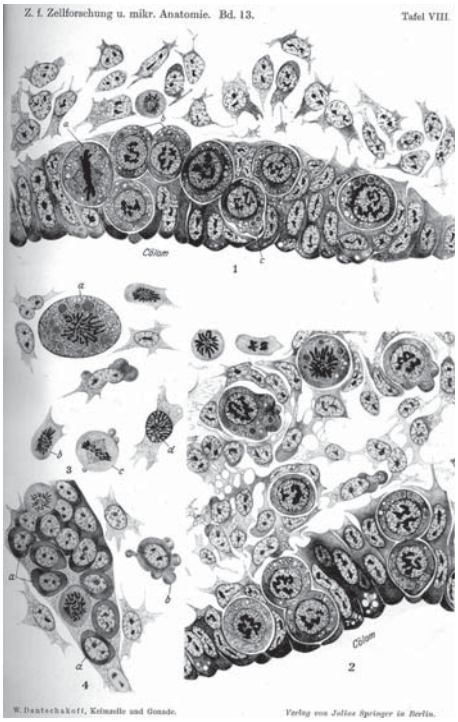


Рис. 3. Рисунок из работы по развитию гонад [17]

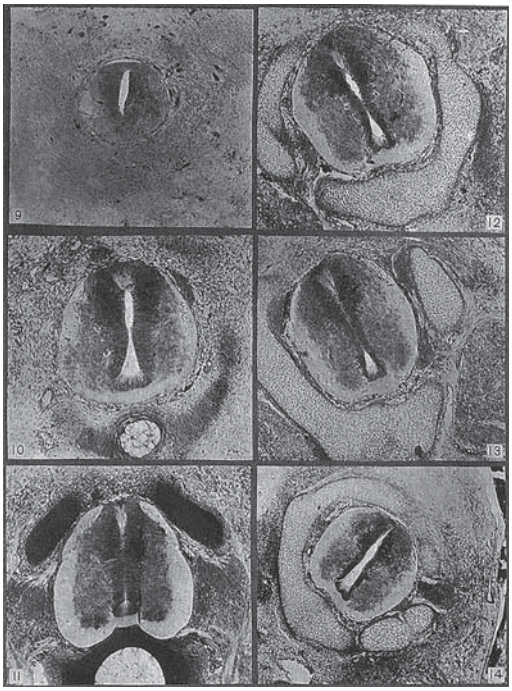


Рис. 4. Фото из статьи «Культивирование и рост нервной пластинки в аллантоисе» [12]

Находясь за рубежом, Вера Михайловна не утратила связь с родиной – подрабатывала корреспондентом московской газеты «Утро России» в Нью-

Йорке, была в курсе сложной внутриполитической обстановки в России в период Первой мировой и гражданской войны, следила за революционными событиями 1917 г., входила в состав Русской академической группы, созданной нашими соотечественниками в 1923 г. В этой группе состоял и А.А. Максимов, будучи в эмиграции.

Согласно воспоминаниям жены известного композитора и пианиста Сергея Прокофьева, семья Данчаковых отличалась гостеприимством, регулярно устраивала хлебосольные обеды для друзей на даче в штате Массачусетс [19].

В 1926 г. по приглашению Советского правительства Вера Михайловна вместе с дочерью Верой Евгеньевной Гроздовой (впоследствии – Лаврентьевой, по второму мужу) и внуком возвращается в Советский Союз и возглавляет лабораторию экспериментального морфогенеза в Государственном научно-исследовательском институте им. К.А. Тимирязева (Москва) [1, 9]. С этого времени в сферу научных интересов В.М. Данчаковой добавилось выявление факторов развития и дифференцировки различных тканей, выяснение природы генеративных клеток и проявлений половой дифференцировки [5, 6]. В научном архиве кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова хранится несколько работ В.М. Данчаковой и ее соавторов на немецком языке, посвященных половым клеткам и половым железам [17].

Учитывая высокую научную значимость работ В.М. Данчаковой и её сотрудников, постановлением Совета народных комиссаров Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (РСФСР) лаборатория экспериментального морфогенеза в 1931 г. была реорганизована: на её основе создан Научно-исследовательский институт экспериментального морфогенеза Наркомпроса РСФСР. Главной задачей нового учреждения стало всестороннее изучение закономерностей индивидуального развития животных.

Доктора В.М. Данчакову никогда не покидало желание работать в вузе, ей нравилось общаться со студенческой молодежью, хотелось передавать свои знания, делиться жизненным опытом. Как профессора Колумбийского университета её пригласили возглавить кафедру гистологии и эмбриологии в университете литовского города Каунас [20]. Несколько лет спустя её судьба вновь делает резкий поворот: накануне Второй мировой войны она уезжает в США и продолжает исследования, посвященные половой детерминации и влиянию половых гормонов на дифференцировку половых органов эмбрионов и сексуальное поведение животных [18]. Умерла Вера Михайловна в 1950 г. в США, там же и похоронена. До конца жизни она сохраняла связь со своей родиной и близкими родственниками, оставшимися в Советском Союзе. В.М. Данчакова оставила после себя богатое научное наследие, которое свидетельствует о том, что она верой и правдой служила любимому делу – изучению актуальных вопросов гистологии.

Литература

1. Архив Российской академии наук. – Ф. 356. – Оп. 3. Д. 62. – Л. 32–43.
2. Валькова, О.А. Женщины-естествоиспытатели Российской империи (конец XVIII – начало XX в.): дисс. ... д-ра. ист. наук / О.А. Валькова. – М., 2014. – С. 631–632.
3. Данчакова, В.М. К вопросу о нейрофибриллярном аппарате нервных клеток и его изменениях при бешенстве: дис. ... д-ра медицины / В.М. Данчакова – СПб.: тип. М.М. Стасюлевича, 1907. – 87 с.
4. Данчакова, В.М. Об экспериментальном циррозе печени / В.М. Данчакова // Русский врач. – 1905, – Т. IV, № 8. – 14 с.
5. Помелова, М.А. Экспериментально-морфологические исследования онтогенеза в лабораториях В.М. Данчаковой и Ю.Ю. Шакселя / М.А. Помелова // Институт истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН: мат. годичной научн. конф. – М. – 2008. – С. 152–156.
6. Токин, Б.П. Общая эмбриология / Б.П. Токин. – Л.: ЛГУ, 1966. – 456 с.
7. Хилова, Ю.К. Цито- и гистогенез эпителия некоторых провизорных органов: дисс. ... канд мед. наук / Ю.К. Хилова. – Л., 1966. – 235 с.
8. Хлопин, Н.Г. История кафедры гистологии с эмбриологией Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: к 150 летию Воен.-мед. академии / Н.Г. Хлопин // Архив Воен.-мед музея МО РФ. – 1948. – НИО-4, фонд Н.Г. Хлопина, фонд 98, ед. хран. 62400. – С. 30.
9. Черная, Ю.А. Лаврентьев и генетика / Ю.А. Черная // Наука Сибири. – 2012. – 15 нояб.
10. Danchakoff, V. Cellpotentialities and differential factors. Considered in relation to erythropoiesis / V. Danchakoff // American journal of anatomy. – 1918. – Vol. 24, № 1. – P. 1–31.
11. Danchakoff, V. Equivalence of different hematopoetic anlages. (By method of stimulation of their stem cells). II. Grafts of adult spleen on the allantois and response of the allantoic tissues / V. Danchakoff // American journal of anatomy. – 1918. – Vol. 24, № 2. – P. 127–189.
12. Danchakoff, V. Growth and development of the neural plate in the allantois / V. Danchakoff // Journal of comparative neurology. – 1924. – Vol. 37, № 3. – P. 397–437.
13. Danchakoff, V. Origin of the blood cell. Development of the hematopoietic organs and regeneration of the blood cell from the standpoint of the monophyletic school / V. Danchakoff // Anatomical Record. – 1916. Vol. 10, № 5. – P. 397–416.
14. Danchakoff, V. The differentiation of cell as a criterion for cell identification, considered in relation to the small cortical cell of the thymus / V. Danchakoff // J. Exp. Med. – 1916. – Vol. 24, № 1. – P. 87–105.
15. Danchakoff, V. ber die Entwicklung der embryonalen Blutbildung bei Reptilen / V. Danchakoff // Verhandl. Anat. Ges., Anat. Anz. – 1910. – Vol. 37. – P. 70.
16. Danchakoff, V. Untersuchungen ber die Entwicklung des Blutes und Bindegewebes bei den V lgeln. I. Die erste Entstenhung der Blutzellen beim H hnerembryo und der Dottersack als blutbildendes Organ / V. Danchakoff // Anat. Hefte. – 1908. – Vol. 37. – P. 471.
17. Dantschakoff, V. Keimzelle und Gonade. IA. Von der entodermalen Wanderzelle bis zur Urkeimzelle in der Gonade / V. Dantschakoff // Zellforschung u. mikr. Anatomie. – 1931. – Bd. 13, 3 Heft, P. 448–510.
18. Dantchakoff, V. Le Sexe. R le de l H r dit et des Hormones dans sa Realisation / V. Dantchakoff. – La Science Vivante. Presses Universitaires de France, Paris, 1949. – 210 p.

19. Morrison, S. The love and wars Lina Prokofiev: the story of Lina and Sergey Prokofiev / S. Morrison. – London: Harvill Secker. – 2013. P. 21–23, 39, 296.

20. Valanciute, A., The Department of Histology and Embryology of Kaunas University of Medicine celebrates its 80 th anniversary / A. Valanciute [et all] // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2003. – T. 39 (10). – P. 915–918.

