

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



1(57).2018

КИРОВ

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК
Научно-практический журнал

Главный редактор
Заместитель главного редактора
Заместитель главного редактора
Ответственный секретарь

д.м.н., профессор Л.М. Железнов
д.м.н., доцент Н.К. Мазина
д.м.н., профессор М.П. Разин
к.б.н. Л.К. Ковалева

Редакционная коллегия: В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; В.А. Кудрявцев, к.ф.-м.н., доцент; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; Б.Ф. Немцов, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; П.И. Цапок, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор (Россия); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор (Белоруссия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Колосов, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И.В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Белоруссия); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан).

Редакция журнала:

Заведующий редакцией
Переводчики

Е.И. Рыкова
Т.Б. Агалакова, к. фил. н., доцент
Н.В. Огородникова
О.М. Садыкова

Технический редактор

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» 70579.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Журнал рекомендован для читателей старше 16 лет.

Авторы несут ответственность за достоверность публикуемых материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; kf39@kirovgma.ru

Сетевая версия журнала в Интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: www.kirovgma.ru по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>

Подписано в печать: 27.03.2018.

Дата выхода: 30.03.2018.

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2018

© Обложка: Т.П. Дедова «Панорама города Вятки XIX в.»

MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA
Academic and research magazine

Editor-in-chief	L.M. Zheleznov, MD, DMSci, professor
Deputy chief editor	N.K. Mazina, MD, DMSci, associate professor
Deputy chief editor	M.P. Razin, MD, DMSci, professor
Executive editor	L.K. Kovaleva, PhD in Biological Sciences

Editorial team:

V.A. Bakhtin, MD, DMSci, professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci, professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci, professor; S.A. Dvoryanskiy, MD, DMSci, professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci, professor; Ya. Yu. Illek, MD, DMSci, professor; A.G. Kislichko, MD, DMSci, professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci, professor; V.A. Kudryavtsev, PhD in Physics, associate professor; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci, professor; B.F. Nemtsov, MD, DMSci, professor; B.A. Petrov, MD, DMSci, professor; O.V. Solovyev, MD, DMSci, professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci, professor; P.I. Tsapok, MD, DMSci, professor.

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci, professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci, professor (Belarus); D. Bani, professor (Italy); G.A. Zaitseva, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Kolosov, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci, professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci, professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci, professor (Russia); I.O. Pohodenko-Chudakova, MD, DMSci, professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci, professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci, professor (Italy); T. Ruzhichka, MD, DMSci, professor (Germany); N.S. Strelkov MD, DMSci, professor (Russia); A.V. Uspenskiy correspondent member of RAS (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci, professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci, professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev MD, DMSci, professor (Uzbekistan).

Newsletter staff:

Managing editor	E.I. Rykova
Translators	T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor N.V. Ogorodnikova
Editor	O.M. Sadykova

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia).

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № ПИ 77-12440 from 19.04.2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

Publication index in unit catalogue «Russian Press»: 70579.

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

For reader older than 16.

Authors are responsible for the accuracy of the published materials. Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; kf39@kirovgma.ru

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>

Signed to be printed: 27.03.2018.

Issue date: 30.03.2018.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	4
Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Афанасьева Т.С., Зеленин В.А. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	4
Кисличко А.Г., Рамазанова М.С., Голякова А.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1-2 ЛИНИИ.....	9
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	13
Васенина О.Н., Громова С.Н., Колеватых Е.П., Кропанева Е.К. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА	13
Волошина И.С. ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ЭПИХЛОРГИДРИНА НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС-САМЦОВ.....	16
Киреева К.В., Широкова Н.Ю., Шабунина Е.И., Кузнецова Т.А., Федулова Э.Н., Ковалева Л.К., Мартусевич А.К. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....	23
Полежаева Т.В., Худяков А.Н., Патурова И.Г., Утемов С.В., Головченко В.В., Сергушкина М.И., Безмельцева О.М. РОЛЬ ПЕКТИНА ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ В СОХРАННОСТИ ЯДЕРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ЗАМОРАЖИВАНИИ.....	28
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА	34
Абдулина Е.В., Зыков В.В. ОСОБЕННОСТИ ИЗЪЯТИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ТРУПОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ УГОЛОВНЫХ И ГРАЖДАНСКИХ ДЕЛ.....	34
Колосов А.Е. МНОГОВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ.....	38
Мазин П.В., Мазина Н.К. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ КАСТРАЦИОННО-УСТОЙЧИВОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	47
Михайлова О.Д., Вахрушев Я.М., Григус Я.И. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТЯХ	51
ОБЗОРЫ	57
Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П., Галкин В.Н., Сухих Н.К. БОЛЬШОЙ ДИАСТАЗ ПРИ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	57
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	65
Зыков В.В. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА «ВСТРЯХНУТОГО РЕБЕНКА».....	65
Игнатъев С.В., Лянгузов В.А., Докшина И.А., Янченко В.А., Лагунова О.Р., Поздеев Н.М. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	67
СТОМАТОЛОГИЯ	71
Мартюшева М.В., Мальцева О.А. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПРОТЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ	71
Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	76
ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК» ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ	83

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	4
Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S., Afanasyeva T.S., Zelenin V.A. ANALYSIS OF CLINICAL AND PATHOGENETIC PECULIARITIES OF STOMACH ULCER DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC DUODENAL INSUFFICIENCY	4
Kislichko A.G., Ramazanova M.S., Golyakova A.V. EFFICIENCY ASSESSMENT OF 1-2 LINE CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC BREAST CANCER	9
EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS	13
Vasenina O.N., Gromova S.N., Kolevatyh E.P., Kropaneva E.K., EXPERIMENTAL VALIDATION OF APPLYING MELATONIN IN THE TREATMENT FOR CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS.....	13
Voloshina I.S. EFFECTS OF EPICHLOROHYDRIN EXPOSURE ON REPRODUCTIVE INTERNAL ORGANS OF MALE RATS.....	16
Kireeva K.V., Shirokova N.Yu., Shabunina E.I., Kuznetsova T.A., Fedulova E.N., Kovaleva L.K., Martusevich A.K. MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF MUCOSA CHANGES AT CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL PATHOLOGY	23
Polezhaeva T.V., Khudyakov A.N., Paturova I.G., Utemov S.V., Golovchenko V.V., Sergushkina M.I., Bezmeltseva O.M. THE ROLE OF PECTIN FROM TANACETUM VULGARE L. IN THE SAFETY OF NUCLEAR BLOOD CELLS DURING FREEZING	28
PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE	34
Abdulina E.V., Zykov V.V. PECULIARITIES OF TAKING BIOLOGICAL OBJECTS OF CORPSES FOR GENETIC RESEARCH ON MATERIALS OF CRIMINAL AND CIVIL LAW CASES	34
Kolosov A.E. MULTIFACETED ANALYSIS OF MEDICAL ASSISTANCE FOR THE AGED WHEN PREVENTING PREMATURE AGING	38
Mazin P.V., Mazina N.K. INNOVATIVE SECOND LINE TREATMENT OF CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER: BUDGET IMPACT ANALYSIS	47
Mikhaylova O.D., Vakhrushev Ya.M., Grigus Ya.I. CHARACTERISTIC OF DIETARY HABITS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN URBAN AND RURAL AREAS.....	51
REVIEWS	57
Akselrov M.A., Emelyanova V.A., Razin M.P., Galkin V.N., Sukhikh N.K. LONG DIASTASE OF ESOPHAGEAL ATRESIA: WAYS OF SOLVING THE PROBLEM (REVIEW OF LITERATURE).....	57
CLINICAL CASE	65
Zykov V.V. MEDICOLEGAL AND CLINICAL ASPECTS OF SHAKEN BABY SYNDROME DIAGNOSTICS.....	65
Ignatev S.V., Lyanguzov V.A., Dokshina I.A., Yanchenko V.A., Lagunova O.R., Pozdeev N.M. ANALYSING CLINICAL CASES OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS IN A PATIENT WITH HODGKIN'S LYMPHOMA.....	67
DENTISTRY	71
Martyusheva M.V., Maltseva O.A. DENTAL STATUS OF PATIENTS REQUIRING PROSTHETIC TREATMENT	71
Pokhodenko-Chudakova I.O., Karsyuk Yu.V. PROGNOSTICATION OF DENTAL IMPLANTATION COMPLICATIONS BY PHYSICAL INDICES OF BIOLOGICAL ENVIRONMENT IN OUR DAYS	76
MATERIALS DESIGN REQUIREMENTS FOR THE PUBLICATION IN «MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA» SCIENTIFIC MAGAZINE	83

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.33-002.44-036.1-06:616.342-002-007.272

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Афанасьева Т.С., Зеленин В.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281),
e-mail: marina.busygina.login@gmail.com

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и патогенетических факторов при язвенной болезни (ЯБ) желудка (Ж) с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН). Верификация ЯБ была проведена клиническими и фиброгастродуоденоскопическими исследованиями. Изучена двигательная активность желудка и ДПК с помощью аппарата «Гастроскан-ГЭМ». Аппарат Вальдмана использовался для измерения интрагастрального и интрадуоденального давления. Проводилась полостная рН-метрия желудка и ДПК. Защитно-протективные свойства желудочной слизи определялись использованием набора реагентов СиалоТест. Методом ИФА проведено определение содержания гастрин, кортизола, инсулина в сыворотке крови. Проведено комплексное обследование 73 больных ЯБ желудка с сопутствующей ХДН (группа наблюдения) и 30 больных ЯБ желудка без ХДН (группа сравнения). У пациентов обеих групп отмечались боли в эпигастральной области (91,5% и 84,6% соответственно), но при сопутствующей ХДН они имели преимущественно ноющий характер на фоне выраженных диспепсических симптомов, а без ХДН были более интенсивные (77,8%). Тест на НР в группе наблюдения положителен у 23,8% больных, в группе сравнения – у 57,2%. По данным электрографии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), натошак у больных ЯБ желудка с ХДН отмечалась брадикастрия и гипокинезия, постпрандиально электрическая активность снижалась. У пациентов группы сравнения натошак выявлена тахикастрия и гиперкинезия, постпрандиально эти показатели повышались. Отмечены особенности изменений рН-среды желудка и ДПК при ЯБ желудка с сопутствующей ХДН и изолированным течением ЯБ. Исследование функционального состояния гастродуоденальной зоны выявило изменения со стороны гормонального фона и показало его значение в нарушении функций желудка. ХДН вносит вариабельность в клиническую симптоматику ЯБ желудка и неблагоприятно отражается на ее течении.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хроническая дуоденальная недостаточность, электрическая активность желудка и двенадцатиперстной кишки, рН-метрия, защитно-протективные свойства желудочной слизи.

ANALYSIS OF CLINICAL AND PATHOGENETIC PICULIARITIES OF STOMACH ULCER DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC DUODENAL INSUFFICIENCY

Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S., Afanasyeva T.S., Zelenin V.A.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov Street, 281),
e-mail: marina.busygina.login@gmail.com

Objective: to study clinical features and pathogenetic factors of gastric ulcer with concomitant chronic duodenal insufficiency (HDI).

The diagnosis of ulcer disease was verified clinically and by fibrogastroduodenoscopy. Gastroduodenal motility was studied with the help of «Gastroskan-GAM». Intra gastric and intraduodenal pH-metria were used in the study. Protective properties of gastric mucus were determined by using SialoTest. The assessing of the state of acid production in the stomach and the pH-wednesday of duodenum was conducted by pH measurement. Gastrin, cortisol, insulin in the blood serum were studied with a helpof method ELISA.