I.A. Odintsova, S.E. Rusakova, S.Z. Gadjiev, A.A. Kujenyazov

Doctor of medicine — the histologist Vera Mikhaylovna Danchakova (to the 140 anniversary since birth)

Abstract. *In may 2018 there will be 150 years from the date of foundation of the department of histology with a course of embryology of S.M. Kirov Military Medical Academy. Some unknown facts about the doctor of medicine – the histologist Vera Mikhaylovna Danchakova are submitted. She was a student of professor A.A. Maximov, and one of the first women who defended the dissertation on histology in Imperial Military Medical Academy in 1907. V.M. Danchakova firmly stood on positions of supporters of the unitary theory of blood formation. Short work in the A.A. Maximov's histologic laboratory predetermined the sphere of her scientific interests for many years. In many-sided creativity of V.M. Danchakova several directions of her scientific research are traced – there are: an origin of blood cells, the doctrine about a stem cell and its differentiation potentialities; a research of tumoral growth, the role of immune system in carcinogenesis and tissue transplantation. The considerable period of life V.M. Danchakova worked abroad. Her works of tissue cultivation in vivo on a horio-allantois of a chicken embryo are of high priority. In 1916 her article "Origin of the blood cell. Development of the hematopoietic organs and regeneration of the blood cell from the standpoint of the monophyletic school" was published, in this article she was the first who suggests a possibility of transformation of a stem cell in a pathololoogically changed cell. Under the leadership of V.M. Danchakova in laboratory of an experimental morphogenesis of a research institute named after K.A. Timiryazeva (Moscow) the issues of an origin of gametes and regularity of individual development of an organism were studied. V.M. Danchakova is the author of the original technique of a research of influence of sex hormones on a male differentiation that is reflected in several of her monographs.*

Key words*: Vera Mikhaylovna Danchakova, Military Medical Academy, A. A. Maximov, unitary theory of a hemopoiesis, stem cell, tissue cultivation, laboratory of an experimental morphogenesis of a research institute of name K.A. Timiryazeva, the Rockefeller institute for medical research, anatomical laboratory of Columbia University, gametes, embryogenesis.*

Контактный телефон: +7-905-232-45-78; e-mail: rusakova-svetik@mail.ru

УДК 616.31 – 036.21

В.Х. Хавинсон, Г.А. Рыжак

Рецензия на учебное пособие А.К. Иорданишвили «Геронтостоматология»

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлен анализ учебного пособия А.К. Иорданишвили «Геронтостоматология». Отмечается, что постарение населения Российской Федерации меняет область профессиональной деятельности врачей-стоматологов, ставит задачи повышения качества оказания стоматологической помощи и повышения качества жизни людей пожилого и старческого возраста одними из приоритетных. Изучение факторов, определяющих реабилитационный потенциал стоматологических пациентов пожилого и старческого возраста с мультиморбидными состояниями показывает, что прогностически значимыми при планировании реабилитационных мероприятий являются медико-социальные и общесоматические характеристики пациентов в совокупности с показателями стоматологического статуса. Подчеркивается, что состояние полости рта отражает возрастные изменения и здоровье человека, его экономический статус. Это предопределяет необходимость интегрального подхода к пожилому человеку, так как, кроме стоматологических проблем, необходимо учитывать общесоматический статус и социально-экономические факторы, влияющие на здоровье пожилого человека, тем более что в старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний внутренних органов у каждого пациента. Отмечается, что патологические и адаптационные процессы в полости рта у пациентов с отягощенной соматической патологией имеют свои особенности, неблагоприятно влияющие на результаты стоматологической реабилитации, а многофакторность воздействия внутренней и внешней среды диктует необходимость обобщенного видения и целостного подхода к человеку, использования многоаспектных диагностических и лечебных мер в геронтостоматологии. Это означает целостность подхода не только к больному органу, но и к больному человеку в комплексе его экологических, социально-психологических и нравственных проблем. Наличие тесных корреляционных взаимоотношений между медико-социальными, общесоматическими и стоматологическими показателями предопределяет необходимость рассмотрения системного гомеостаза у пациентов с коморбидной патологией при проведении лечения людей старшей возрастной группы, страдающих стоматологическими заболеваниями. Показано, что подготовка студентов стоматологических факультетов медицинских вузов по разделу «Геронтостоматология» с использованием рецензируемого учебного пособия, а также ознакомление врачей-стоматологов с этим учебным пособием помогут им при работе с людьми старших возрастных групп. Кроме того, это улучшит возможности оценки у больных наличия и фазу инволютивных изменений органов и тканей жевательного аппарата, позволит выбирать оптимальный комплекс стоматологических реабилитационных мероприятий, а также будет способствовать совершенствованию и развитию этого современного, актуального и необходимого медицине России раздела стоматологии.*

Ключевые слова: *геронтостоматология, возрастные изменения, жевательно-речевой аппарат, органы и ткани полости рта, височно-нижнечелюстной сустав, жевательные мышцы, слюнные железы, основные стоматологические заболевания, особенности клинического течения, коморбидная патология.*

В настоящее время в связи с постарением населения планеты проблема медицинской адаптации и социальной реабилитации людей старших возрастных групп весьма актуальна. Термин «геронтостоматология» вошел в медицинский обиход после создания в 1983 г. Международной ассоциации геронтологов (IAG), определившей новый взгляд на отношение к пожилым людям и существующие в этой связи мультидисциплинарные проблемы. Сегодня геронтостоматология является специализированным разделом стоматологии, который характеризуется междисциплинарным подходом к курации и лечению стоматологической патологии у людей пожилого и старческого возраста, одновременно с этим повышая качество их жизни.

В современных условиях состояние полости рта отражает возрастные изменения и здоровье человека, его экономический статус. Это предопределяет необходимость интегрального подхода к пожилому человеку, так как, кроме стоматологических проблем, необходимо учитывать общесоматический статус и социально-экономические факторы, влияющие на здоровье пожилого человека, тем более что в старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний внутренних органов у каждого пациента. В среднем при обследовании людей пожилого и старческого возраста определяется 3–5 болезней. Поэтому закономерно, что патологические и адаптационные процессы в полости рта у пациентов с отягощенной соматической патологией будут иметь свои особенности, неблагоприятно влияющие на результаты стоматологической реабилитации [7, 22].

Известно, что заболевания органов полости рта характеризуются широким распространением, чрезвычайно большим диапазоном клинических проявлений,

а также частым сочетанием с другими заболеваниями организма. Многочисленные наблюдения и исследования стоматологов свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи между патологией внутренних органов и систем организма с поражением органов полости рта [15, 28, 29, 30]. Высокий уровень заболеваемости пожилого населения, характеризующийся множественностью и хронизацией патологии, а также высокой частотой осложнений, усугубляет эти процессы [13, 19, 25].

Изданиеучебного пособия по геронтостоматологии для студентов стоматологических факультетов медицинских университетов страны, посвященного возрастным изменениям органов и тканей жевательного аппарата, а также эпидемиологии, особенностям клинического течения и лечения стоматологических заболеваний у людей пожилого и старческого возраста весьма оправдано. Наиболее фундаментальные работы по геронтостоматологии в нашей стране были опубликованы ещё в прошлом веке. К ним следует отнести монографии «Геронтостоматология» [23] и «Ортопедическая геронтостоматология» [8], которые вышли в свет в Киевском издательстве «Здоров'я». В этих изданиях наиболее полно были представлены сведения о возрастных изменениях органов и тканей ротовой полости, а также рассматривались особенности клиники, терапии, профилактики болезней зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта в пожилом и старческом возрастах, описаны методы терапевтического, хирургического и ортопедического лечения лиц старших возрастных групп. Однако с момента издания этих монографий прошло более полувека. Появились новые сведения о возрастных изменениях органов и тканей жевательного аппарата, реализации новых методов диагностики и лечения в геронтостоматологии, что требует их обобщения и представления в доступной форме как для студентов стоматологических факультетов медицинских университетов страны, так и для практикующих врачей-стоматологов разных специальностей.

Рецензируемое издание А.К. Иорданишвили «Геронтостоматология» (СПб.: Изд-во Человек, 2015. – 214 с), рекомендованное в качестве учебного пособия Учёным советом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 9 от 30 апреля 2015 г.) явилось первым в отечественной и зарубежной литературе крупным учебным изданием, освещающим возрастные особенности эпидемиологии, этиопатогенеза, клинического течения и лечения основных стоматологических заболеваний.

Учебное пособие состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка литературы, насчитывающего 73 источника, в том числе 12 иностранных, и иллюстрировано 7 таблицами и 59 рисунками.

Во введении пособия подчеркивается, что оценка критериев здоровья людей старших возрастных групп должна быть интегральной и учитывать не только степень их физической подвижности, социальную активность, остроту зрения, слуха, но и показатель сохранившихся зубов и их функциональной ценности. На наш взгляд, последний показатель весьма важен. Это связано с тем, что нарушение целостности жевательного аппарата и его функций приводит к снижению качества жизни пожилых и старых людей, что отрицательно влияет на процессы их социальной адаптации [3, 4, 30, 32]. В пособии справедливо отмечается, что даже опытные врачи-стоматологи иногда испытывают большие трудности в раннем и точном диагностировании, выборе оптимальных методов лечения заболеваний органов и тканей полости рта у людей старших возрастных групп, что объясняется исключительно клиническими причинами, так как многие вопросы возрастных изменений органов и тканей полости рта, слюнных желёз и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) мало знакомы практикующим врачам. Кроме того, эти вопросы недостаточно освещаются в процессе подготовки студентов стоматологических факультетов, интернов и клинических ординаторов из-за отсутствия тематической учебной литературы, на что указывают многие специалисты [2, 14]. Эти сведения в основном содержатся в диссертационных исследования и научных монографиях, которые в меньшей степени доступны как преподавателям, так и обучающимся в медицинских университетах, а также врачам-стоматологам, проходящим переподготовку и усовершенствование по различным разделам стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

В первой главе пособия «Геронтология как самостоятельный раздел клинической медицины» представлены сведения о геронтологии и гериатрии как научных специальностях, современные данные о старении организма, органов и тканей жевательно-речевого аппарата, а также анализ современных демографических показателей европейских стран, которые свидетельствуют об устойчивых тенденциях старения населения Европы. Автором методологически грамотно представлены различные классификации возрастных периодизаций, понятие о полиморбидности (мультиморбидность, коморбидность), а также правовая база врачебной специальности – «гериатр».

Вторая глава «Геронтостоматология в России на современном этапе» даёт представление о задачах, стоящих перед этой специальностью. Представлено историческое эссе об отечественной геронтостоматологии, в том числе об учреждениях и учёных, занимающихся актуальными вопросами геронтостоматологии в нашей стране на современном этапе. Подчёркивается, что в России не более 8% врачей-стоматологов готовы работать исключительно с пожилыми и старыми пациентами без всяких прочих условий. Кроме того, отмечено, что в Российской Федерации при наличии понятия и учебной дисциплины «Геронтостоматология» нет ни соответствующих нормативных документов, ни специалистов, ни норм их нагрузки, ни показателей оценки их деятельности.

Особый практический интерес представляет для студентов стоматологических факультетов медицинских университетов третья глава пособия «Особенно-

сти эпидемиологии стоматологических заболеваний у людей старших возрастных групп, их клинического течения и лечения», в которой детально, на основе современных данных специальной отечественной и зарубежной литературы, представлены возрастные изменения твёрдых тканей, пульпы зубов человека, верхних и нижней челюстей с учётом изменений состава органического и неорганического вещества костной ткани челюстей. Особое внимание уделено возрастным изменениям слизистой оболочки полости рта, губ, языка, кожи лица, слюнных желёз, жевательных и мимических мышц, ВНЧС, а также возрастным особенностям репаративного остеогенеза костей лицевого скелета. Это прежде всего важно в прикладном аспекте для подготовки челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов, занимающихся травматологией и ортогнатической хирургией лица и жевательного аппарата, в том числе при зубочелюстных аномалиях, хронических периапикальных и пародонтальных очагах одонтогенной инфекции.

Важными для студентов и начинающих врачей-стоматологов являются сведения о новообразованиях челюстно-лицевой области, встречающихся у лиц пожилого и старческого возраста, знание которых необходимо в аспекте онкостоматологической настороженности. Весьма полезными будут рекомендации по выполнению инъекционных методов обезболивания на челюстях у людей старших возрастных групп, а также методах оказания ортопедической стоматологической помощи людям пожилого и старческого возраста при утрате зубов и дефектах челюстей (лица), возникших после онкостоматологических операций, так как зубочелюстно-лицевое протезирование является одним из наиболее сложных разделов ортопедической стоматологии и часто используется при реабилитации геронтостоматологических больных. Эти сведения представлены с учётом последних зарубежных и отечественных научных исследований [22, 24], в том числе выполненными известными в нашей стране учёными, в частности сотрудниками Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова[1, 5, 6, 17–20], являющейся главным учебно-методическим и лечебным центром Министерства обороны Российской Федерации по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

В завершающей четвертой главе «Организация и управление качеством медицинской помощи в стоматологических отделениях поликлиник при обслуживании людей пожилого и старческого возраста» с учётом современных требований отечественного здравоохранения показано, что совершенствование качества медицинской помощи является важнейшей задачей деятельности любого лечебно-профилактического учреждения, оказывающей прямое влияние на состояние здоровья обслуживаемого населения, особенно лиц пожилого и старческого возраста. Представлены правовые основы, а также алгоритм внутреннего контроля качества медицинской помощи, который успешно апробирован в различных лечебно-профилактических учреждениях и военно-медицинских организациях при работе с людьми пожилого и старческого возраста [9, 10, 21–23].

В заключении пособия автор подчеркивает, что в значительной мере темп старения и продолжительность жизни человека определяется социально-экономическими условиями и образом жизни, в то время как генетические факторы играют важную, но существенно меньшую роль. В то же время, старение – процесс закономерный, вызывающий изменения во всех органах и тканях, в том числе жевательного аппарата человека. Поэтому для успешной диагностики и разработки лечебно-профилактической концепции при стоматологической реабилитации людей пожилого и старческого возраста практикующим врачам-стоматологам необходимы знания по возрастной анатомии и физиологии жевательного аппарата человека, клинической геронтостоматологии.

В целом не затрагивая и не детализируя общеизвестные вопросы диагностики патологии жевательного аппарата у людей старших возрастных групп, рассматриваемые автором аспекты по эпидемиологии стоматологических заболеваний в пожилом и старческом возрасте, особенностям их клинического течения и лечения обсуждаются в контексте реализации в клинической практике алгоритма специализированного стоматогериатрического осмотра. Последний включает не только общепринятую в стоматологии, но и очень важную для пожилого человека специальную часть, обусловленную имеющейся у таких пациентов коморбидной патологией. Это обусловлено тем, что весьма часто в стоматологические кабинеты лечебно-профилактических учреждений обращаются пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие разными психосоматическими заболеваниями, существенно усложняющими стоматологические реабилитационные мероприятия. При этом многие заболевания людей пожилого и старческого возраста являются закономерным этапом жизни человека, характеризующимся рядом проявлений: развернутой симптоматикой возрастных инволютивных изменений, наличием ряда хронических заболеваний, в том числе ассоциированных с возрастом (частичная или полная утрата естественных зубов, катаракта, пресбиопия, болезнь Альцгеймера и т. п.), особенностями образа жизни (низкий уровень активности, нарушение функциональных стереотипов, искаженное восприятие действительности), влиянием условий окружающей среды – социальных (изменение социального статуса, одиночество, уровень занятости, уход на пенсию), финансово-экономических (низкий уровень пенсий, сниженная доступность продуктов питания), изменение самооценки (зависимость от других людей, снижение самооценки, отсутствие восприятия старения и связанных с ним проблем). В то же время в нашей стране до сих пор гериатрия, являясь клинической специальностью, как никакая другая медицинская дисциплина нуждается в определенном совершенствовании, в том числе и в стоматологической

практике. Это также связано с тем, что всё увеличивающееся число людей пожилого и старческого возраста, присущая им множественность патологии и заболеваний, высокая степень зависимости от социальной среды часто не находит адекватной медицинской помощи со стороны учреждений здравоохранения, в том числе это касается стоматологической помощи. Названное диктует необходимость развития в рамках государственной, муниципальной стоматологической помощи специальной геронтостоматологической помощи в соответствии с мировыми подходами.

Принципиальных замечаний по рецензируемому учебному пособию нет. Следует лишь отметить, в источнике № 42 в списке литературы отсутствуют библиографические данные (Радгударзи, К. Патофизиологическая и клиническая характеристика действия общей вибрации на жевательный аппарат человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. Радгударзи. – СПб.: ВМА, 2009. – 22 с.), что необходимо устранить при переиздании пособия. Также при переиздании рецензируемого учебного пособия в него следует включить проверочные задания и ситуационные задачи. В целом знакомство с учебным пособием «Геронтостоматология» оставляет самое благоприятное впечатление. Оно построено довольно логично, написано доступным и понятным языком. Большое количество иллюстраций, графиков и рисунков способствует лучшему восприятию и пониманию изложенного в учебном пособии материала, большая часть из которого является авторским. Учебное пособие следует рекомендовать не только студентам стоматологических факультетов медицинских вузов страны, но и врачам-стоматологам, а также широкому кругу специалистов, занимающихся гериатрией, коморбидной патологией или вопросами полиморбидности.

Надеемся, что подготовка студентов стоматологических факультетов медицинских вузов по разделу «Геронтостоматология» с использованием учебного пособия А.К. Иорданишвили, а также ознакомление врачей-стоматологов с этим учебным пособием помогут им при работе с людьми старших возрастных групп. Кроме того, это позволит врачам оценивать у больных наличие и фазу инволютивных изменений органов и тканей жевательного аппарата, выбирать оптимальный комплекс стоматологических реабилитационных мероприятий,а также способствовать совершенствованию и развитию этого современного,актуального и необходимого медицине России раздела стоматологии.

Литература

1. Амро, А. Клиническая картина и лечение переломов нижней челюсти у взрослых людей в различные возрастные периоды: автореф. дис. ... канд. мед. нак / А. Абдалах. – СПб.: ВМА, 2013. – 20 с.
2. Бабич, В.В. Реабилитационный потенциал организма у больных пожилого и старческого возраста с проявлениями болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / В.В. Бабич, А.К. Иорданишвили, Г.А. Рыжак // Клиническая геронтология. – 2014. – № 7–8. – С. 35–37.
3. Бельских, О.А. Особенности химического состава твёрдых тканей зубов у лиц, страдающих хронической болезнью почек / О.А. Бельских, О.Л. Пихур, А.К. Иорданишвили // Экология и развитие общества. – 2016. – № 1 (16). – С. 44–47.
4. Бобунов, Д.Н. Медико-организационные факторы оценки осложнений зубного протезирования у лиц старших возрастных групп: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Н. Бобунов. – СПб.:ВМедА, 2014. – 24 с.
5. Веретёнко, Е.А. Особенности соматического и психофизиологического статуса лиц пожилого и старческого возраста с полной утратой зубов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Веретёнко. – СПб.:СПИБиГ – ВмА, 2015. – 24 с.
6. Жмудь, М.В. Клиническое течение и лечение слюнно-каменной болезни у людей пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Жмудь. – СПб.:ИБиГ СЗО РАМН, 2015. – 28 с.
7. Жмудь, М.В. Слюнно-каменная болезнь: возрастные изменения состава слюны, лечение с применением малоинвазивных технологий и профилактика рецидивирования / М.В. Жмудь, В.В. Лобейко, А.К. Иорданишвили// Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – №34. – С. 28–34.
8. Заксон, М.Л. Ортопедическая геронтостоматология / М.Л. Заксон, М.И. Пясецкий, В.И. Козлюк. – Киев: Здоров'я, 1986. – 120 с.
9. Иорданишвили, А.К. Медицинская визуализация в оценке стандарта оказания эндодонтической помощи при заболеваниях пульпы зуба / А.К. Иорданишвили, И.Б. Салманов, А.А. Сериков // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 4 (52). – С. 38–42.
10. Иорданишвили, А.К. Психофизиологический статус лиц пожилого и старческого возраста, страдающих синдромом «сухого рта» / А.К. Иорданишвили, В.В. Лобейко, И.И. Бобынцев // Курский науч.-практ.вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 4. – С. 18–27.
11. Иорданишвили, А.К. Оценка стандарта оказания эндодонтической помощи при заболеваниях периодонта зуба / А.К. Иорданишвили[и др.] // Росс.стомат. журн. – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 24–27.
12. Иорданишвили, А.К. Опыт внедрения системы оценки качества медицинской помощи в отделениях терапевтической стоматологии ведомственных организаций при консервативном лечении пульпита и периодонтита / А.К. Иорданишвили [и др.] // Мед. вестн. МВД. – 2015. – T.LXXVIII, № 5. – С. 57–64.
13. Иорданишвили, А.К. Реакция слизистой оболочки протезного ложа в период адаптации пациентов к съемным зубным протезам / А.К. Иорданишвили [и др.] // Стоматология. – 2016. – № 6. – С. 44–47.
14. Комаров, Ф.И. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей / Ф.И. Комаров, Ю.Л. Шевченко, А.К. Иорданишвили // Экология и развитие общества. – 2016. – № 4 (19). – С. 51–55.
15. Комаров, Ф.И. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта / Ф.И. Комаров, Ю.Л. Шевченко, А.К. Иорданишвили // Пародонтолгия. – 2017. – № 2 (83). – С. 13–15.
16. Копыл, О.А. Состояние слизистой оболочки полости рта в зависимости от возраста и соматического статуса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Копыл. – СПб.: ВМА, 2011. – 26 с.
17. Лобейко, В.В. Характеристика микрокристаллизации смешанной слюны у взрослых людей, страдающих заболеваниями слюнных желез / В.В. Лобейко, А.К. Иорданишвили, В.С. Переверзев // Кубанский научн.мед.вестн. – 2016. – № 4 (159). – С. 71–75.
18. Лобейко, В.В. Лучевые сиалоаденопатии у пожилых и старых людей и их лечение / В.В.Лобейко, А.К.Иорданишвили // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1 (45). – С. 75–79.
19. Лобейко, В.В. Анализ показателей самооценки состояния пожилых и старых людей, страдающих новообразованиями слюнных желёз с использованием синдрома психосенсорно-