We have carried out complex examination of 73 patients with gastric ulcer with concomitant CDI (observation group) and 30 patients with gastric ulcer without CDI (comparison group). All the patients report pains in the epigastric region (91,5% and 84,6% respectively). In case of concomitant CDI the pains mainly have an aching character, while in the other case they are more intensive (77,8%). The results of HP test in the observation group are positive in 23,8% of the patients, in the comparison group – in 57,2%. Electrogastrography in patients with gastroduodenal ulcer with concomitant CDI showed bradygastritis and isolated progression of ulcer disease, hypokinesia, decrease of postprandial electric activity, while in the comparison group tachygstritis and postprandial increase of these indicators were detected. Peculiarities of pH changes in the stomach and duodenum in the patients with gastric ulcer with concomitant CDI and isolated ulcer disease have been noted. The study of the functional state of the gastroduodenal region has revealed hormonal changes and showed their significance in the stomach functioning.

CDI contributes to variability of the clinical signs of stomach ulcer disease and compromises the disease course.

Key words: peptic ulcer, chronic duodenal insufficiency, electrical activity of the stomach and duodenum, pH-metria, protective properties of gastric mucus.

Сокращения: ЯБ – язвенная болезнь, ХДН – хроническая дуоденальная недостаточность, ДПК – двенадцатиперстная кишка, Ж – желудок, НР – *Helicobacter pylori*, ЭГЭГ – электрогастроэнтерография.

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) выполняет многочисленные функции в системе органов пищеварения [12]. Она является органом-координатором желчевыделительного аппарата, внешнесекреторной и внутрисекреторной функции поджелудочной железы, составной частью обратной связи по отношению к секреторной функции желудка [18]. Не случайно при заболеваниях органов гастроуденальной зоны нарушения моторно-эвакуаторной функции ДПК встречаются в 50–80% случаев [10]. Они способны выступать как в роли ведущего патогенетического фактора, так и в виде сопутствующих нарушений [6].

Хроническая дуоденальная недостаточность (ХДН) вносит вариабельность в клиническую симптоматику и неблагоприятно отражается на течении заболевания. Ранее нами показано, что язвенная болезнь принимает более упорное течение с замедлением рубцевания язвенного процесса [4]. Тем не менее мало исследованными остаются взаимоотношения саногенетических и патогенетических факторов в гастроуденальной зоне при язвенной болезни с сопутствующей ХДН.

Цель настоящей работы состоит в изучении особенностей клинического течения и патогенетических факторов при язвенной болезни (ЯБ) желудка (Ж) с сопутствующей ХДН.

Материал и методы

В верификации ЯБ и ХДН использованы анамнестические и физикальные данные, результаты рентгенологических и эндоскопических исследований. При фиброгастроуденоскопии осуществлялась прицельная биопсия слизистой с последующим гистологическим исследованием. Состояние полости желудка и ДПК оценивалось манометрическим методом открытого катетера на аппарате Вальдмана. В оценке замыкательной функции привратника использован коэффициент отношения интрауденального давления к интрагастральному. Проведена полостная рН-метрия Ж и ДПК. В исследовании сиаловых кислот в желудочном соке использован набор реагентов Сиало-Тест [14]. Проведено исследование на наличие *Helicobacter pylori* (НР) с помощью ПЦР в кале и слюне и ИФА крови для определения антител к нему.

Оценка моторной функции Ж и ДПК проводилась с помощью аппарата «Гастроскан-ГЭМ». «Гастроскан-ГЭМ» – это прибор для одновременного проведения периферической электрографии Ж, ДПК подвздошной, тощей и толстой кишок и анализа электрогастроэнтерографического (ЭГЭГ) сигнала различными программными методами, в том числе с помощью линейной фильтрации, спектрального и вейвлет-анализа. При этом нами определялись следующие параметры: P_i – отражает электрическую активность отдельно для каждого органа желудочно-кишечного тракта, коэффициент отношения мощностей (P_i/P_s)-процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр, коэффициент соотношения (P_i/P_{i+1}) – отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему, коэф-

фициент ритмичности, который представляет собой отношение длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине спектрального участка данного отдела.

У здоровых людей ответ на прием пищи (стимуляция Ж) начинается с 10–14 по 16–22 минуты, адекватный по силе и длительности, 3-фазный. Адекватным по силе считается увеличение электрической активности Ж при стимуляции в 1,5–2 раза выше по отношению к исходному уровню, продолжительность ответа не менее 5–7 минут [7, 19]. Ответ ДПК на пищевую стимуляцию начинается с 14–16 минуты [17].

Проведено определение содержания гастрин, инсулина, кортизола в сыворотке крови методом ИФА с помощью анализаторов IMMULITE, IMMULITE 1000, IMMULITE 2000 фирмы «Siemens».

Результаты специальных исследований сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 26 практически здоровых лиц.

В статистической обработке полученных результатов применялось определение средних величин (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки ($\pm m$), коэффициента Стьюдента (t) и вероятности ошибки p (r). Корреляционный анализ проведен с использованием ранговой методики.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 3909н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 240821) с соблюдением этических принципов.

Результаты исследования

В основу работы положены результаты обследования 73 больных ЯБ Ж в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст – $41,7 \pm 11,2$ года). В группу наблюдения вошли 43 больных ЯБ Ж с сопутствующей ХДН, мужчин из них – 31, женщин – 12. Группу сравнения составили 30 больных ЯБ без сопутствующей ХДН (19 мужчин, 11 женщин).

Болевой синдром в эпигастральной области натощак отмечался у 91,5% больных при ЯБ Ж с сопутствующей ХДН и имел преимущественно ноющий характер. У 12,5% больных боль усиливалась после приема пищи. Снижение аппетита отметили 12,4% больных. Чувство горечи во рту отмечалось у 86,9% больных. Отрыжка и изжога наблюдались у 88,9% и у 75,3% больных соответственно. Симптом Менделя был положительным у 66,7% больных, болезненность в точке Поргеса – у 43,6%. У 23,8% больных тест на НР был положительным.

В группе сравнения болевой синдром отмечался у 84,6% больных в эпигастральной области и у 7,6% – в околопупочной. У 77,8% обследованных боли были интенсивными и возникали сразу после приема пищи. Снижение аппетита отмечалось у 66,7% больных. Симптом Менделя был положительным у 55,6%, симптом Поргеса – у 44,5% больных. Тест на НР положительным в 57,2% случаев.

При анализе периферической электрографии у больных ЯБ Ж с сопутствующей ХДН натощак от-

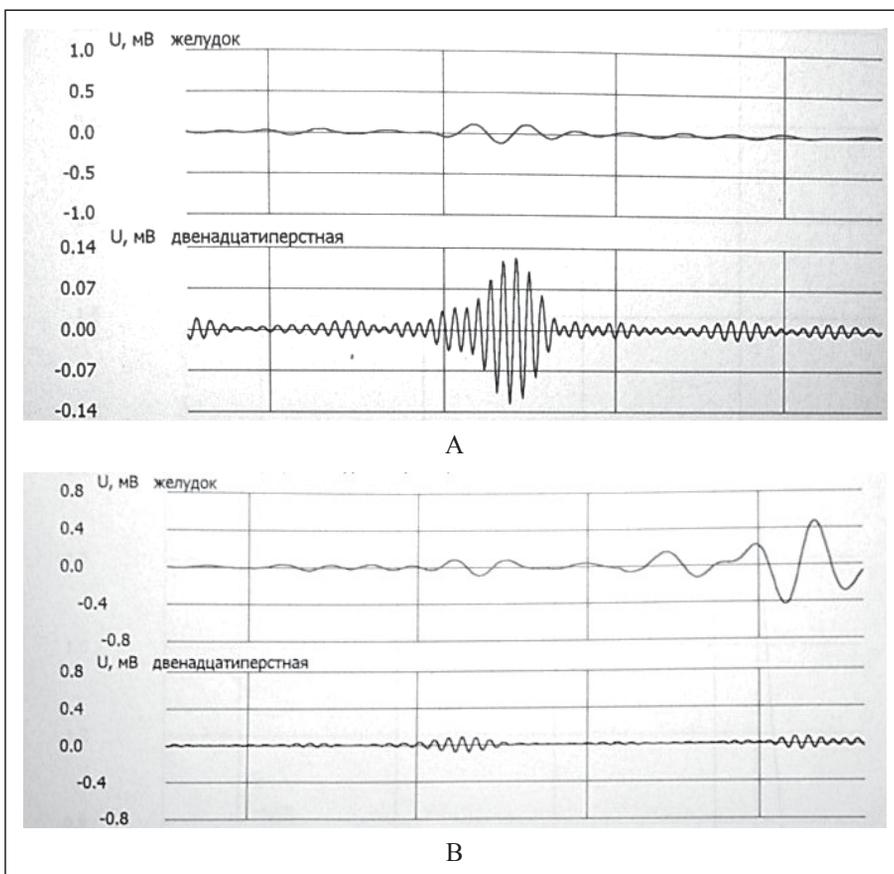


Рис. 1. Электрическая активность Ж и ДПК у больных ЯБ Ж в группе наблюдения: А – натощак, Б – после пищевой стимуляции

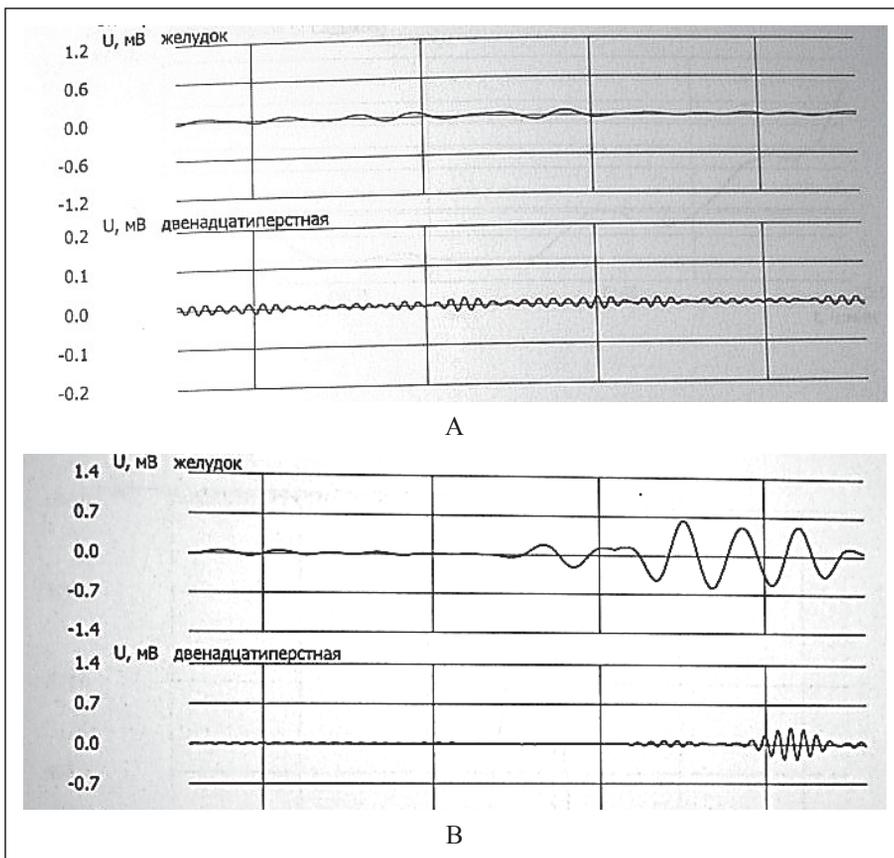


Рис. 2. Электрическая активность Ж и ДПК у больных ЯБ Ж в группе сравнения: А – натощак, Б – после пищевой стимуляции

мечаются брадикастрия ($1,95 \pm 0,21$ цикл/мин) и гипертония ($0,45 \pm 0,06$ мВ) желудка (рис. 1А), а после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте ($1,86 \pm 0,02$ цикл/мин) и по амплитуде ($0,42 \pm 0,07$ мВ) снижались (рис. 1Б). Со стороны ДПК выявлены гипокинезия ($6,9 \pm 0,021$ цикл/мин) и гипертония ($0,33 \pm 0,07$) натощак, постпрандиально частота ее снижается по сравнению с тощачовым исследованием ($5,12 \pm 0,3$ цикл/мин).