анатомо-функциональной дезадаптации / В.В. Лобейко, В.Н. Цыган, А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2017. – № 2 (83). – С. 66–70.

20. Музыкин, М.И. Лечение одонтогенного периостита челюстей у людей пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.И. Музыкин. – СПб.: ИБиГ, 2013. – 23 с.
21. Музыкин, М.И. Оценка выживаемости скуловых и корневых дентальных имплантатов / М.И. Музыкин[и др.] // Кубанский научн. мед. вестн. – 2016. – № 4 (159). – С. 90–94.
22. Орлов, А.К. Особенности течения и лечение гиперестезии твёрдых тканей зубов у людей пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.К. Орлов. – СПб.: ВМА, 2015. – 23 с.
23. Пейсахович, И.М. Геронтостоматология / И.М. Пейсахович [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1973. – 192 с.
24. Пихур О.Л. Вариации состава и резистентность твёрдых тканей зуба при хронических заболеваниях почек / О.Л. Пихур, О.А. Бельских, А.К. Иорданишвили // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2016. – № 2 (54). – С. 11–84.
25. Самсонов, В.В. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста в амбулаторно-поликлинических учреждениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Самсонов. – СПб.:ИБиГ СЗО РАМН, 2012. – 26 с.
26. Сериков, А.А. Анатомические предпосылки возникновения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в различные возрастные периоды у взрослого человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Сериков. – СПб.: СПбГУ, 2013. – 21 с.
27. Солдатова, Л.Н. Возрастные особенности патологии височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц: автореф. дис. канд. мед. наук / Л.Н. Солдатова. – СПб.: ИБиГ СЗО РАМН, 2011. – 26 с.
28. Янковский, В.В. Возрастные особенности клинической картины и лечение повышенной стираемости твёрдых тканей зубов у взрослого человека:автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Янковский. – СПб.:ИБиГ СЗО РАМН, 2015. – 25 с.
29. Dodic, S. The role of occlusal factor in the etiology of temporomandibular dysfunction / S. Dodic[et al.] // SrpArhCelokLek. – 2009. – Vol.137(11–12). – P.613–618.
30. Fr chette, J.P. Platelet-rich Plasmas: Growth Factor Content and Roles in Wound Healing / J.P. Fréchette, I. Martineau, G. Gagnon // J Dent Res. – 2005. – Vol.84. – P.434–439.
31. Katsoulis, J. Gerodontic consultation service for hospitalized geriatric patients: diagnosis and therapy (II) / J. Katsoulis[et al.] // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. – 2009. – Vol.119, №7. – P.688–694.
32. Schimmel M.L. Utilisation of dental services in a university hospital palliative and long-term care unit in Geneva / M.L. Schimmel [et al.] // Gerodontology. – 2008. – Vol. 25(2). – P. 107–112.

V.Kh. Khavinson, G.A. Ryzhak

Review of the manual A.K. Iordanishvili «Gerontostomatology»

Abstract. *The analysis of the A.K. Iordanishvili's manual «Gerontostomatology» is presented. It is noted that aging of the population of the Russian Federation is changing the field of professional activity of dentists, making tasks of improving the quality of dental care and improving the quality of life of older and senile persons, to be of highest the priority. A study of the factors determining the rehabilitation potential of older and senile dental patients with multimorbid conditions shows that medico-social and general characteristics of patients in conjunction with the dental status indicators are prognostically significant in the planning of rehabilitation activities. It is emphasized that the state of oral cavity reflects the age-related changes and health of a person, his economic status. This predetermines the need for an integrated approach to the older person, since apart from dental problems, it is necessary to take into account the overall somatic status and the socioeconomic factors affecting the health of the elderly, especially when in the older age groups there is not only the high rate of incidence, but also the number of diseases of the internal organs in each patient. It is noted that pathological and adaptive processes in the oral cavity in patients with somatic pathology have their own characteristics adversely affecting the results of dental rehabilitation, and the multifactor effect of the internal and external environment dictates the need for a generalized vision and a holistic approach to man, using multidimensional diagnostic and therapeutic measures in gerontostomatology. This means the integrity of the approach not only to the sick organ, but also to the sick person in a complex of his ecological, socio-psychological and moral problems. The existence of close correlation relationships between medico-social, general and dental indicators predetermines the need to consider systemic homeostasis in patients with comorbid pathology when treating people of older age group suffering from dental diseases. It is concluded that the training of students of dental faculties of medical schools under the section «Gerontostomatology» using the reviewed manual, familiarization of dentists with this manual will help them to work with older persons and will improve the possibility of assessing the presence and phase of involutive changes in the organs and tissues of the masticatory apparatus. Moreover, it will allow choosing the optimal complex of dental rehabilitation measures and contribute to the improvement and development of a modern, relevant and essential for Russian medicine area of dentistry.*

Key words*: gerontostomatology, age-related changes, chewing-speech apparatus, oral cavity organs and tissues, temporomandibular joint, masticatory muscles, salivary glands, basic stomatological diseases, clinical course features, comorbid pathology.*

Контактный телефон: 8-921-934-88-47;e-mail: galina@gerontology.ru

УДК 579.61:616 - 002.71

А.М. Королюк

Научный подвиг военного микробиолога: к 50-летию опыта самозаражения псевдотуберкулезом

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. *На протяжении почти 80 лет псевдотуберкулез с момента открытия его возбудителя в 1884 г. считали только зоонозом. Случаи заражения человека регистрировались очень редко и обычно заканчивались летально. В середине XX в. в Европе были описаны спорадические случаи псевдотуберкулеза человека с поражением мезентериальных лимфоузлов и симптомами острого аппендицита. С 1959 г. на Дальнем Востоке Союза Советских Социалистических Республик стали ежегодно регистрировать эпидемические вспышки нового инфекционного заболевания в организованных коллективах с единым типом питания. Болезнь получила название «Дальневосточная скарлатиноподобдная лихорадка», но ее возбудитель оставался неизвестным. В 1966 г. военно-морской микробиолог В.А. Знаменский впервые в мире выделил из фекалий этих больных псевдотуберкулезный микроб. Однако авторитетные ученые не поверили материалам провинциального микробиолога. Чтобы представить убедительные доказательства этиологической роли выделенного микроба при скарлатиноподобной лихорадке, В.А. Знаменский в январе 1967 г. заразил себя культурой микроба, выделенного от больного. Через 6 дней развилась тяжелая септическая форма скарлатиноподобной лихорадки и он был госпитализирован в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, где был обследован и успешно излечен.*

Ключевые слова: *псевдотуберкулез, псевдотуберкулезный микроб, дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка, опыт самозаражения, Знаменский, Yersinia pseudotuberculosis, мезентериальные лимфоузлы, врач-бактериолог.*

50 лет назад, 17 июня 1967 г. члены диссертационного совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) несколько часов горячо обсуждали доложенную малоизвестным флотским врачом-бактериологом кандидатскую диссертацию «К вопросу об этиологии дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки». По предложению председателя – начальника кафедры общей и военной эпидемиологии члена-корреспондента Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик (СССР), профессора, генерал-майора медицинской службы И.И. Рогозина – большинством голосов приняли необычное решение: ходатайствовать перед Высшей аттестационной комисией СССР о присуждении Владимиру Алексеевичу Знаменскому сразу ученой степени доктора медицинских наук. Автор исследования представил неопровержимые доказательства обнаружения до сих пор неизвестной и оказавшейся довольно распространенной клинико-эпидемиологической формы псевдотуберкулеза у людей на Дальнем Востоке страны. Однако чтобы оценить значение этого события надо вернуться в последнюю четверть XIX века.

Первыми наиболее полно описали псевдотуберкулезный микроб французские ученые L. Mallassez и W. Vignal [11], выделившие его от ребенка, погибшего, как полагали, от туберкулеза.

В печени, легких, селезенке и других органах морских свинок, павших после заражения этим штаммом, были многочисленные гранулемы, внешне сходные с туберкулезными. Однако вместо ожидаемых палочек Коха обнаружили короткие грамотрицательные коккобациллы.

Заболевания животных, имитирующие патоморфологическую картину туберкулеза, получили название «псевдотуберкулез», а открытый французами микроб – Bacterium pseudotuberculosis rodentium [14], (современное наименование – Yersinia pseudotuberculosis).

Первый этап изучения псевдотуберкулеза длился почти 70 лет. Его итог к началу 50-х годов XX в. можно сформулировать следующими положениями:

– псевдотуберкулез – строго зоонозная инфекция, которая у многих видов животных протекает как естественное носительство, переходя иногда в острое заболевание;

– редчайшие за весь период наблюдения случаи псевдотуберкулеза у человека относятся к медицинской казуистике, подавляющее число таких заболеваний обычно заканчивается летальным исходом. Рассмотрев 30 описанных в мировой литературе случаев заболеваний, В.М. Туманский [8] после строгого отбора счел несомненно доказанными только 12, при которых выжил только один человек.