По данным таблицы 1 постпрандиально коэффициент отношения мощностей по желудку повышен, по ДПК снижен. Это указывает на неадекватный ответ ДПК на пищевую стимуляцию, поскольку ее электрическая активность должна возрастать по сравнению с желудком. На рисунке 1Б показано, что в группе наблюдения повышение электрической активности постпрандиально на частотах ДПК происходит раньше (на 7 мин.), чем на частотах Ж (17 мин.), что является признаком ДГР. Коэффициент ритмичности желудка ($47,21 \pm 0,12$) и ДПК ($4,68 \pm 0,09$) постпрандиально повышается более, чем в 3 раза, в сравнении с контролем соответственно ($4,8 \pm 0,047$ и $0,9 \pm 0,017$), что также свидетельствует о гипертонической дискинезии ДПК.

У больных группы сравнения натощак отмечается тахикастрия ($6,37 \pm 0,31$ цикл/мин) и гипертония ($0,56 \pm 0,06$ мВ) Ж (рис. 2А), после приема пищи показатели электрической активности Ж по частоте ($7,64 \pm 0,02$ цикл/мин) и по амплитуде ($0,68 \pm 0,07$ мВ) повышаются (рис. 2Б). После приема пищи электрическая активность ДПК ($16,4 \pm 0,027$ цикл/мин и $0,38 \pm 0,054$ мВ) также возрастает.

Средний коэффициент отношения мощностей постпрандиально приближается к значениям контрольной группы (табл. 2).

Таблица 1

Показатели электрической активности желудка и ДПК у больных ЯБ в группе наблюдения

Показатели	Гастро- дуоденальная зона	Натощак		Постпрандиально	
		Группа наблюдения (n=43)	Контрольная группа (n=20)	Группа наблюдения (n=43)	Контрольная группа (n=20)
Pi	Желудок	415,3±0,5	26,8±0,13	347,8±0,4	41,3±0,12
	ДПК	7,18±0,05	0,75±0,02	5,78±0,05	1,12±0,02
Pi/Ps (%)	Желудок	53,1±0,18	22,4±11,2	46,5±0,17	23,1±0,11
	ДПК	17,3±0,02	2,1±1,2	0,87±0,04	2,18±0,04
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК	27,6±0,03	10,4±5,7	81,67±1,2	10,2±0,021
K ritm	Желудок	46,2±0,13	4,85±2,1	47,21±0,12	4,71±0,18
	ДПК	4,41±0,11	0,9±0,5	4,68±0,09	0,87±0,05

Таблица 2

Показатели электрической активности желудка и ДПК у больных ЯБ желудка в группе сравнения

Показатели	Гастро- дуоденальная зона	Натощак		Постпрандиально	
		Группа наблюдения (n=30)	Контрольная группа (n=20)	Группа наблюдения (n=30)	Контрольная группа (n=20)
Pi	Желудок	82,3±0,12	26,8±0,13	123,6±1,15	41,3±0,12
	ДПК	2,25±0,01	0,75±0,02	3,37±0,012	1,12±0,02
Pi/Ps (%)	Желудок	21,3±0,021*	22,4±11,2	22,8±0,8*	23,1±0,11
	ДПК	2,01±0,012*	2,1±1,2	2,14±0,06*	2,18±0,04
Pi/P (i+1)	Отношение Ж/ДПК	10,1±0,18*	10,4±5,7	9,92±0,05*	10,2±0,021
K ritm	Желудок	4,75±1,3*	4,85±2,1	4,45±0,48*	4,71±0,18
	ДПК	0,88±0,04*	0,9±0,5	0,78±0,22*	0,87±0,05

Примечание: * – достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n – число больных.

Таблица 3

Показатели интрагастрального и интрадуоденального давления у больных ЯБ

Показатели	Интрагастральное давление (мм вод. ст.)	Интрадуоденальное давление (мм вод. ст.)	Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному
ЯБЖ с ХДН (n=43)	140±3,1*	170±4,1*	1,3±0,2*
ЯБЖ без ХДН (n=30)	74±1,8	123±2,1	1,7±0,01
Контрольная группа (n=20)	70±1,4	120±3,2	1,7±0,0012

Примечание: * – достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n – число больных.

По данным рисунка 2 Б ответ на пищевую стимуляцию в группе сравнения на частотах Ж происходит раньше (на 10 минуте), чем на частотах ДПК (на 16 минуте), ответ трехфазный, адекватный по силе (амплитуда выросла в 2,5 раза) и продолжительности (5 мин.). Коэффициенты ритмичности Ж постпрандиально (4,45±0,48) и ДПК (0,78±0,22) соответствуют значениям электрической активности контрольной группы.

При полостной манометрии выявлено, что у больных ЯБ Ж с сопутствующей ХДН отмечается повышение интрагастрального и интрадуоденального давления (табл. 3).

Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, отражающий замыкательную функцию привратника, был снижен. В группе сравнения при ЯБ Ж со стороны интрагастрального и интрадуоденального давления существенных изменений не отмечено.

При поэтажной рН-метрии в группе наблюдения выявлено, что при поражении Ж отмечается снижение рН в антруме (3,3±0,07), но не такое выраженное, как в группе сравнения, что, возможно, связано с периодическими волнами ощелачивания интрадуоденальным содержимым за счет дуоденогастрального рефлюкса. Уровень рН луковицы ДПК составлял 5,5±0,16, что показывает ацидификацию интрадуоденальной среды. В группе сравнения при ЯБ Ж отмечается значительное закисление интрагастральной среды (1,0±0,21), что, возможно, связано с повышением кислотопродуцирующей функции желудка, в то время рН ДПК (6,2±0,16) остается без изменений.

У больных ЯБ Ж с ХДН общий уровень сиаловых кислот (0,738±0,18 ммоль, p<0,05) был снижен в отношении контрольной группы (2,1±0,6 ммоль/л). Поскольку сиаловые кислоты входят в состав гликопротеинов слизи, являются мощным фактором защиты слизистой

Результаты исследования гормонов

Обследуемые группы	Гастрин (пмоль/л)	Кортизол (нмоль/л)	Инсулин (мкмоль/л)
Группа наблюдения (n=43)	29,2±2,7*	496,8±11,9**	3,02±0,2**
Группа сравнения (n=30)	24,3±0,7*	419,0±1,3*	5,34±0,18*
Контрольная группа (n=20)	19,5±0,6	367,4±12,8	3,5±0,1

Примечание: *, ** – достоверные изменения по отношению к контрольной группе; n – число больных.

оболочки гастродуоденальной зоны, то снижение их указывает на нарушение барьерной функции Ж и ДПК [3]. В группе сравнения у больных ЯБ Ж уровень сиаловых кислот – 2,075±0,45 ммоль/л, $p < 0,05$, в сравнении с контролем существенных изменений не отмечено.

У больных ЯБ Ж с сопутствующей ХДН уровень гастрина был существенно повышен в отношении контроля (табл. 4).

У больных группы сравнения уровень гастрина был повышен в меньшей степени в сравнении с контрольной группой. Корреляционные исследования между уровнем гастрина и данными P_i/P_{i+1} (Ж/ДПК) в группах наблюдения и сравнения показали наличие отрицательной связи соответственно ($r = -0,3$ и $r = -0,2$). Это значит, что роль гастрина существенна в нарушении моторной деятельности гастродуоденальной зоны [2].

Уровень кортизола у больных ЯБ Ж группы сравнения был выше показателей контрольной группы (табл. 4), но ниже в отношении группы наблюдения. По литературным данным [18], кортизол обладает катаболическим действием, снижая защитные свойства вследствие разрушения слизистого слоя гастродуоденальной зоны. При корреляционном исследовании на фоне повышенной секреции кортизола наблюдается уменьшение содержания сиаловых кислот в обеих группах больных соответственно ($r = -0,6$ и $r = -0,5$).

У больных ЯБ Ж с сопутствующей ХДН выявлено незначительное снижение секреции инсулина. У больных группы сравнения уровень инсулина был выше показателей контрольной группы и группы наблюдения. Это важно, ибо снижение инсулина, обладающего анаболическим действием [21], сопровождается однонаправленным уменьшением сиаловых кислот ($r = 0,62$).

Для больных ЯБ Ж с сопутствующей ХДН более характерны «целующиеся» язвы, наличие сопутствующих медленно заживающих и эрозий. У пациентов группы сравнения язвы обычно единичные, более крупные. Так, у больных ЯБЖ с ХДН средний размер язвенного дефекта составляет 0,62±0,03 см, средний срок заживления язвы – 22±0,07 дня. У больных группы сравнения размер язвы был 0,85±0,02 см и средний срок заживления язвы составил 18±0,04 дня. По данным гистологического анализа биопсийного материала, у больных ЯБ с сопутствующей ХДН выявлены атрофические изменения и кишечная метаплазия в слизистой оболочке антрального отдела желудка.

Таким образом, ХДН вносит вариабельность в клиническую симптоматику ЯБ желудка и неблагоприятно отражается на ее течении. У больных группы наблюдения язву, как правило, сопровождают эрозии, а это является эквивалентом глубокого патологического поражения желудка [1, 9]. В значительной степени негативное влияние ХДН на Ж связано с нарушением моторно-эвакуаторной деятельности ДПК [5]. На фоне снижения замыкательной функции

привратника наступает заброс дуоденального содержимого в Ж, приводящего к повреждению слизистой желудка желчными кислотами и лизолецитином [8]. По нашим данным, ДГР приводит к снижению защитных свойств желудочной слизи, развитию кишечной метаплазии и атрофии слизистой оболочки.

При ЯБ Ж с сопутствующей ХДН снижается, по-видимому, этиологическое значение НР. Дуоденогастральный щелочной рефлюконтант снижает pH в Ж и задерживает размножение НР. В итоге возникает другая патогенетическая ситуация, требующая иных лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы

1) При ЯБ желудка с сопутствующей ХДН в сравнении ЯБ без ХДН наблюдается менее интенсивный эпигастральный болевой синдром на фоне выраженных диспепсических симптомов.

2) В вариабельность клинической картины ЯБ желудка с сопутствующей ХДН вносит вклад нарушение электрической активности желудка и ДПК, проявляющееся дуоденогастральным рефлюксом, особенно в постпрандиальном периоде.

3) Исследование показателей функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, и уровня гормонов, с другой стороны, позволило выявить новые патогенетические закономерности, касающиеся роли последних в нарушении функционального состояния желудка и ДПК.

4) ЯБ в сочетании с ХДН принимает более упорное течение, увеличиваются сроки заживления язвы.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 5. С. 1–5.
2. Афанасьева Т.С. Оценка роли местных защитных механизмов в течении язвенной болезни: автореферат дис. ... канд. мед. наук. ИГМА. Москва, 2009.
3. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивного-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Терапевтический архив. 2002. № 2. С. 17–20.
4. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью // Архив внутренней медицины. 2016. № 4. С. 30–34.
5. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Гастро-дуоденальная моторика больных язвенной болезнью с сопутствующей дуоденальной недостаточностью // Труды Ижевской государственной медицинской академии. 2015. № 2. С. 51–52.
6. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Хроническая дуоденальная непроходимость и принципы консервативной терапии // Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 5–7

7. Колесникова Е.А., Дмитриенко М.А., Никулин Ю.А. Применение медицинской техники при функциональной диагностике в гастроэнтерологии. Санкт-Петербург: 2006. 104 с.

8. Лазебник Л.Б., Гусейнадзе М.К., Ли И.А. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. 2007. № 2. С. 12–15.

9. Лапина Т.Л. Язвенная болезнь: возможности на пороге нового века // Consilium medicum. 2000. № 7. С. 275–279.

10. Левин М.Д., Коршун З., Мендельсон Г. Двигательная функция двенадцатиперстной кишки в норме и при некоторых заболеваниях (гипотеза) // Терапевтический архив. 2016. № 4. С. 68–74.

11. Маев И.В., Самсонов А.А. Хронический дуоденит. Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. 160 с.

12. Меньшикова В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. Москва: Лабинформ, 1999. 112 с.

13. Минушкин О.Н., Иванова Е.В. Влияние эрадикации Нр-инфекции на рецидивы кровотечения язвенной этиологии // Материалы 12 Российской гастроэнтерологической недели. 2006. С. 30.

14. Смирнова Г.О., Силуянов С.В., Ступина В.А. Периферическая электроэнтерография в клинической практике. Москва: ГЭМ, 2009. 20 с.

15. Уголев А.М. Энтериновая (кишечная гормональная) система. Л.: Наука, 1978. 314 с.

16. Шептулин А.А. Нарушение двигательной функции желудка и современные возможности их патогенетической терапии // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 5. С. 49–54.

17. Hiyama T., Yoshihara M. Effectiveness of prokinetics agents against disease external to the gastrointestinal tract // Gastroenterol. Hepatol. 2009. № 12. P. 537–546.

of the mucous membrane of gastroduodenal zone. *Terapevticheskiy arhiv*. 2002;(2):17–20 (in Russ.).

4. Vahrushev Ya.M., Busygina M.S. Features of the clinical course of peptic ulcer disease with concomitant duodenal insufficiency. *Arhiv vnutrenney meditsiny*. 2016;(4):30–34 (in Russ.).

5. Vahrushev Ya.M., Busygina M.S. Gastroduodenal motility peptic ulcer patients with concomitant duodenal failure. *Trudy Izhevskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2015;(2):51–52 (in Russ.).

6. Zvyagintseva T.D., Shargorod I.I. Chronic duodenal obstruction and principles of conservative therapy. *Gastroenterologiya*. 2011;(2):5–7 (in Russ.).

7. Kolesnikova E.A., Dmitrienko M.A., Nikulin Yu.A. Primenenie meditsinskoy tehniki pri funktsional'noy diagnostike v gastroenterologii. Sankt-Peterburg. 2006. 104 p. (in Russ.).

8. Lazebnik L.B., Guseynadze M.K., Li I.A. Epidemiology of gastric ulcer and duodenal ulcer. *Terapevticheskiy arhiv*. 2007;(2):12–15 (in Russ.).

9. Lapina T.L. Peptic Ulcer disease: opportunities on the threshold of a new century. *Consilium medicum*. 2000;(7): 275–279 (in Russ.).

10. Levin M.D., Korshun Z., Mendel'son G. The motor function of the duodenum is normal and in some diseases (hypothesis). *Terapevticheskiy arhiv*. 2016;(4):68–74 (in Russ.).

11. Maev I.V., Samsonov A.A. Hronicheskiy duodenit. Moscow: GOU VUNMC MZ i SR RF, 2005. 160 p. (in Russ.).

12. Men'shikova V.V. Obespechenie kachestva laboratornyh issledovaniy. Preanaliticheskiy etap. Moscow: Labinform, 1999. 112 p. (in Russ.).

13. Minushkin O.N., Ivanova E.V. The effect of the eradication of HP infection on the recurrence of bleeding peptic ulcer etiology. *Materialy 12 Rossiyskoy gastroenterologicheskoy nedeli*. 2006. p. 30 (in Russ.).

14. Smirnova G.O., Siluyanov S.V., Stupina V.A. Perifericheskaya elektroenterografiya v klinicheskoy praktike. Moscow: GEM, 2009. 20 p. (in Russ.).

15. Ugolev A.M. Enterinovaya (kischechnaya gormonal'naya) sistema. L.: Nauka, 1978. 314 p. (in Russ.).

16. Sheptulin A.A. Violation of the motor function of the stomach and the current possibilities of their pathogenetic therapy *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010;(5):49–54 (in Russ.).

17. Hiyama T., Yoshihara M. Effectiveness of prokinetics agents against disease external to the gastrointestinal tract. *Gastroenterol. Hepatol*. 2009;(12):537–546.

References

1. Aruin L.I. The quality of healing of gastroduodenal ulcers: functional morphology, the role of methods of pathogenetic therapy. *Eksperimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2006;(5):1–5 (in Russ.).

2. Afanas'eva T.S. Otsenka roli mestnyh zashhitnyh mehanizmov v techenii yazvennoy bolezni. [dissertation]. IGMA. Moscow, 2009 (in Russ.).

3. Belova E.V., Vahrushev Ya.M. Characteristics of aggressive-protective factors in the erosive lesion

УДК 618.19-006.6-033.2:615.277.3

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1–2 ЛИНИЙ

Кисличко А.Г., Рамазанова М.С., Голякова А.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf20@kirovgma.ru

КОГБУЗ Кировский областной клинический онкологический диспансер, Киров, Россия (610045, г. Киров, проспект Строителей, 23), e-mail: kf20@kirovgma.ru

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией среди женского населения. Ежегодный рост новых случаев заболевания составляет 2,7%. В связи с этим цель данного исследования – оценить эффективность препаратов, применяемых для лечения рака молочной железы с отдаленными метастазами, а именно – химиотерапевтических препаратов, используемых в первых двух линиях лечения.

Проведена оценка качества химиотерапии, которая проводилась 41 пациентке с метастатическим раком молочной железы на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера в 2015 году. В качестве лечения применялись основные схемы химиотерапии – FAC (фторурацил, адриамицин, циклофосфан), TA (доцетаксел, доxorубин), а также монотерапия паклитакселом и капецитабином. Анализ результатов проведен на основании безрецидивной и общей выживаемости пациенток. Выявлено, что применение комбинации FAC и паклитаксела в первой линии терапии значительно увеличивает продолжительность жизни пациенток. Данные препараты можно считать наиболее подходящими для лечения рака молочной железы с отдаленными метастазами.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, метастазы.

EFFICIENCY ASSESSMENT OF 1-2 LINE CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC BREAST CANCER

Kislichko A.G., Ramazanova M.S., Golyakova A.V.

Kirov state medical university, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf20@kirovgma.ru
Kirov Regional Clinical Oncology Center, Kirov, Russia (610045, Kirov, Stroitelny Prospekt, 23),
e-mail: kf20@kirovgma.ru

Breast cancer is the leading cancer pathology among the female population. The annual increase in new cases is 2.7%. In this regard, the aim of this study is to evaluate the effectiveness of drugs used to treat breast cancer with distant metastases, namely, chemotherapy drugs used in the first two treatment lines.

The quality of chemotherapy in 41 patients with metastatic breast cancer treated in Kirov regional clinical oncology center in 2015 has been assessed. Treatment included FAC (fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide), TA (docetaxel, doxorubicin), as well as monotherapy with paclitaxel and capecitabine. The results based on the relapse-free and overall survival of the patients have been analyzed. It was found that the combination of FAC and paclitaxel in the first-line therapy, as well as paclitaxel and TA in the second line significantly increased the life expectancy of the patients. These drugs can be considered the most suitable for treatment of breast cancer with distant metastases.

Key words: breast cancer, chemotherapy, metastasis.

Введение

Рак молочной железы – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований в России. Он занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, частота метастатического рака неуклонно растет. Рак молочной железы относится к группе онкологических заболеваний, имеющих наиболее высокую частоту метастазирования. У каждой второй женщины на том или ином этапе заболевания возникают рецидивы или отдаленные метастазы.

В России в 2015 году выявлен 66621 новый случай рака молочной железы, среднегодовой темп прироста составил 2,7%. Рак данной локализации является ведущей онкологической патологией женского населения, составляет 20,9% среди злокачественных новообразований у женщин [2].

По данным 2015 года, заболеваемость раком молочной железы в Российской Федерации составила 426,4 случая на 100000 населения. Частота выявления рака на 1–2 стадиях высокая, она составляет 69,5%. Выявляемость заболевания на 3 стадии – 21,9%; выявляемость на 4 стадии низкая – 8,1%. Не удалось установить стадию в 0,5% случаев [2].

В 2015 году насчитывалось 23052 женщины, умершие от рака молочной железы. В структуре смертности населения Российской Федерации от онкологических заболеваний этот показатель составил 7,8% [2].

В Кировской области в 2015 году выявлено 607 пациентов, болеющих раком молочной железы, по сравнению с 2010 годом этот показатель увеличился [6]. Морфологическая верификация была проведена у 98,6% пациентов. Высока частота выявления заболевания на 1 и 2 стадиях – 27,5% и 41,6% соответственно. Выявляемость на 3 стадии составляет 24,3%, на 4 – 6,3%. Стадия не установлена у 0,3% больных.

Одногодичная летальность в 2015 году снизилась по сравнению с 2010 годом и составила 7,2% (таблица). В лечении преимущественно применялся комбинированный или комплексный метод (кроме химиолучевого), составивший 54,7% от выполненного лечения [3].

Химиотерапия является «золотым стандартом» в лечении всех пациентов рака данной локализации с метастазами в лимфоузлах. Также она показана при появлении отдаленных метастазов. Химиотерапия

Таблица

Число новых случаев рака молочной железы, распределение их по стадиям, морфологическая верификация и одногодичная летальность больных в 2010 [7], 2015 [2, 3] гг. в РФ

Показатель	2010	2015
Число новых случаев	453	607
Морфологическая верификация, %	94,7	98,6
1–2 стадии, %	66,4	69,1
3–4 стадии, %	32,2	30,6
Одногодичная летальность, %	9,0	7,2

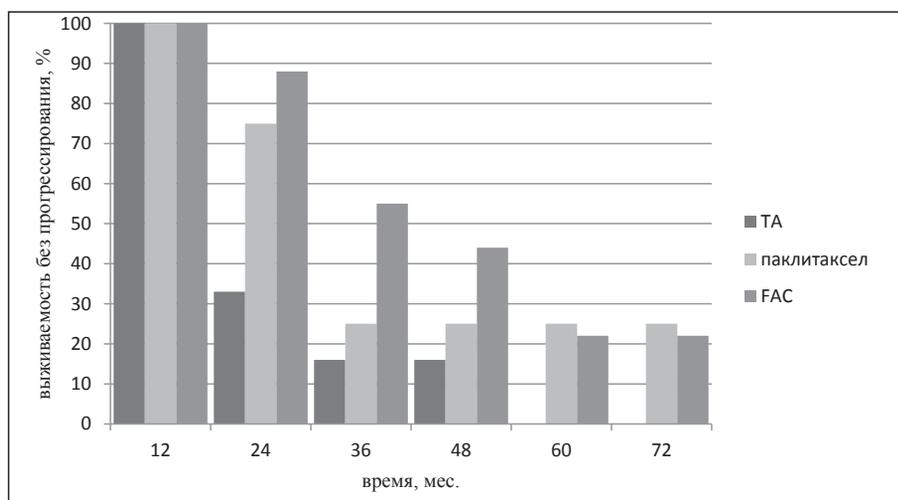


Рис. 1. Выживаемость при химиотерапии 1 линии

продлевает и улучшает качество жизни таких пациентов [5, 6].

Ведущие схемы лечения метастатического рака молочной железы [1, 3]:

Первая линия лечения

- CMF – циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
- CAF – циклофосфамид, доксорубин, фторурацил
- FAC – фторурацил, доксорубин, циклофосфамид

- TA – доцетаксел, доксорубин

Вторая линия лечения

- DAC – доксорубин, доцетаксел, циклофосфамид
- ED – эпирубин, доцетаксел
- Доцетаксел, цисплатин

Монотерапия

- Паклитаксел
- Доцетаксел
- Капецитабин
- Гемцитабин
- Винорельбин

Цель исследования: провести оценку эффективности химиотерапии 1–2 линий в лечении метастатического рака молочной железы.

Задачи исследования:

оценка годичной безрецидивной выживаемости и общей выживаемости во всей выборке пациенток, а также данных выживаемости непосредственно получающих химиотерапию 1–2 линий женщин; выбор наиболее эффективных препаратов для лечения рака молочной железы с отдаленными метастазами по данным выживаемости группы пациенток.