Таким образом, к началу 1950-х годов среди микробиологов и эпидемиологов сложилось прочное убеждение в том, что псевдотуберкулез не имеет медицинского значения. Вместе с тем большое сходство его возбудителя с чумным микробом всегда интриговало микробиологов.

Главным результатом второго этапа изучения этой инфекции в 50-х годах XX в. было расширение представлений о проявлениях псевдотуберкулезной инфекции у человека. Немецкие исследователи W. Masshoff и W. Dolle [12], W. Knapp и W. Masshoff [10] описали аппендикулярную форму, обусловленную инфицированием мезентериальных лимфоузлов в илеоцекальном углу.

Неопровержимым доказательством псевдотуберкулезной этиологии заболевания считали высев псевдотуберкулезных бактерий из пораженных лимфатических узлов или аппендикса и обнаружение в крови соответствующих антител к нему в реакции агглютинации. В СССР первые спорадические случаи этой лабораторно подтвержденной формы псевдотуберкулеза человека были зарегистрированы Г.В. Ющенко и Р.И. Кузмайте [9].

Эти факты немного поколебали бытовавшее мнение о казуистичности случаев заражении человека псевдотуберкулезом, однако до признания медицинской актуальности псевдотуберкулеза было еще далеко.

Третий, современный этап изучения псевдотуберкулеза начался на рубеже 1950–1960-х гг. и имеет точную географическую привязку – Дальний Восток СССР. Началось все с возникновения весной 1959 г. в одной из воинских частей Владивостока крупной вспышки не вполне понятного инфекционного заболевания у более 300 молодых мужчин в возрасте от 18 до 26 лет. Тяжесть течения болезни заставила госпитализировать в стационар 200 больных, где их тщательно обследовали. В очаге вспышки военные врачи Тихоокеанского флота провели эпидемиологическое расследование, позволившее предположить массовое употребление в пищу творога, зараженного каким-то патогенным микробом.

В самом начале у большинства больных доминировали типичные симптомы скарлатины: лихорадка, мелкоточечная экзантема на коже, бледный носогубный треугольник, «малиновый язык», ангина и подчелюстной лимфаденит. Прилетевший через несколько дней из Ленинграда начальник кафедры инфекционных болезней ВМА, генерал-майор медицинской службы, профессор П.А. Алисов увидел уже совсем другое – желтушность склер и кожи, увеличение печени, жалобы на абдоминальные боли и болезненность в суставах. Вскоре выявилась еще одна особенность – у некоторых пациентов рецидивы инфекции приводили к повторной (до 3–4 раз) госпитализации.

Поэтому диагноз «скарлатина» профессор отверг и посоветовал продолжить клиническое наблюдение, расширив спектр лабораторных исследований для установления природы инфекции. Несмотря на все усилия, никакие патогенные микробы не удалось выделить.

Поскольку в мировой литературе подобное заболевание у молодых здоровых мужчин ранее не было описано, материалы изучения этой вспышки были опубликованы И.И. Груниным, Г.П. Сомовым и И.Ю. Залмоверовым [1] в Военно-медицинском журнале. Авторы назвали эту самостоятельную, по их мнению, нозологическую форму новой инфекции «дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка» (ДСЛ).

Владивостокская эпопея привлекла внимание медицинских специалистов всего Дальнего Востока, аналогичное заболевание, в основном в виде крупных вспышек, было зарегистрировано в Приморском и Хабаровском краях, Амурской и Магаданской областях, на Сахалине и в Чукотском автономном округе. Все это время истинная природа ДСЛ оставалась неясной, результаты исследований различных материалов от нескольких тысяч больных дали весьма противоречивую информацию: в публикациях сообщалось о причастности к возникновению ДСЛ энтеровирусов групп ЕСНО и Коксаки, аденовирусов, вирусов геморрагических лихорадок, эризипелотриксов, спирохет. Казалось, что расшифровка природы ДСЛ зашла в тупик.

Ретроспективный взгляд на хронологию последующих событий позволяет с полной уверенностью утверждать – решающий перелом в этом деле произошел в 1965–1966 гг. благодаря озарению и упорству военно-морского врача-микробиолога Владимира Алексеевича Знаменского. Прав был великий Луи Пастер в своем утверждении «Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés» (франц. – «При исследованиях удача сопутствует лишь умам подготовленным!»).

В это время выпускник Военно-морской медицинской академии 1952 г. майор медицинской службы В.А. Знаменский работал над кандидатской диссертацией, посвященной применению метода флуоресцирующих антител для дифференцирования возбудителей чумы и псевдотуберкулеза. Он уже знал из литературы об абдоминальной форме псевдотуберкулеза.

Знакомясь с материалами обследования больных ДСЛ, Знаменский обратил внимание на нередкую регистрацию у них аппендицита. Хирургическое вмешательство не обнаруживало характерного воспаления червеобразного отростка, но зато всегда наблюдали гипертрофированные регионарные мезентериальные лимфоузлы. Связав между собой эти данные, В.А. Знаменский в 1965 г. решил попробовать выделить псевдотуберкулезный микроб из фекалий больных ДСЛ с помощью «холодовой» методики Paterson и Cook, которая помогла микробиологам Владивостока изолировать 8 штаммов из 150 удаленных аппендиксов [6, 13]. И это вполне удалось. Спустя год появилась первая публикация об этом в местном сборнике 2. Именно в это время автор этих строк, служа в инфекционном госпитале флота, получил от Знаменского выделенный им штамм, на основе которого вскоре разработал эритроцитарный антигенный диагностикум для серологической диагностики псевдотуберкулеза [5]. В крови больных ДСЛ были обнаружены высокие титры антител к этим бактериям и доказательный прирост титра в динамике. Все это позволило В.А. Знаменскому утверждать, что «дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка» и есть ранее неизвестная мировой

науке и, возможно, основная клинико-эпидемическая форма псевдотуберкулеза.

Подобное категорическое утверждение вызвало резкий отпор со стороны некоторых авторитетных ученых. Основной аргумент оппонентов сводился к тому, что такого не может быть, так как описанная в литературе симптоматика псевдотуберкулеза существенно отличалась от таковой при ДСЛ. Кроме того, никто еще не наблюдал эпидемических вспышек этой инфекции, встречались только спорадические случаи заболевания. Поэтому редакция «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии» (ЖМЭИ) отказалась печатать статью В.А. Знаменского и А.К. Вишнякова о псевдотуберкулезной этиологии ДСЛ, поскольку рецензенты сочли заключение авторов ошибочным и основанным на недостоверных результатах исследований.

Оценив ситуацию как тупиковую и будучи абсолютно уверенным в своей правоте, Знаменский решился на рискованный шаг – поставить на себе во время отпуска опыт заражения выделенным возбудителем для воспроизведения ДСЛ. Эксперимент он предполагал провести в ВМА, где могли бы провести необходимые лабораторные исследования и объективно задокументировать клиническую картину заболевания. Однако ему в этом было отказано: кому нужен гарантированный летальный исход в своей клинике?

Тогда он был вынужден начать свой опыт в номере гарнизонной гостиницы Ленинграда, где временно поселился. Там в ночь со 2 на 3 января 1966 г. он принял внутрь первую заранее приготовленную заражающую дозу в 300 млн микробных клеток живой культуры из штамма, выделенного от больного ДСЛ. Поскольку через двое суток признаков заболевания еще не было, отважный экспериментатор выпил с разрывом в 2–3 дня еще две порции взвеси псевдотуберкулезных микробов в изотоническом растворе. Суммарная доза составила около 1 млрд живых микробных клеток. В итоге на шестые сутки после начала заражения он заболел.

Сначала это были симптомы общей интоксикации – лихорадка с высокой температурой, ознобом и ломотой в мышцах, тошнота, головная боль. На другой день появилась боль в правом подреберье (поражение печени?). В таком состоянии больного офицера уже вынуждены были госпитализировать в клинику инфекционных болезней ВМА. Когда появилась скарлатиноподобная сыпь, все инфекционисты, бывавшие на Дальнем Востоке, узнали один из самых характерных признаков ДСЛ.

Поскольку течение болезни стало приобретать угрожающий характер (менингит, септическая форма) и был риск летального исхода, врачи настаивали начать лечение. Однако пациент разрешил антимикробную терапию только после проявления развернутой клинической картины заболевания, изоляции возбудителя из слизи зева и фекалий и регистрации доказательных серологических сдвигов. Удалось выделить и гемокультуру (после пассажа через организм лабораторного животного).

Получив эту информацию, редакция ЖМЭИ исправила свою ошибку и в том же году опубликовала ранее отвергнутую статью [3]. Несколько позже в журнале «Советская медицина» появилась статья с описанием течения болезни, а также результатов клинических и лабораторных исследований [4].

Этот героический опыт военного врача-микробиолога дал первое неопровержимое доказательство этиологической роли псевдотуберкулезного микроба (современное наименование – Yersinia pseudotuberculosis) в возникновении эпидемических вспышек ДСЛ и спорадических случаев этого заболевания. Так было опровергнуто мнение о том, что псевдотуберкулез у человека является редким заболеванием, в основном встречающимся в хирургической практике и не представляющим интерес для здравоохранения.

Кроме того, было показано: при псевдотуберкулезе именно полиморфизм симптоматики и является характерной клинической «меткой» заболевания, много десятилетий маскировавшей от врачей истинную природу этой инфекционной болезни под ложными диагнозами скарлатины, гепатита, аппендицита, полиартрита, энтерита и ряда других болезней.

Последовавшими после этого исследованиями на обширных территориях не только Дальнего Востока, но и в других регионах СССР была расшифрована природа многих групповых и крупных эпидемических вспышек псевдотуберкулеза в организованных коллективах с общественным типом питания. Выявление этого заболевания зависело от знания инфекционистами и эпидемиологами основных клинико-эпидемиологических проявлений псевдотуберкулеза и умения микробиологов применять эффективные бактериологические и серологические методы диагностики инфекции. Именно этим объясняется начавшаяся вскоре регистрация скарлатиноподобных и желтушных форм псевдотуберкулеза на Северо-Западе страны, Урале и в Восточной Сибири.

Как видим, история учения о псевдотуберкулезной инфекции весьма необычна. Академик Российской академии медицинских наук Г.П. Сомов [6], в этой связи писал: «По существу псевдотуберкулез был открыт трижды: первый раз – когда был выделен возбудитель и его связали с определенной патологией у животных (1883–1953), второй – когда была установлена роль псевдотуберкулезного микроба в патологии органов брюшной полости человека (1953-1965), и третий – когда полностью была раскрыта клинико-эпидемиологическая картина этой болезни и завершено создание учения о псевдотуберкулезной инфекции у человека». Последнее было достигнуто после комплекса масштабных исследований по этой проблеме, которые с конца 1960-х годов возглавил бывший главный эпидемиолог Тихоокеанского флота, профессор Г.П. Сомов, объединивший усилия ученых Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, флота и города Владивостока. Их коллективный вклад в науку и ме-

дицинскую практику был отмечен Государственной премией СССР в 1989 г.

Литература

1. Грунин, И.И. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка / И.И. Грунин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1960. – № 8. – С. 62–66.
2. Знаменский, В.А. К характеристике псевдотуберкулезных культур, выделенных от больных дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой / В.А. Знаменский [и др.] // В кн.: Юбил. конф., посв. 25-летию Владивост. НИИЭМ. – Владивосток. – 1966. – С. 93.
3. Знаменский, В.А. Этиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки / В.А. Знаменский [Знаменский В.А. Заболевание человека псевдотуберкулезом (опыт самозаражения) / В.А. Знаменский [и др.] // Журн. микроб., эпидем., иммуноб. – 1967. – № 2. – С. 125–130.
4. Королюк, А.М. Реакция непрямой гемагглютинации при псевдотуберкулезе (дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке) / А.М. Королюк // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1967. – № 1. – С. 121–125.
5. Михайлова, О.А. Случаи обнаружения возбудителя псевдотуберкулеза у людей / О.А. Михайлова [и др.] // Юбил. научн., конфер., посвящ. 25-летию ВладНИИЭМ. – Владивосток. –1966. – С. 98–99.
6. Сомов, Г.П. Псевдотуберкулез / Г.П. Сомов [и др.] – М., 2001. – 255 с.
7. Туманский, В.М. Псевдотуберкулез / В.М. Туманский – Изд. 2-е., М.: Медгиз. – 1958. – 82 с.
8. Ющенко, Г.В. Случаи мезентериального лимфаденита, вызванного возбудителем псевдотуберкулеза / Г.В. Ющенко [и др.] // Журн. микроб., эпидем., иммуноб. – 1964. – № 5. – С. 96–99.
9. Knapp, W. Zur Atiologie der abszedierenden retikulozytaren Lymphadenitis, einer praktisch wichtigen, vielfach unter dem Bilde einer akuten Appendizitis verlaufenden Erkrankung / W. Knapp [et al.] // Deutsche medizinische Wochenschrift. – 1954. – Vol. 79. – P. 1266–1271.
10. Malassez, L. Sur le microorganisme de la tuberculose zoogloeique / L. Malassez // Archives de Physiologogie – 1884. – Vol. 4. – P. 81–105.
11. Masshoff, W. Uber eine besondere form der sogenannt mesenterialen Lymphadenitis / W. Masshoff // Virsh. Arch. –1953. – Bd 323. – № 6. – S. 664–684.
12. Paterson, J. A method for the secovery of Pasteurella pseudotuberculosis from faces / J. Paterson [et al.] // J. Path. Bact. – 1963. – Vol. 85. – P. 241–242.
13. Pfeiffer, A. Uber die Bacille pseudotuberculosis bei Nagethieren / A. Pfeiffer // Leipzig, 1989. – Vol. 1. – p. 48–52.

A.M. Korolyuk

Scientific heroism of a military microbiologist: to the 50th anniversary of self-inoculation with Y. pseudotuberculosis

Abstract. *For almost 80 years since the discovery of Y. pseudotuberculosis, the causative agent of pseudotuberculosis, the disease was considered a zoonosis. Cases of human infection were very rare and usually lethal. In the middle of XX century, cases of human pseudotuberculosis with involvement of mesenteric lymph nodes and symptoms of acute appendicitis were described in Europe. Since 1959, annual epidemic outbreaks of a new infectious disease have been reported in the Far East of the Union of Soviet Socialist Republics among individuals in organized groups, who consumed the same type of food. The disease was called «Far Eastern scarlet-fever-like fever», but its causative agent was not known. In 1966, a naval microbiologist V. Znamensky for the first time in the world isolated Y. pseudotuberculosis from feces of such a patient. However, scientific leaders of that time were not convinced by this finding of a provincial microbiologist. To provide a direct evidence that the microbe is a cause of the scarlet-like fever, in January 1967, V. Znamensky self-inoculated Yersinia culture isolated from a patient. Six days later, he developed a severe septic form of scarlet-like fever and was hospitalized to the Military Medical Academy, where he was examined and successfully treated.*

Key words: *pseudotuberculosis, Far Eastern scarlet-fever-like fever, Znamensky, self-inoculation, Yersinia pseudotuberculosis, mesenteric lymph nodes, bacteriologist.*

Контактный телефон: +7-911-741-86-85; e-mail: microb3@mail.ru

УДК 616.89 (092)

Б.Н. Котив, В.Н. Цыган, А.К. Иорданишвили

К 60-летию профессора Геннадия Александровича Гребнева

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

22 июня 2017 г. исполнилось 60 лет заведующему кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова – главному стоматологу Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ), заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, полковнику медицинской службы запаса Геннадию Александровичу Гребневу.

Г.А. Гребнев родился в селе Омсукчан Магаданской области. После окончания средней школы учился на стоматологическом факультете Кубанского медицинского института им. Красной Армии и в интернатуре по терапевтической стоматологии на базе городской стоматологической поликлиники г. Грозного, а затем работал по распределению врачом-стоматологом в городской больнице № 6 г. Грозного.

С 1981 по 1982 г. Г.А. Гребнев проходил военную службу в должности врача-стоматолога Дальневосточного военного округа, с 1982 по 1986 г. – начальника стоматологического кабинета в войсковой части 35181 Центральной группы войск. С 1986 г. по сей день профессиональная деятельность Г.А. Гребнева связана с Военно-медицинской академией им. С.М. Кирова (ВМА), где он последовательно занимал должности адъюнкта, старшего ординатора клиники челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, преподавателя, преподавателя – начальника отделения, старшего преподавателя, заместителя начальника, а после увольнения в запас в 2009 г. – профессора кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМА. В 2011 г. Г.А. Гребнев назначен на должность заведующего кафедрой челюстно-лицевой хирургии стоматологии ВМА – главного стоматолога МО РФ. В 2015 г. после переименования кафедры в кафедру челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Г.А. Гребнев выполняет обязанности заведующего кафедрой – начальника клиники челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главного челюстно-лицевого хирурга МО РФ (2016–2017), главного стоматолога МО РФ (с 2017 г. и по настоящее время). В 1999–2000 гг. находился

в Косово Поле (Союзной республике Югославии) в составе российского воинского контингента миротворческих сил в должности начальника стоматологического кабинета отдельного медицинского отряда специального назначения.

В 1989 г. Г.А. Гребнев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная оценка клинического течения и некоторых методов лечения глубоких одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области», а в 2009 г. – диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Организация и совершенствование амбулаторной стоматологической помощи в Вооруженных силах Российской Федерации». Эти исследования важны для военной стоматологии в плане комплексного подхода к оказанию медицинской помощи военнослужащим [2, 3], а также пенсионерам МО и членам их семей.

Благодаря исследованиям Г.А.Гребнева кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМА получила опыт медицинской реабилитации военнослужащих с частичным отсутствием зубов с применением зубных протезов, фиксированных на дентальных имплантатах. Так, пилотам истребительной авиации 1 класса в клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии была предоставлена возможность сохранить свою военно-учетную специальность путем применения метода дентальной имплантации при возмещении протяженных дефектов зубных рядов несъемными протезами на дентальных имплантатах. По окончании лечения пациенты были представлены на врачебно-летную комиссию, которая допустила их к летной работе без всяких ограничений.

Изучение результатов медицинской реабилитации военнослужащих летного состава истребительной авиации с частичным отсутствием зубов и использованием зубных протезов, фиксированных на дентальных имплантатах, выполненное Г.А. Гребневым, показало, что применение метода дентальной имплантации позволило восстановить непрерывность зубных рядов несъемными ортопедическими конструкциями, сохранить летчикам истребительной авиации военно-учетную специальность и продолжить летную работу без ограничений, что способствовало экономии для государства больших материальных ресурсов.

Большое прикладное значение в рентгенологической диагностике и предупреждении развития одонтогенных медиастинитов имеет разработанный при участии Г.А. Гребнева способ обзорной рентгенографии шеи мягкими лучами в двух проекциях – прямой и боковой. При анализе таких рентгенограмм рекомендовано обращать внимание на топику воздухоносных путей, которые могут быть смещены в ту или другую сторону в зависимости от локализации воспалительного процесса, а также на четкость структур мягких тканей, которая теряется при распространении гнойно-воспалительного процесса в клетчатку. Кроме того, определяют появление на фоне измененных тканей признаков наличия воздуха (газа) в виде пузырьков или продольных полос различной длины и ширины, которые обычно располагаются параллельно позвоночнику соответственно ходу сосудисто-нервного пучка [8].

В топической диагностике глубоких флегмон челюстно-лицевой области, в частности флегмоны подвисочной ямки, практикующему врачу может помочь новый симптом, выявленный М.А. Слепченко и Г.А. Гребневым, который проявляется в невозможности плотно сомкнуть зубные ряды в положении центрального соотношения челюстей, а также выдвинуть нижнюю челюсть вперед наряду с имеющейся воспалительной контрактурой жевательных мышц [7].

Будучи заведующим кафедрой, Геннадий Александрович много сил отдает сохранению и дальнейшему развитию научно-педагогической школы военных стоматологов, клинического и педагогического потенциала кафедры и клиники челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ВМА, созданию секции военных стоматологов при Стоматологической ассоциации России, проведению на базе ВМА им. С.М. Кирова научно-практических конференций по стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с участием наиболее известных специалистов России [1, 6].