Материал и методы

Нами проанализированы непосредственные результаты химиотерапии на основе историй болезни 41 пациентки в возрасте 32–83

лет (средний возраст 55 ± 8 лет), находившейся на лечении в отделении химиотерапии Кировского областного клинического онкологического диспансера в 2015 году. У всех женщин был установлен диагноз метастатического рака молочной железы. При этом метастазы в 44% наблюдались в костях (18 больных) и в 19,5% в легких (8 больных). У всех пациенток был гистологически верифицирован преимущественно инфильтративный протоковый рак. HER+++ статус опухоли был подтвержден иммуногистохимическим

исследованием у 5 человек (12%), у 6 пациенток (15%) выявлен позитивный к рецепторам эстрогена и прогестерона рак молочной железы, у 5 (12%) – рецептор-негативная опухоль. Большинству пациенток с раком молочной железы проведено хирургическое лечение. Преимущественно проводилась радикальная мастэктомия (23 человека – 56% исследуемых). Также пациентки перенесли от 1 до 3 линий химиотерапии и 2 линии гормонотерапии. В сравнительном аспекте изучены результаты 1 и 2 курсов химиотерапии по основным схемам. За первый курс 14 человек (34%) получили лечение по схеме FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан), 10 человек (24%) – по схеме TA (доцетаксел, доксорубин) и 4 человека (10%) получили монотерапию паклитакселом. При втором курсе химиотерапии для 8 человек (19,5%) использовалась схема TA (доцетаксел, доксорубин), для 3 человек (7%) – монотерапия капецитабином, для 4 человек (10%) – монотерапия паклитакселом. Химиотерапия 3 линии была выполнена 3 пациенткам (7% от общего количества пациенток). Основной препарат 1 и 2 линий гормонотерапии – тамоксифен.

Оценка статистической значимости долей выполнена с помощью критерия хи-квадрат (в случае ограничений применения критерия хи-квадрат ис-

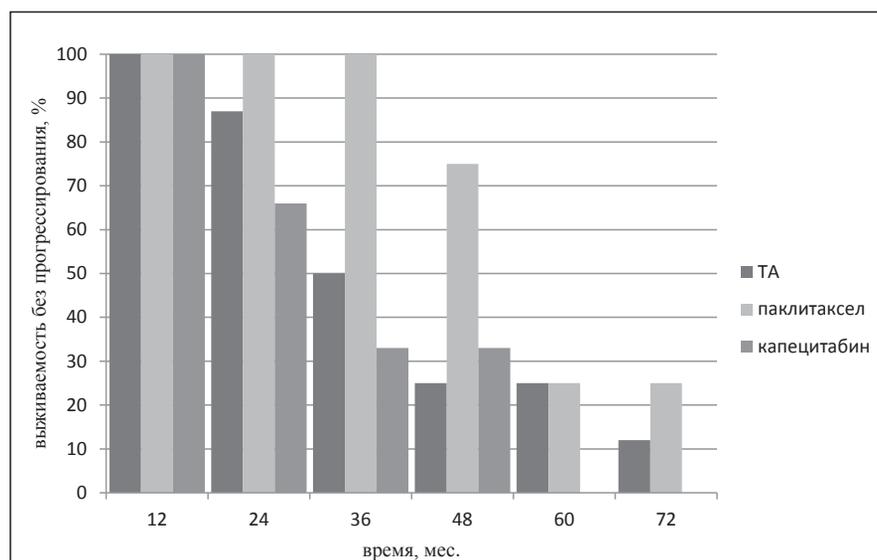


Рис. 2. Выживаемость при химиотерапии 2 линии

пользовался точный критерий Фишера). В качестве критического уровня значимости различия (p) выбрано значение $p < 0,05$.

Критерием оценки эффективности в нашем исследовании являлась безрецидивная и общая выживаемость.

Результаты исследования

При анализе безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы получены следующие результаты. Во всей выборке выявлено, что одногодичная безрецидивная выживаемость составила 38%, двухлетняя – 10%, трехлетняя – 24%, четырехлетняя – 14%, пятилетняя – 3%. А также общая выживаемость: 1 год – 29%, 2 года – 24%, 3 года – 14%, 4 года – 14%.

Положительное влияние на выживаемость в большинстве случаев наблюдалось при применении паклитаксела (применялся у 10% пациенток) и комбинации FAC (использовалась у 34%) в первой линии лечения ($p < 0,05$), а также паклитаксела (лечилось 10% от всех исследуемых) и схемы ТА (применялась у 19,5%) во второй линии лечения метастатического рака молочной железы (данные статистически не достоверны ввиду небольшого количества пациентов) (рис. 1, 2).

Обсуждение результатов

Наиболее активными цитостатиками при метастатическом раке молочной железы являются антрациклины и таксаны. Именно эти препараты показали наибольшую эффективность в нашей работе, а также в исследованиях других авторов.

В исследовании, описанном Каприным А.Д. и Рожковой Н.И., доказано значительное увеличение частоты ответа в группе таксановой терапии паклитакселом. Также было отмечено увеличение безрецидивной выживаемости до 8,3 месяца и медианы общей выживаемости до 22,7 месяца. В 2005 году метаанализ Кокрейновского сотрудничества показал преимущество применения таксанов по критериям частоты ответа, безрецидивной выживаемости и общей выживаемости [4].

В исследованиях Ивановой Ф.Г., Николаевой Т.Н., Горбуновой Ф.А., опубликованных в Сибирском онкологическом журнале в 2009 году, установлено, что применение схемы FAC (содержащей препарат группы антрациклинов – доксорубин) при метастатическом раке молочной железы позволяет получить объективный эффект в 60% случаев и более, а также эта схема обладает наименьшей токсичностью [8].

Выводы

Наше исследование, включающее пациенток с диагнозом «Рак молочной железы 4 стадии», получающих химиотерапию по основным схемам, показало, что лучшим эффектом обладает химиотерапия на основе комбинации FAC и паклитаксела в первой линии. Во второй линии не получено статистически значимых до-

казательств эффективности какой-либо схемы по сравнению с другими. Исследование эффективности схем химиотерапии второй линии пациентов с диагнозом «Рак молочной железы» требует большего количества наблюдений в выборочных совокупностях.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. ГЭОТАР-Медиа. Москва, 2013 г. 910 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 236 с.
4. Маммология: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
5. Онкология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с.
6. Рак молочной железы. Руководство / Под ред. Ш.Х. Ганцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 128 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011. 188 с.
8. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова Ф.А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35): 56–59 с.

References

1. Davydov M.I., Gantsev Sh.H. Oncology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 910 p. (in Russ.).
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017. 250 p. (in Russ.).
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The State of cancer care in Russia in 2015. Moscow, 2016. 236 p. (in Russ.).
4. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. (eds.). Mammology: national leadership. 2-nd edition, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 496 p. (in Russ.).
5. Chissov V.I., Davydov M.I. Oncology: national leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 576 p. (in Russ.).
6. Gantsev Sh.H. (ed.). Breast cancer. Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 128 p. (in Russ.).
7. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The State of oncological care to Russian population in 2010. Moscow, 2011. 188 p. (in Russ.).
8. Ivanova F.G., Nikolaeva T.N., Gorbunova F.A. Study of the efficacy and toxicity of the standard chemotherapy regimen for breast cancer. *Siberian oncology journal*. 2009;5 (35): 56–59 (in Russ.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 579.61

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

¹Васенина О.Н., ²Громова С.Н., ²Колеватых Е.П., ²Кропанева Е.К.

¹ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия (119992, Москва, ул. Трубецкая, 8-2),
e-mail: vaseninaolja@mail.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf15@kirovgma.ru

Представлены материалы исследования мелатонина в ротовой жидкости как диагностического и прогностического маркера степени тяжести хронического генерализованного пародонтита. Выявлены наиболее распространенные микроорганизмы, составляющие субгингивальную бляшку. Изучено антибактериальное действие мелатонина на пародонтопатогенную микрофлору. Диско-диффузным методом установлено, что характер влияния мелатонина на рост клинических штаммов зависит от концентрации раствора и вида микроорганизмов.

Ключевые слова: мелатонин, пародонтит, пародонтопатогенная микрофлора, антибактериальный эффект.

EXPERIMENTAL VALIDATION OF APPLYING MELATONIN IN THE TREATMENT FOR CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS

¹Vasenina O.N., ²Gromova S.N., ²Kolevatyh E.P., ²Kropaneva E.K.

¹First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119992, Moscow, Trubetskaya Street, 8-2),
e-mail: vaseninaolja@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf15@kirovgma.ru

Materials of research on saliva melatonin as a diagnostic and prognostic marker of the severity of chronic generalized periodontitis are presented. The most common microorganisms that make up sub-gingival plaque have been revealed. The antibacterial effect of melatonin on the periodontal microflora has been studied. The disco-diffuse method established that the nature of the influence of melatonin on the growth of clinical strains depends on the concentration of the solution and the type of microorganisms.

Key words: melatonin, periodontitis, periodontal microflora, antibacterial effect.

Введение

Хронический генерализованный пародонтит характеризуется рецидивирующим течением и существенно снижает качество жизни пациентов. Пародонтогенные микроорганизмы обладают анаэробным типом дыхания, отличаются высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами по отношению к тканям пародонта [2].

Ведущая роль в этиологии и патогенезе данного заболевания принадлежит микробной флоре – грамположительным коккам, бациллам, спирохетам, фузигиформным бактериям, грамотрицательным анаэробам. При пародонтите развивается эндогенная интоксикация пародонта, происходит активация свободнорадикальных процессов [1, 3]. Поэтому этиологически и патогенетически обоснованной является антибактериальная и антиоксидантная терапия [4].

Мелатонин ротовой жидкости происходит из двух источников: во-первых, имеет эпифизарную природу, а во-вторых, вырабатывается энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки полости рта [1]. В стоматологии средства на основе мелатонина не применяются, несмотря на то, что в ротовой полости он играет важную роль: участвует в регуляции деятельности слюнных желез, оказывает противвос-

палительное действие и активизирует репаративные процессы в тканях пародонта, а также влияет на развитие зубов [5]. Кроме того, в литературе имеются данные о том, что мелатонин обладает выраженным антиоксидантным эффектом [6].

Обнаруженные антибактериальные свойства мелатонина позволяют предположить, что он воздействует и на пародонтопатогенную микрофлору полости рта [7]. Поэтому возникла необходимость исследования мелатонина как антибактериального средства и антиоксиданта в профилактике и лечении пародонтита.

Цель исследования: обосновать перспективы применения мелатонина в терапии хронического генерализованного пародонтита.

Задачи: определить роль мелатонина как диагностического и прогностического маркера хронического генерализованного пародонтита, определить видовой состав микроорганизмов субгингивальной бляшки и их чувствительность к растворам мелатонина различной концентрации.

Материал и методы

В клинике ФГБОУ ВО Кировский ГМУ было обследовано 20 пациентов с клиническими признаками пародонтита разной степени тяжести (10 женщин

и 10 мужчин). Возраст пациентов варьировал от 40 до 75 лет, средний возраст составил $60,3 \pm 10,1$ года. В контрольную группу вошли 20 добровольцев, имеющих здоровый пародонт, средний возраст – $56,3 \pm 7,5$ года.

Степень тяжести пародонтита определялась на основании наиболее значимых показателей индексной оценки состояния тканей пародонта.

1) Индекс CRITN (индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта), предложенный ВОЗ. Пародонтальным зондом оценивалось состояние десневой борозды и пародонта в области 10 зубов (17, 16, 11, 26, 27, 37, 36, 31, 46, 47).

Оценку состояния пародонта проводили согласно таблице 1.

Таблица 1

Критерии оценки состояния пародонта

Баллы	Критерии осмотра
0	Нормальная десна, без признаков воспаления, и кровоточивость отсутствует
1	Кровоточивость при осмотре
2	Над- и поддесневой зубной камень, воспаление краевой десны
3	Потеря периодонтального прикрепления до 5 мм
4	Потеря периодонтального прикрепления более 5 мм

2) Гигиеническое состояние полости рта определяли при помощи индекса Грина-Вермильона (ОНИ-S), при этом исследуются 6 зубов или по 1–2 из разных групп (большие и малые коренные зубы, резцы) нижней и верхней челюстей; их вестибулярные и оральные поверхности.

1.6, 1.1, 2.6, 3.1 – вестибулярные поверхности; 3.6, 4.6 – язычные.

Оценка:

отсутствие налета – 0

1/3 поверхности коронки зуба – 1

1/2 поверхности коронки зуба – 2

3/3 поверхности коронки зуба – 3

Если налет на поверхности зубов неравномерен, то оценивают по большему объему или для точности берут среднеарифметические 2 или 4 поверхностей.

$$\text{ОНИ-s} = \text{Сумма показателей} / 6$$

ОНИ-s = 1 отражает норму или идеальное гигиеническое состояние;

ОНИ-s > 1 – плохое гигиеническое состояние.

3) Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА (Масслер М., Шур Д., 1948) позволяет судить о тяжести гингивита. В основе этого метода лежит проба Шиллера-Писарева на обнаружение воспаления в десне. Обследуемый участок десны высушивается тампоном, изолируется от слюны и смазывается раствором Люголя. Йод, находящийся в составе раствора, вступает в реакцию с гликогеном, который накапливается в тканях при хроническом воспалении. В результате реакции десна приобретает оттенки от светло-коричневого до темно-бурого. Оценка воспалительного процесса проводили следующим образом:

воспаление сосочка – 1 балл;

воспаление края десны – 2 балла;

воспаление альвеолярной десны – 3 балла.

Оценивали состояние десны у каждого зуба. Индекс вычисляли по следующей формуле:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сумма баллов}}{3 \times \text{число зубов}} \times 100\%$$

Оценка степени тяжести гингивита по индексу РМА:

до 25% – легкая степень тяжести гингивита;

25–50% – средняя степень тяжести гингивита;

выше 50% – тяжелая степень тяжести гингивита.

У всех пациентов после осмотра ротовой полости осуществлялся сбор ротовой жидкости натощак для определения концентрации мелатонина методом иммуноферментного анализа (Buhlmann, Германия). Количественный анализ условно-патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии пародонтита, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием наборов реагентов «Пародонтоскрин» («ДНК-Технология», Россия).

Зубной налет снимали гладилкой стоматологической с язычной поверхности нижних вторых моляров. Микробиологические исследования зубного налета осуществляли на 5 тест-культурах условно-патогенных бактерий, составляющих основу субгингивальной биопленки: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*.

Для определения антибактериального действия растворов мелатонина различной концентрации (USA, ЗАО «БиоХимМак») применяли метод бумажных дисков, пропитанных исследуемыми веществами (диски помещали на поверхность газона тест-культуры), и метод лунок в агаре, в которые закапывали растворы мелатонина.

Об антимикробной активности вещества судили по диаметру зоны подавления роста тест-культур бактерий вокруг дисков и лунок. Результаты оценивали по следующей схеме: диаметр зоны задержки роста 15–25 мм и более – микроорганизм чувствителен и высокочувствителен; зона 11–15 мм – умеренно чувствителен; зона менее 10 мм или задержки роста нет – устойчив.

Результаты исследований обрабатывали при помощи стандартных статистических пакетов («SPSS-11,5 for Windows»). Для определения статистической значимости различий величин использовался t-критерий Стьюдента. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (выборочное среднее \pm ошибка среднего). В данном исследовании использовался критический уровень значимости p , где он не превышал 0,05 ($p < 0,05$), что означало достоверность полученных отличий. Корреляционная связь между концентрацией мелатонина в ротовой жидкости и значением папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) определялась на основании коэффициента корреляции Пирсона (r), который вычислялся с помощью статистической программы «SPSS-11,5 for Windows».

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании в основной группе у 13% (3 человека) помимо неудовлетворительного гигиенического состояния полости рта пациентов выявили подвижность зубов третьей степени (в щечно-язычном, вестибуло-оральном, небно-дистальном и вертикальном направлениях). У 48% (9 человек) – второй степени (в щечно-язычном и вестибуло-оральном, небно-дистальном направлениях), у 39% (8 человек) пациентов – первой степени тяжести (в щечно-язычном и вестибуло-оральном направлениях).

Таблица 2

Количество микроорганизмов в ротовой жидкости при различных состояниях пародонта (Lg ГЭ/мл)

Название микроорганизма	Контрольная группа	Степень пародонтита	
		Легкая/средняя	Тяжелая
Общая бактериальная масса	<6,5	6,5-7,5	>7,5
Actinobacillus actinomycetemcomitans	<4,0	4,0-5,0	>5,0
Porphyromonas gingivalis	<5,0	5,0-6,0	>6,0
Prevotella intermedia	<4,5	4,5-5,5	>6,0
Tannerella forsythensis	<5,0	5,0-5,5	>5,5
Treponema denticola	<3,5	3,5-5,0	>5,0
Candida albicans	<4,5	4,5-6,0	>6,0

Таблица 3

Результаты изучения антибактериального действия растворов методом диффузии в питательную среду (диаметр зоны задержки роста)

Название микроорганизма	Диаметр зоны задержки роста (мм)			
	Контроль	Раствор мелатонина 0,01 мг/мл	Раствор мелатонина 0,001 мг/мл	Раствор мелатонина 0,0001 мг/мл
Actinobacillus actinomycetemcomitans	0	16,2±0,1	12,4±0,2	10,1±0,1
Porphyromonas gingivalis	0	17,3±0,3	15,7±0,1	7,3±0,1
Prevotella intermedia	0	15,1±0,1	14,0±0,2	6,7±0,2
Tannerella forsythensis	0	15,4±0,4	14,1±0,1	4,5±0,1
Treponema denticola	0	15,2±0,2	13,4±0,1	9,5±0,1

В 47% случаев (10 человек) индекс СРІТN (пародонтальный индекс ВОЗ) составил 4 балла (необходимо комплексное лечение пародонта), 3 балла (требуется профессиональная гигиена полости рта и обучение индивидуальной гигиене полости рта) – в 38% (8 человек), 1 балл (требуется обучение индивидуальной гигиене полости рта и контроль над гигиеническим состоянием) – 14% (2 пациента).

В этой же группе у 16 человек (80%) выявили неудовлетворительный индекс гигиены полости рта, у 4 (20%) пациентов – очень плохой индекс гигиены полости рта. В контрольной группе 18 человек (90%) имели удовлетворительный гигиенический индекс.

Гноетечение из пародонтальных карманов определялось у 60% осмотренных из основной группы.

По результатам индекса РМА, у 35% пациентов выявлена легкая степень тяжести гингивита, средняя – у 40%, тяжелая – у 25%.

Результаты нашего лабораторного исследования показали, что чаще в зубном налете вегетировали Actinobacillus actinomycetemcomitans и Porphyromonas gingivalis у 90% пациентов, далее Prevotella intermedia и Tannerella forsythensis – у 80%, Treponema denticola – у 75%.

Количество микроорганизмов в ротовой жидкости различалось в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 2). В клиническом материале боль-

ных пародонтитом тяжелой степени преобладали Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis (p<0,05), Prevotella intermedia (p<0,05), Treponema denticola (p=0,001), Candida albicans (p<0,05).

Концентрация мелатонина в ротовой жидкости у пациентов, имеющих клинические признаки пародонтита, достоверно выше, чем у лиц, имеющих intactный пародонт, однако при пародонтите тяжелой степени зависимость является обратной (рис. 1). В исследуемом материале больных легкой и средней степенью тяжести пародонтита содержание мелатонина в ротовой жидкости превышало в 1,6 и 2,7 раза соответственно, по сравнению с показателями в контрольной группе. При пародонтите тяжелой степени, наоборот, наблюдалось

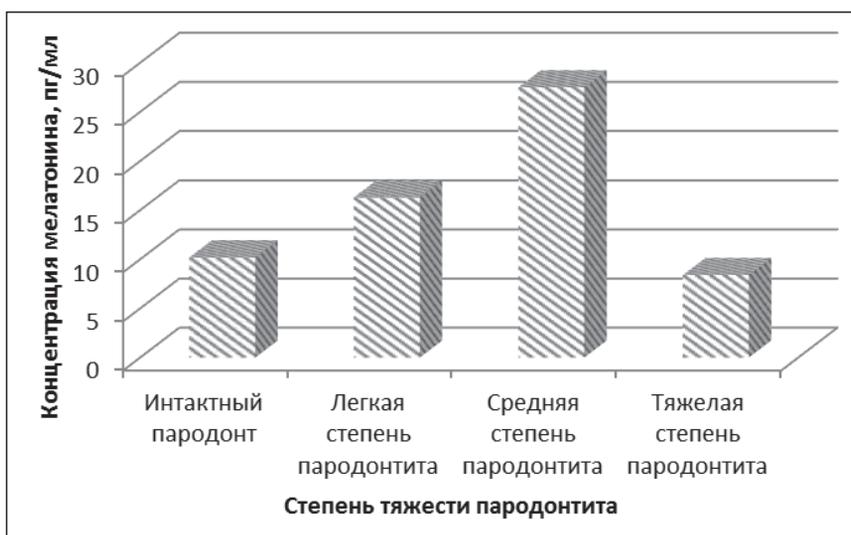


Рис. 1. Концентрация мелатонина в ротовой жидкости у пациентов в зависимости от степени тяжести пародонтита.

снижение уровня мелатонина в отделяемом полости рта. При легкой и средней степени тяжести течения пародонтита была установлена прямая корреляционная связь между содержанием мелатонина и значением индекса гингивита, характеризующего степень воспаления в тканях пародонта – РМА ($r=0,72$). При тяжелой степени пародонтита отмечалась отрицательная связь ($r=-0,52$). Таким образом, выявленные сдвиги содержания мелатонина в ротовой жидкости могут служить критериями для оценки степени тяжести хронического генерализованного пародонтита.

Результаты исследования антимикробного действия растворов мелатонина на микрофлору представлены в таблице 3. Из приведенных показателей видно, что все микроорганизмы были умеренно чувствительны к действию раствора мелатонина концентрацией 0,01 мг/мл.

Выводы

Мелатонин может быть одним из маркеров степени тяжести развития пародонтита.

В данной работе подтвержден антибактериальный эффект мелатонина в отношении пародонтопатогенной микрофлоры.

Выявлены концентрации раствора мелатонина с более выраженным антибактериальным эффектом.

Мелатонин может быть одним из перспективных средств в применении комплексного лечения пародонтита.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б., Караков К.Г., Эльбекьян К.С. Лечебные возможности мелатонина при стоматологических заболеваниях // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75, № 6. С. 48–52.
2. Булкина Н.В., Моргунова В.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита // Фундаментальные исследования. 2012. № 2-2 С. 415–420.
3. Мюллер Х.П. Пародонтология: пер. с нем. Львов: ГалДент, 2004. 256 с.
4. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the normal bacterial flora of the

oral cavity // Journal of clinical microbiology. – 2005. Vol. 43. № 11. P. 5721–5732.

5. Lopez N.J., Socransky S.S., Da Silva I., Japlit M.R., Haffajee A.D. Subgingival microbiota of chilean patients with chronic periodontitis // Journal of periodontology. 2004. Vol. 75. № 5. P. 717–725.

6. Reiter R.J., Tan D.X., Sainz R.M., Mayo J.M., Lopez-Burillo S. (2002) Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs // J Pharm Pharmacol 75:1299–1321.

7. Tekbas O., Ogur R., Korkmaz A., Kilic A., Reiter R.J. (2008) Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule // J.of Pineal Res 44: 222–226.

References

1. Arushanyan E.B., Karakov K.G., Elbekyan K.S. The therapeutic possibilities of melatonin in dental disease. *Eksperimental'naya klinicheskaya farmakologiya*. 2012;75(6):48–52 (in Russ.).

2. Bulkina N.V., Morgunova V.M. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Features of clinical manifestations of refractory periodontitis. *Fundamental studies*. 2012;2(2):415–420 (in Russ.).

3. Myuller H.P. Parodontologiya [Parodontology]: transl. from the German. L'vov: GalDent, 2004. 256 p.

4. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*. 2005, Vol. № 43, 11, pp. 5721–5732.