Во исполнение поручения аппарата Президента России МО РФ о проработке вопроса организации оказания ортопедической стоматологической помощи пенсионерам МО РФ в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения, а также по указанию Главного военно-медицинского управления Минобороны России Г.А. Гребневым как главным стоматологом Минобороны России проведены исследования, позволившие определить количество пенсионеров МО РФ, нуждающихся в зубном протезировании. Была разработана методика определения средней стоимости зубопротезирования одного пенсионера и общей стоимости оказания зубопротезной помощи пенсионерам МО РФ в лечебных учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения. При непосредственном участии Гребнева Геннадия Александровича разработан алгоритм компенсации расходов учреждений государственной и муниципальной систем здравоохранения за медицинские услуги по зубопротезированию пенсионеров МО РФ, большое внимание уделяется методам профилактики основных стоматологических заболеваний среди военнослужащих [5].

Совершенные знания этиологии и патогенеза заболеваний и повреждений органов и тканей челюстно-лицевой области и жевательного аппарата, современных методов диагностики, хирургического и стоматологического лечения обеспечивают профессору Гребневу Г.А. успешное лечение больных, раненых и пострадавших, в ряде случаев дают возможность восстановить индивидуальный облик лица пострадавшего, обеспечить его скорейшую реабилитацию с использованием хирургических методов лечения и челюстно-лицевого протезирования при ранениях лица и дефектах челюстей после перенесенных онкостоматологических операций. За время хирургической практики Геннадием Александровичем лично выполнено более 6000 операций различной категории сложности. Он ежегодно проводит более 200 операций на челюстях, пародонте, слюнных железах, проводит консультации свыше 1000 больным.

Во время руководства кафедрой Г.А. Гребневым значительно повышено качество учебной подготовки, расширено количество клинических баз ВМА. В настоящее время группы обучающихся имеют возможность получить опыт диагностики и лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и изолированной травмой лица и шеи в Городской больнице № 15. С 2015 г. обучающиеся кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии осваивают навыки по оказанию неотложной помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой челюстно-лицевой области в условиях новой клинической базы – Научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Под руководством профессора Гребнева на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии внедрены минимально инвазивные методики эндовидеохирургии при травмах костей лицевого черепа, верхнечелюстных синуситах, слюннокаменной болезни и т. д., что позволило значительно снизить продолжительность реабилитационного послеоперационного периода и снизить койко-день при лечении данной категории пациентов.

Геннадий Александрович – опытный, высококвалифицированный врач, известный специалист в области челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, челюстно-лицевой хирург высшей квалификационной категории – активно содействует укреплению связи кафедры с войсковой медицинской службой. По его инициативе начато применение телемедицинских технологий для диагностики травм челюстно-лицевой области, а также для выявления лиц, имеющих зубочелюстные аномалии.

Г.А. Гребнев – автор и соавтор более 230 научных работ и 5 патентов РФ на изобретение, в том числе учебника «Военная стоматология» (2008), национального руководства «Скорая медицинская помощь» (2015), многих учебных пособий, руководящих и методических документов. Под его руководством защищено 7 кандидатских диссертаций.

Заслуги Г.А. Гребнева перед Отечеством отмечены орденом «За военные заслуги» и многими медалями.

Командование и ученый совет ВМА, редакционная коллегия, редакционный совет и редакция журнала «Вестник Российской военно-медицинской академии», товарищи и ученики горячо и сердечно поздравляют с 60-летием Геннадия Александровича Гребнева, желают ему крепкого и доброго здоровья, счастья и новых творческих успехов.

Литература

1. Иорданишвили, А.К. Военная стоматология в России / А.К. Иорданишвили, А.А. Поленс. – СПб.: Нордмедиздат, 1998. – 54 с.
2. Иорданишвили, А.К. Военные стоматологи и челюстно-лицевые хирурги России / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2000. – 122 с.
3. Комаров, Ф.И. Военная медицина и стоматология: материалы к истории специальности / Ф.И. Комаров, А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2006. – № 2 (39). – С. 83–88.
4. Ортопедическая стоматология в России в начале XXI века. Год 2001 / под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2001. – 44 с.
5. Профилактика в стоматологии: интегративные тенденции / под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2015. – 112 с.
6. Прохватилов, Г.И. Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: краткий исторический очерк. 75 лет / Г.И. Прохватилов, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2004. – 64 с.
7. Слепченко, М.А. Новый симптом в топической диагностике глубоких флегмон челюстно-лицевой области / М.А. Слепченко, Г.А. Гребнев // Новые технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – СПб.: Изд-во Ривьера, 1996. – С. 16.
8. Слепченко, М.А. Рентгенологическая диагностика в профилактике одонтогенных медиастинитов / М.А. Слепченко [и др.] // Новые технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – СПб.: Изд-во Ривьера, 1996. – С. 13.

B.N. Kotiv, V.N. Tsigan, A.K. Iordanishvili

To the 60th anniversary of Professor Gennady Aleksandrovich Grebnev

Контактный телефон: 8-921-914-65-83; e-mail: mdgrey@bk.ru

УДК (092.2) 612:616.89:615.21

О.А. Нагибович, В.В. Юсупов, Т.В. Самбукова

Профессор Борис Владимирович Овчинников (к 70-летию)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

20 августа 2017 г. исполнилось 70 лет со дня рождения полковника медицинской службы в запасе, начальника научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) (профессионального психического здоровья) научно-исследовательского отдела (НИО) (медико-психологического сопровождения) научно-исследовательского центра (НИЦ), доктора медицинских наук, профессора Овчинникова Бориса Владимировича.

Борис Владимирович Овчинников – яркий представитель плеяды выдающихся ученых академии. Он внес большой вклад в развитие важных для Вооруженных сил (ВС) страны научных направлений профилактической военной медицины, связанных с проблемами психики человека. Вся научная деятельность Б.В. Овчинникова проходит в области, находящейся на стыке психологии, психиатрии и фармакологии. На начальных этапах работы это были вопросы фармакологического управления функциональным состоянием военнослужащих в экстремальных условиях деятельности с целью повышения их боеспособности. Затем – разработка теоретических основ, методов и критериев прогнозирования состояний организма, лежащих в основе аварийности и нарушений дисциплины в период адаптации солдат и матросов к военной службе. В этих исследованиях акцент делался на психологических аспектах проблемы, в то время совершенно не разработанных. Результаты работы положили начало изучению и способствовали решению очень важной для ВС задачи прогнозирования поведения военнослужащих, а также послужили основой для создания системы профессионального психологического отбора призывников. Последние 20 лет основным направлением научной работы Бориса Владимировича являлись вопросы профессионального психического здоровья военнослужащих. В рамках данного направления приоритетными для Бориса Владимировича являлись разработка методов прогнозирования и экспресс-оценки состояния профессионального психического здоровья, психогигиенических и психопрофилактических мероприятий в отношении различных категорий военнослужащих и совершенствование методик экспресс-диагностики личностных особенностей военнослужащих, включая их базовый

психологический тип и акцентуации личности, для условий мирного времени и боевой деятельности.

В работах Б.В. Овчинникова и его учеников были определены основные направления и способы прогнозирования и выявления ранних признаков психической патологии. Разработан ряд нормативно-правовых и инструкторско-методических документов по организации фармакологической коррекции состояния военнослужащих и профессионального психологического отбора.

Научно-практические разработки Б.В. Овчинникова нашли применение в гражданской профилактической медицине и медицинской психологии.

Борис Владимирович родился 20 августа 1947 г. в городе Ленинграде, в семье служащих. В 1965 г. окончил с золотой медалью 85-ю среднюю школу Петроградского района г. Ленинграда. В том же году поступил на факультет подготовки врачей для Ракетных

и Сухопутных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА).

Профессиональные интересы Бориса Владимировича, относящиеся к сфере психики человека, определились уже во время учебы в академии. Этому способствовали навыки и знания, полученные на занятиях кружка военно-научного общества курсантов и слушателей (ВНОКС) на кафедре психиатрии, которым в то время руководил преподаватель кафедры, майор медицинской службы Аркадий Леонидович Зюбан. Занятия вызывали большой интерес не только у слушателя Овчинникова Б.В., но и у всех членов кружка, так как А.Л. Зюбан был высококлассным специалистом, разносторонне образованным и высоко эрудированным человеком и при этом великолепным рассказчиком. Он щедро делился знаниями со слушателями. В то же время Аркадия Леонидовича отличала редкая душевность и отзывчивость; общение с ним оказывало на учеников позитивное моральное воздействие.

После окончания с отличием и золотой медалью ВМА в 1971 г. Б.В. Овчинников был назначен на должность младшего научного сотрудника Научно-исследовательского института бронетанковой техники (Кубинка-1 Московской обл.), где проходил службу в течение трех лет. Лейтенанту медицинской службы Б.В. Овчинникову предстояло заниматься проблемами, далекими от психиатрии. Однако именно здесь он провел свои первые самостоятельные научные исследования; они касались области прикладной психофизиологии – влияния танкового шума, укачивания, слепящих световых вспышек и других вредных факторов на организм человека.

За годы службы в институте Б.В. Овчинников не прерывал общения с А.Л. Зюбаном, также у него завязались тесные научные контакты с сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории № 5 (ЦНИЛ-5) обитаемости ВМА и ее первым начальником – профессором, полковником медицинской службы Кудриным Иваном Диомидовичем.

В 1974 г. осуществилось желание Бориса Владимировича связать свою жизнь с научными аспектами военной медицины. Он был переведен на должность младшего научного сотрудника отдела военной психофармакологии ЦНИЛ-5.

Отдел военной психофармакологии был введен в состав ЦНИЛ-5 в 1973 г. на основании решения Генерального штаба (ГШ) ВС Союза Советских Социалистических Республик (СССР), обусловленного насущной необходимостью разработки и внедрения в практику работы медицинской службы ВС средств экстренного повышения бое-работоспособности личного состава.

Ко времени создания отдела вопросы использования фармакологических препаратов практически здоровыми людьми были настолько мало изучены, что, как правило, подобные предположения не воспринимались официальной медициной. Использование фармакологических препаратов практически здоровыми людьми (военнослужащими) с целью регуляции их функционального состояния и/или повышения работоспособности представляло совершенно новое, не разработанное направление не только в военной фармакологии, но и в профилактической медицине. Поэтому одной из первейших и важнейших задач, стоящих перед коллективом отдела, являлась разработка принципов, методов и критериев оценки воздействия фармакологических препаратов на здорового деятельного человека вообще и, в частности, на военнослужащего в условиях военно-профессиональной деятельности. Решение этой задачи приходилось выполнять параллельно с первыми испытаниями возможности использования фармакологических препаратов по новому назначению.

Борис Владимирович активно включился в работу отдела. Он был участником подавляющего большинства научных исследований как в модельных условиях, так и при проведении их натурных этапов в войсках. При его непосредственном участии разрабатывались важнейшие документы, определяющие работу отдела и применение фармакологических средств различного назначения в войсках. Они касались вопросов разработки медико-технических требований к новым фармакологическим средствам, предназначенным для повышения и сохранения боеспособности личного состава ВС (1981 г.); методических аспектов испытаний стресс-протекторов в условиях военно-профессиональной деятельности (1983 г.); нормативных документов, обосновывающих принятие на снабжение медицинской службы ВС (1981 г.) и системы Гражданской обороны (1983 г.) в качестве табельного средства отечественного препарата феназепам; определения режимов применения табельных и перспективных фармакологических средств, повышающих бое- и работоспособность личного состава; руководящих документов по применению фармакологических средств в ВС (1989 г.).

Приоритетными направлениями работы Бориса Владимировича являлись вопросы коррекции эмоциональных состояний, затрудняющих или препятствующих военно-профессиональной деятельности, с помощью фармакологических препаратов транквилизирующего типа действия. Поиск фармакологической защиты от стресса лежал в основе его диссертационных работ. Работая в отделе, Б.В. Овчинников защитил в 1979 г. под руководством профессора И.Д. Кудрина и кандидата медицинских наук А.Л. Зюбана диссертационную работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В 1980 г. по результатам испытаний и внедрения в медицинскую практику нового отечественного транквилизатора, проводимых отделом психофармакологии под руководством подполковника медицинской службы А.Л. Зюбана, Б.В. Овчинников в составе коллектива авторов был удостоен Государственной премии СССР за работу в области военной медицины.

Работа отдела военной психофармакологии, строившаяся на принципах междисциплинарного

комплексного метода изучения человека и его реакции на фармакологическое воздействие, требовала разносторонних знаний, которые не всегда можно было найти в исследованиях коллег. Поэтому в период 1976–1980 гг. в рамках научно-исследовательских работ (НИР) сотрудниками отдела изучались психологические особенности личности человека, способствующие нарушению военной дисциплины и развитию психических состояний организма, повышающих аварийность. В дальнейшем в 1981 г. были созданы два отдела: социально-психологического отбора и психофизиологического отбора.

Новые профессиональные знания требовались и старшему научному сотруднику Б.В. Овчинникову. В 1981–1982 гг. он, пройдя переподготовку в Ленинградском государственном университете им. А.А. Жданова, получил специальность психолога.

Большой практический опыт работы и глубокие, разносторонние знания Б.В. Овчинникова послужили основанием для назначения его в 1983 г. на должность начальника отдела психофизиологического отбора НИЛ-7 ВМА, в которой он проработал до 1988 г. В 1984 г. был командирован в Демократическую республику Афганистан, на территории которой велись боевые действия. В июне 1986 г. – в зону аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Основными задачами, решаемыми подполковником Б.В. Овчинниковым в этих командировках, были проблемы коррекции психоэмоционального стресса у участников боевых действий ликвидаторов последствий и пострадавших в очаге техногенной катастрофы. Опыт проведенной работы был обобщен в отчетах и методических рекомендациях (1988 и 1992 гг.).

В 1988–1994 гг. Борис Владимирович проходил службу в должности заместителя начальника – старшего научного сотрудника НИЛ обитаемости и профессионального отбора, возглавляя исследования по проблеме профессионального психологического отбора в масштабе ВС страны. При его участии были созданы система подразделений профотбора и соответствующий методический аппарат, которые функционировали более 20 лет.

Научные изыскания Б.В. Овчинникова в области военной психофармакологии воплотились в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященной разработке научно-методических основ создания «фармакологического» резерва боеспособности и работоспособности военнослужащих в условиях избыточного эмоционального стресса и успешно защищенной в 1989 г. В работу вошли и научные данные, полученные во время командировок в Афганистан и Чернобыль.

После увольнения из ВС РФ значительную часть времени с 1994 г. по 1997 г. Б.В. Овчинников посвятил педагогической деятельности. В 1995 г. ему было присвоено ученое звание профессора по кафедре педагогики и психологии высшей школы. С 1997 г. по настоящее время преподает (по совместительству) на кафедре медицинской психологии и психофизиологии факультета психологии Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ).

В 1997 г. профессор Б.В. Овчинников вернулся в Alma mater в должности старшего научного сотрудника НИЛ (психического здоровья) кафедры психиатрии, а в 2000 г. – возглавил эту лабораторию. В период работы на кафедре психиатрии Борис Владимирович сочетал научную работу с преподаванием медицинской психологии – читал лекции и проводил практические занятия, а также участвовал в подготовке учебников, учебно-методических пособий и другой учебной литературы.

В 2010 г. НИЛ (психического здоровья) вошла в состав НИЦ, а в 2012 г. была включена в состав вновь образованного НИО (медико-психологического сопровождения) НИЦ. Сегодня профессор Б.В. Овчинников – начальник НИЛ (профессионального психического здоровья) НИО (медико-психологического сопровождения) НИЦ. В это время Б.В. Овчинников принимал участие в разработке проекта приказа Министра обороны (МО) Российской Федерации (РФ) (О системе работы должностных лиц и органов управления по сохранению и укреплению психического здоровья военнослужащих ВС РФ) и распоряжения начальника Главного военно-медицинского управления МО РФ о возможности создания Центра реабилитации и отдыха Минобороны России на территории одной из стран Юго-Восточной Азии).

Обладая обширными знаниями и практическими навыками в психодиагностике, психокоррекции и реабилитации, а также психотерапии, сертифицированный врач-психотерапевт высшей категории (2011 г.,) профессор Б.В. Овчинников длительное время (2008–2014 гг.) выполнял обязанности нештатного главного специалиста академии по психологической реабилитации, оказывая методическую помощь соответствующим специалистам клинических кафедр (психотерапевтам и медицинским психологам).

Научные заслуги Б.В. Овчинникова получили высокое признание: он лауреат Государственной премии СССР, член-корреспондент Академии военных наук РФ. Профессионализм, глубокие теоретические знания и практический опыт экспериментальной работы позволяют ему вести активную общественную и научную жизнь. Борис Владимирович принимает участие в работе проблемной комиссии ВМА, диссертационного совета при СПбГУ.

Профессора Б.В. Овчинникова очень увлекает индивидуальная работа с диссертантами, на которую он не жалеет ни сил, ни времени. Он руководил выполнением диссертационных работ по научным направлениям – медицинская психология и психофизиология: девятнадцатью – на соискание ученой степени кандидата наук; в двух диссертационных работах на соискание ученой степени доктора наук являлся научным консультантом. Также профессор Б.В. Овчинников, имея большой преподавательский опыт, охотно делится своими знаниями со слушателями и курсантами академии, а также со студентами СПбГУ.

Б.В. Овчинников – автор и соавтор 234 научных работ и методических трудов, в числе которых 4 монографии, 3 учебника, 49 учебных, методических и учебно-методических пособий и руководств, 86 статей в журналах и сборниках научных трудов международных, всероссийских и ведомственных научных конференций, симпозиумов и других научных форумов.

Б.В. Овчинников – ветеран боевых действий; награжден Юбилейной медалью «В память 25-летия окончания боевых действий в Афганистане» (2013 г.); медалью «За вклад в развитие военной психологии» (2014 г.) и другими государственными и ведомственными медалями.

Стиль работ Бориса Владимировича отличают глубина мысли, ясность и логичность изложения, высокая степень объективности. Наука о внутреннем мире и поведении человека является для него и сферой профессиональной деятельности и личной жизненной философией.

Борис Владимирович обладает глубокими профессиональными знаниями, профессиональным опытом; широкой эрудицией; он доступен и доброжелателен в общении, благодаря чему завоевал большой авторитет среди коллег и огромное уважение учеников. Командование Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, коллеги и соратники, ученики сердечно поздравляют Бориса Владимировича с юбилеем, желают ему здоровья, творческих успехов, благополучия, новых свершений во благо отечественной науки и процветания России.

O.A. Nagibovich, V.V. Yusupov, T.V. Sambukova

Professor Boris Vladimirovich Ovchinnikov (to the 70th anniversary)

Контактный телефон: 8-911-034-56-16; e-mail: tvs0510@yandex.ru

Правила для авторов

В журнал «Вестник Российской военно-медицинской академии» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на CD-диске. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. **В начале первой страницы указываются универсальный десятичный код (УДК)**, инициалы и фамилия автора и название статьи **(на русском и английском языках)**, наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

6. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не содержать орфографических, грамматических и стилистических ошибок.

7. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму изготовителя и страну.

8. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. **Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Иллюстрации и подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.**

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – иностранные, также в алфавитном порядке.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике: руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Алисиевич, В.Н. Теория зарубежной судебной медицины: учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Автореферат диссертации

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. – СПб.: ВМедА, 1997. – 34 с.

Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. – СПб.: ВМедА, 1999. – С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». – М.: Наука, 2003. – С. 17–19.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии: учеб. пособие для студентов медвузов. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – Ч. 1., гл. 2. – С. 124–169.

Из журнала

Жукова, М.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с мальформацией Киари I типа / М.В. Жукова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 50–55.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – № 8 (1332). – С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – 5 сент.

Статья из продолжающегося издания

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. – 1993. – Вып. 1. – С. 36–45.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК A61H23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / М.А. Карамуллин, А.Н. Шутко, А.Е. Сосюкин и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

12. **Статья должна сопровождаться**:

– направлением руководителя организации в редакцию журнала;

– экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

16. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

17. **Принятые статьи публикуются бесплатно.** Рукописи статей авторам не возвращаются.

Для заметок