5. Lopez N.J., Socransky S.S., Da Silva I., Japlit M.R., Haffajee A.D. Subgingival microbiota of chilean patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2004;75(5):717–725.

6. Reiter R.J., Tan D.X., Sainz R.M., Mayo J.M., Lopez-Burillo S. (2002) Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol* 75:1299–1321.

7. Tekbas O., Ogur R., Korkmaz A., Kilic A., Reiter R.J. (2008) Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule. *J.of Pineal Res* 44: 222–226.

УДК 591.463:57.044

ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ЭПИХЛОРГИДРИНА НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС-САМЦОВ

Волошина И.С.

Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки», г. Луганск, ЛНР (91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны, 1г), e-mail: is_voloshina@mail.ru

Целью данного исследования было изучение структуры внутренних органов репродуктивной системы самцов крыс после ингаляционного воздействия эпихлоргидрина на организм на микро- и ультрамикроскопическом уровнях.

Экспериментальное исследование проводилось на 60 белых крысах-самцах, которые были введены в эксперимент в возрасте 12 недель с начальной массой 130–150 г. Крысы были разделены на контрольную и экспериментальную серии. Контрольная серия была представлена интактными крысами. Экспериментальная серия – I серия крыс, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в концентрации 10 мг/м³ в течение 60 дней, 5 дней в неделю, 5 часов в день. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилином и эозином. Для электронно-микроскопического исследования использовали семенники и предстательную железу. Полутонкие срезы окрашивали 1% щелочным раствором толудинового синего и исследовали с помощью светооптической системы «Olympus».

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют утверждать, что в условиях воздействия на организм указанного ксенобиотика стремительно развивается нарушение эндокринного статуса экспериментальных животных, которое проявляется в заметном торможении сперматогенеза на уровне образования сперматид. Уменьшается продукция морфологически целостных сперматозоидов, происходит нарушение их тестикулярного и эпидидимального созревания, что приводит к олиго- и азооспермии. Частым проявлением на ультрамикроскопическом уровне является значительное расширение в клетках сперматогенного ряда цистерн эндоплазматической сети с формированием на их месте крупных вакуолей. Таким образом, ингаляционный эффект эпихлоргидрина на организм самцов крыс приводит к нарушению внутренних органов репродуктивной системы, что влечет за собой дисфункцию репродуктивной и эндокринной систем в целом.

Ключевые слова: репродуктивная система, крыса, эпихлоргидрин, микроскопия, ультрамикроскопия.

EFFECTS OF EPICHLOROHYDRIN EXPOSURE ON REPRODUCTIVE INTERNAL ORGANS OF MALE RATS

Voloshina I.S.

Lugansk State Medical University named after St. Luka, Lugansk, LNR. (91045, Lugansk, St. 50-th anniversary of Defense, 1g), e-mail: is_voloshina@mail.ru.

The aim of the study is to examine the structure of the internal reproductive organs of male rats on micro- and ultramicroscopic levels after their being exposed to epichlorohydrin.

The experimental study was performed on 60 white male rats at the age of 12 weeks. The rats were divided into control and experimental groups. The control group included intact rats. The experimental group included rats, who were subjected to inhalation exposure of epichlorohydrin in a concentration of 10 mg/m³ for 5 hours a day during 60 days. The study suggests that epichlorohydrin exposure on the body results in endocrine disorders and a marked inhibition of the process of spermatogenesis. Production of morphologically normal spermatozoa is reduced, their testicular and epididymal maturation is decreased, that leads to oligo- and azoospermia. A significant increase of endoplasmic reticulum in spermatogenous cells and formation of large vacuoles in its place is frequent on the ultramicroscopic level. Thus, epichlorohydrin inhalation on the organism of male rats leads to disruption of the reproductive organs and to dysfunction of the reproductive and endocrine systems in general.

Key words: reproductive system, rat, epichlorohydrin, microscopy, ultramicroscopy.

Введение

Официальные статистические сведения об экологической ситуации в России разобщенные и неполные и не дают достаточно точного представления об истинных масштабах антропогенного изменения среды. Но даже они говорят, что во многих регионах страны накопление токсических веществ в основных компонентах экосистем достигает очень высоких значений, т.к. более 40% территории страны относится к очень высоким, высоким и средним рангам экологической напряженности [3].

Одним из важных признаков нарушения репродуктивного здоровья является бесплодие. Согласно официальным данным, число зарегистрированных случаев бесплодия в России увеличилось на 200%. При этом число первично бесплодных браков достигло 20% от числа всех пар детородного возраста. И процент бесплодия по вине мужчин достаточно велик. Есть немало исследований, показавших количественные и качественные изменения спермы (аномалии в строении сперматозоидов, их число и подвижность) в результате воздействия большого числа широко распространенных химических загрязнителей [1, 2, 6]. Нарушения сперматогенеза и качества спермы так же были обнаружены при воздействии на мужской организм свинца, SO₂, мышьяка, дибромхлорпропана, этилен-дихлорида, стирола, метилхлорида, перхлорэтилена, ПХБ и пестицидов [19, 22]. В этой связи становится актуальным изучение влияния не менее важного токсического агента в производственной среде, сырьевого продукта эпокси-дных смол, который широко применяется в народном

хозяйстве, в авто- и судостроении, нефтяной промышленности и используется для получения лакокрасочных покрытий, клеев, – эпихлоргидрина [5, 14].

Цель исследования: изучить строение внутренних органов репродуктивной системы крыс-самцов после ингаляционного воздействия на организм эпихлоргидрина на микро- и ультрамикроскопическом уровнях.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 60 белых лабораторных крысах-самцах породы *Rattus norvegicus*, которые были введены в эксперимент в возрасте 12 недель с начальной массой 130–150 г. Животные были получены из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над животными выполнялись в соответствии с основными этическими принципами в сфере биоэтики, которые изложены в положении «Общие этические принципы экспериментов на животных», утвержденными I Национальным конгрессом по биоэтике [10], в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», которая была ратифицирована в 1985 году в Страсбурге [18], согласно стандарту, идентичному международному документу OECD Test № 421 «Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test» (ОЕСР Тест № 421 «Скрининговое исследование репродуктивной/эмбриональной токсичности») [4], согласно рекомендациям «Про правовые, законода-

тельные и этические нормы и требования при выполнении научных морфологических исследований [8].

Крысы были разделены на контрольную и экспериментальную серии. Контрольную серию составляли интактные крысы. Экспериментальная серия – серия I – была представлена крысами, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина (ЭХГ) в концентрации 10 мг/м³ в течение 60 дней, 5 дней в неделю, 5 часов в сутки. Предельно допустимая концентрация (ПДК) в рабочей зоне на производствах – 1 мг/м³, класс опасности 2 по ГОСТ 12.1.007-76. Исходя из этого, для проведения эксперимента начальной дозировкой было выбрано 10 мг/м³. Условия создавались с помощью специальной установки, которая состоит из заправочной камеры и камеры, в которой поддерживалась необходимая концентрация действующего вещества; датчика эпихлоргидрина и вспомогательного оборудования. Каждая серия животных была разделена на пять групп (по 6 крыс в каждой) в соответствии со сроками выведения животных из эксперимента на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки после прекращения воздействия эпихлоргидрина. В течение эксперимента крысы находились в клетках, в каждой из которых содержалась группа из 6 животных. В комнатах, где находились животные, температура воздуха поддерживалась на уровне 23°C ± 3°C при относительной его влажности от 40% до 60%. Крысы имели доступ к корму и воде ad libitum, исключая периоды экспозиций.

После окончания эксперимента животных взвешивали на лабораторных весах и выводили путем декапитации под эфирным наркозом, соблюдая «Методические рекомендации по выводу лабораторных животных из эксперимента».

Внутренние органы (семенники, придатки семенника, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, предстательная железа) половой системы крыс извлекали единым комплексом с окружающей жировой тканью и тщательно препарировали. Фиксацию органов проводили в 10% растворе нейтрального формалина с последующей промывкой проточной водой и обезвоживанием в батарее спиртов возрастающей концентрации по общепринятой методике. Материал заливали в парафиновые блоки. На микротоме получали срезы толщиной 4–5 мкм. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилином и эозином. Детали гистологического строения срезов изучали с помощью микроскопа Olympus BX-41 с использованием объективов Plan 4× ∞ / -, Plan 10× ×/0.25, Plan 40× ×/0.65 ∞ / 0.17.

Гистоморфометрический анализ семенников был проведен на срезах толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилин-эозином с использованием программы для анализа графических изображений «Olympus». Анализ заключался в определении генеративной и инкреторной активностей семенника. Оценка генеративной активности семенника проводилась по определению размеров извитых семенных канальцев и индекса сперматогенеза. Размер канальцев оценивали на основании их среднего диаметра и средней высоты эпителия канальца. Диаметр канальца (d – расстояние между двумя диаметрально противоположными точками, которые расположены на границе между внутренней частью базальной мембраны и герминативными клетками) [16], высота эпителия канальца определялась с помощью программы «Master of Morphology, 2008». Индекс спер-

матогенеза рассчитывался по формуле и выражался в условных единицах:

$$I = \Sigma a / A,$$

где I – индекс сперматогенеза; a – количество слоев сперматогенного эпителия, которые определены в каждом канальце; A – количество подсчитанных канальцев [16].

Для определения инкреторной активности семенника мы изучали морфометрические критерии, характеризующие функциональную активность клеток Лейдига. Так, были определены относительное количество эндокриноцитов и размер ядер клеток Лейдига. Подсчет клеток Лейдига проводили в участках интерстиция треугольной формы между канальцами семенника, срезанных строго поперечно. Количество эндокриноцитов подсчитывали на малом увеличении микроскопа в 20 случайных полях зрения [15].

Для исследования придатков семенника использовались поперечные срезы головки, окрашенные гематоксилин-эозином. Изучались следующие показатели: диаметр просвета придатка и высота эпителия придатка [16].

При гистоморфометрическом анализе предстательной железы определяли высоту клеток эпителия предстательной железы [12].

Исследование семенных пузырьков проводили на поперечных срезах, окрашенных гематоксилин-эозином. Изучали высоту эпителия [21].

Внутреннюю структуру семявыносящего протока изучали на поперечных срезах, взятых со средней части органа, которые были окрашены гематоксилин-эозином. Оценивали такие параметры, как максимальный диаметр просвета протока и высота эпителия.

Для электронно-микроскопического исследования использовали семенники и предстательную железу крыс на 1, 7, 30 и 60 сутки после окончания эксперимента. Кусочки тканей семенников и предстательной железы размером не более 1 мм³ фиксировали в 2,5% глутаральдегидном фиксаторе по Карновскому на протяжении 1 часа с последующей фиксацией в 1% тетроксиде осмия по Паладе. После дегидратации в растворах этанола возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит) и полимеризовали при температуре +60°C в течение 36 часов. Ультратонкие срезы толщиной 0,5–1,5 мкм изготавливали на ультратоме УМТП-4 Сумского объединения «Электрон» (Украина). Срезы контрастировали 2% раствором уранилацетата на 70° спирте и цитрате свинца по Рейнольдсу и изучали в электронном микроскопе EM-125 той же марки с последующим фотографированием с увеличениями от 2000 до 25000 раз и сохранением в виде негативных и позитивных фотоснимков.

Полутонкие срезы получали на ультратоме LKB-III из блоков, подготовленных для микроскопии. Окрашивали 1% щелочным раствором толуидинового синего и исследовали с помощью светооптической системы «Olympus».

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета анализа «Microsoft Excel» и Statistica 6.0, NCSS 2004. «Basic Statistic.6.0» – программный пакет для статистического анализа, раз-

работанный компанией StatSoft, реализующий функции анализа данных, управления данными, добычи данных, визуализации данных с привлечением статистических методов. Определяли среднюю (Mean), среднее квадратическое отклонение, вариант (SD) в каждой группе, критерий Стьюдента (t). Достоверной считали статистическую погрешность менее 5% ($p < 0,05$). Коэффициент Стьюдента и уровень значимости выражали как $p1$ и $t1$ соответственно при сравнении значений групп контрольной и экспериментальной серии I.

Результаты и их обсуждение

Внутренняя структура семенника крыс состоит из долек, которые образуются за счет перегородок, отходящих от белковой оболочки. Между перегородками располагаются фиброциты и фибробласты. Строму железы пронизывает густая капиллярная сетка, а паренхиме – несколько семенных канальцев, которые перекрещиваются в разных плоскостях [9, 11]. По данным различных авторов, стенка семенного канальца крыс состоит из собственной оболочки и сперматогенного эпителия, расположенного на ней [13, 20]. Сперматогенный эпителий извилистого семенного канальца представлен sustentоцитами и клетками, которые отражают все фазы сперматогенеза, который, в свою очередь, включает несколько стадий: 1) размножение сперматогонии путем митоза, при этом образуются сперматоциты I порядка; 2) мейоз сперматоцитов I порядка, после первого деления образование сперматоцитов II порядка, после второго – сперматид; 3) преобразование сперматиды в сперматозоиды – зрелые половые клетки с гаплоидным набором хромосом [7, 17]. Среди клеток сперматогенного эпителия большую часть составляют сперматоциты II порядка и сперматиды, которые находятся на разных этапах спермиогенеза. К базальной мембране канальцев плотно прилегают клетки Сертоли. Извилистые семенные канальцы окружены густой сетью мелких капилляров, которые собираются в более крупные сосуды гемомикроциркуляторного русла. Вокруг сосудов, в интерстиции, расположенные многоугольной формы клетки Лейдига.

При исследовании семенников животных I серии, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в эксперименте, были определены следующие изменения: большое количество семенных канальцев опустошены, в некоторых из них процесс сперматогенеза останавливается на уровне образования сперматид, просветы таких канальцев без содержания сперматозоидов, хорошо выражен отек интерстиция. Диаметр семенных канальцев значительно уменьшается. Так, в первые сутки после прекращения действия эпихлоргидрина у крыс I группы диаметр канальцев составил 214,12 мкм, что на 19,3% ниже показателей контрольной группы ($p = 0,007$). Также уменьшается и толщина эпителия канальцев. Например, у животных 2 группы I серии она равнялась 135,14 мкм, по сравнению с данными контроля это ниже на 25,39% ($p = 0,004$). Относительное количество, а также диаметр ядер клеток Лейдига тоже значительно отличались от показателей серии контроля. Относительное количество клеток Лейдига у животных 1 и 2 группы I серии было меньше соответственно на 23,04% ($p = 0,01$) и 22,56% ($p = 0,001$), а диаметр ядер этих клеток – на 17,16% ($p = 0,001$) и 17,01% ($p = 0,003$). Учитывая кардинальные изменения в се-

менниках крыс I серии становится понятным, что и индекс сперматогенеза тоже достоверно отличается от контрольных значений. Так, на 7 сутки после прекращения действия ЭХГ он составлял 2,47, что ниже значений контрольной группы на 27,78% ($p = 0,001$).

Трансмиссионная электронная микроскопия семенников животных, которые находились в условиях ингаляционного воздействия эпихлоргидрина, показала значительные изменения во всех клетках сперматогенного слоя. Так, базальная мембрана семенного канальца значительно утолщается, наблюдаются явления разволокнения коллагеновых волокон. Многочисленные сперматогонии контактируют с клетками Сертоли, а некоторые из них теряют контакт с базальной мембраной. Сперматогонии имеют неравномерное распределение цитоплазмы. Достаточно частым проявлением этого является дегенерация клеток с наличием пикнотичных ядер. Дегенеративные изменения клеток герминогенного эпителия кое-где достигают такой степени, что затрудняет идентификацию отдельных видов клеток. Электронно-микроскопическое исследование сперматоцитов крыс, подвергавшихся воздействию эпихлоргидрина, характеризуется наличием в этих клетках вакуолизации цитоплазмы. Ядра сперматоцитов оказываются неизменными. Встречаются деструктивно измененные сперматоциты, цитоплазма которых отчетливо электронно неплотная с расширенными канальцами эндоплазматической сети и без рибосом. В сперматогониях крыс I серии наблюдается различной степени вакуолизация цитоплазмы. В большинстве клеток визуализируется расширение цистерн гладкого эндоплазматического ретикулума и разрушения крист митохондрий. Расстояние между клетками увеличивается, что свидетельствует об отеке ткани. Экссудация и отек наблюдаются не только между семенными канальцами, но и между сперматогенными клетками.

Сперматиды часто в своем составе имеют 2–3 ядра. Деформация сперматид встречается как в главной, так и в хвостовой частях клетки. К тому же в хвостовой части сперматид митохондрии, которые окружают аксонему, с признаками фрагментации. Редко встречаются зрелые сперматиды. Их ядра имеют различную форму с участками, которые отличаются электронной плотностью и наличием того или иного вида хроматина, в цитоплазме много вакуолей (рис. 1А). В отростке апикальной части клеток Сертоли, который охватывает зрелый сперматид, наблюдается фокусная деформация эндоплазматического ретикулума, скопление органелл. Контакты между клетками Сертоли нарушены. Таким образом количество контактов между ними и клетками сперматогенного слоя семенных канальцев значительно уменьшается. Содержание липидных включений и лизосом в клетках Сертоли увеличивается, появляются мультивезикулярные тельца, что может расцениваться, как активация дезинтоксикационных процессов, происходящих в клетке. Клетки Лейдига имеют признаки дегенеративных изменений в виде маргинация хроматина и увеличения размеров вакуолей (рис. 1Б). Количество микроворсинок в клетках Лейдига, которые достигают межклеточного пространства, уменьшено.

Придаток семенника половозрелых крыс представлен многочисленными инвагинациями канальцев, в просвете которых размещается значительное количество сформированных сперматозоидов. Канальцы выстланы псевдомногослойным эпителием

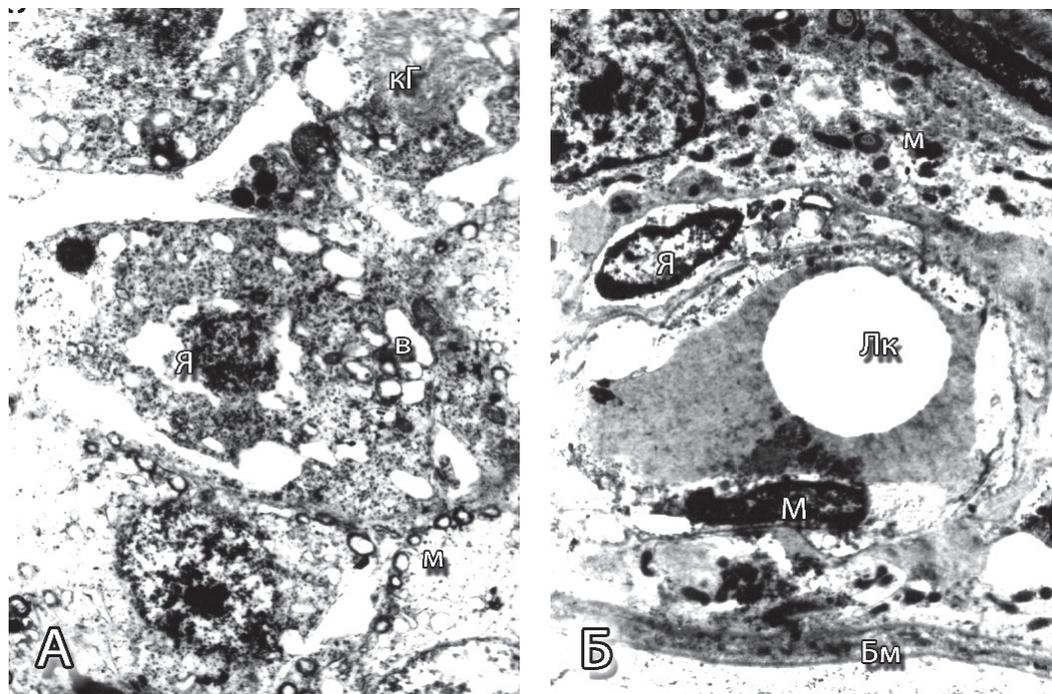


Рис. 1. А. Вакуолизация цитоплазмы сперматид семенников крыс 2 группы I серии. в – вакуоли; кГ – комплекс Гольджи; м – митохондрии; Я – ядро. Увеличение – $\times 5000$. Б. Дегенерация клеток Лейдига. Бм – базальная мембрана; Лк – липидная капля; М – миоидная клетка; м – митохондрии; Я – ядро. Увеличение – $\times 4000$. Контрастирование по Рейнольдсу.

различной высоты, состоящим из ресничных эпителиоцитов и низких клеток с микроворсинками. После прекращения ингаляционного действия ЭХГ в придатках семенника половозрелых крыс 1, 2 и 3 групп было отмечено наличие канальцев без сперматозоидов, а также канальцев с эозинофильными конгломератами внутри, просвет которых расширен. Обращает на себя внимание отек интерстиция, а иногда и его расслоение, истончение высоты эпителия (рис. 2). После прекращения ингаляционного действия эпихлоргидрина на 7 и 15 сутки диаметр просвета канальца придатка семенника составлял соответственно 165,15 мкм и 169,65 мкм, что выше контрольных значений на 17,42% ($p=0,002$) и 16,32% ($p=0,006$) соответственно. Как в канальцах семенника, так и в канальцах придатка семенника животных I серии толщина эпителия уменьшается. Так, например, через 15 и 30 суток после прекращения действия эпихлоргидрина она составляла 36,73 мкм и 38,18 мкм, что ниже контрольных значений соответствующих групп на 17,46% ($p=0,001$) и 17,23% ($p=0,003$) соответственно.

Под влиянием эпихлоргидрина в семявыносящем протоке крыс экспериментальной серии происходят значительные изменения на гистологическом уровне.

Так, у крыс 1 и 2 групп наблюдается дезинтеграция эпителия, истончение и полное разрушение стереоцилий, массивное шелушение клеток в просвете протока. Максимальный диаметр просвета семявыносного протока увеличивается, а толщина эпителия, наоборот, уменьшается. На 7 и 15 сутки после прекращения ингаляционного действия ЭХГ крысы соответствующих групп имеют следующие размеры просвета протока – 292,64 мкм и 277,03 мкм, что больше данных контрольной серии на 14,21% ($p=0,047$) и 13,75% ($p=0,01$) соответственно.

На микропрепаратах предстательной железы крыс I-ЭХГ экспериментальной серии 1, 2 и 3 групп было отмечено: значительный интерстициальный отек, опустошение секреторных отделов железы, десквамация железистого эпителия, скопление клеток в просвете отделов, значительное уменьшение высоты эпителия и вакуолизация интерстиция простаты. Высота клеток эпителия предстательной железы половозрелых крыс в течение всего периода эксперимента почти не меняется. Однако существенно меняется высота эпителия предстательной железы. Средний показатель у крыс контрольной серии составляет $22,02 \text{ мкм} \pm 2,07$, а животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию ЭХГ в эксперименте – $17,35 \text{ мкм} \pm 1,09$, что на 21,21% ниже. Уменьшение данного показателя было отмечено практически во всех группах животных I экспериментальной серии.

На ультрамикроскопическом уровне при исследовании предстательной железы крыс экспериментальной серии, которые в эксперименте подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина, наблюдаются изменения как железистого, так и стромального компонентов простаты. Вакуолизация цитоплазмы секреторных эпителиоцитов и расширение цистерн их эндоплазматического ретикулума свидетельствуют о функциональных изменениях субклеточных структур железы и уровня их секреторной активности клеток. Ядра glanduloцитов выглядят менее электронно плотными, а слой краевого хроматина тоньше, чем у крыс контрольной серии. Однако размер ядрышек увеличен. В цитоплазме достаточно большое количество рибосом. Комплекс Гольджи с большим количеством вакуолей, что свидетельствует о высокой степени его функциональной активности. На субклеточном уровне ингаляционное влияние

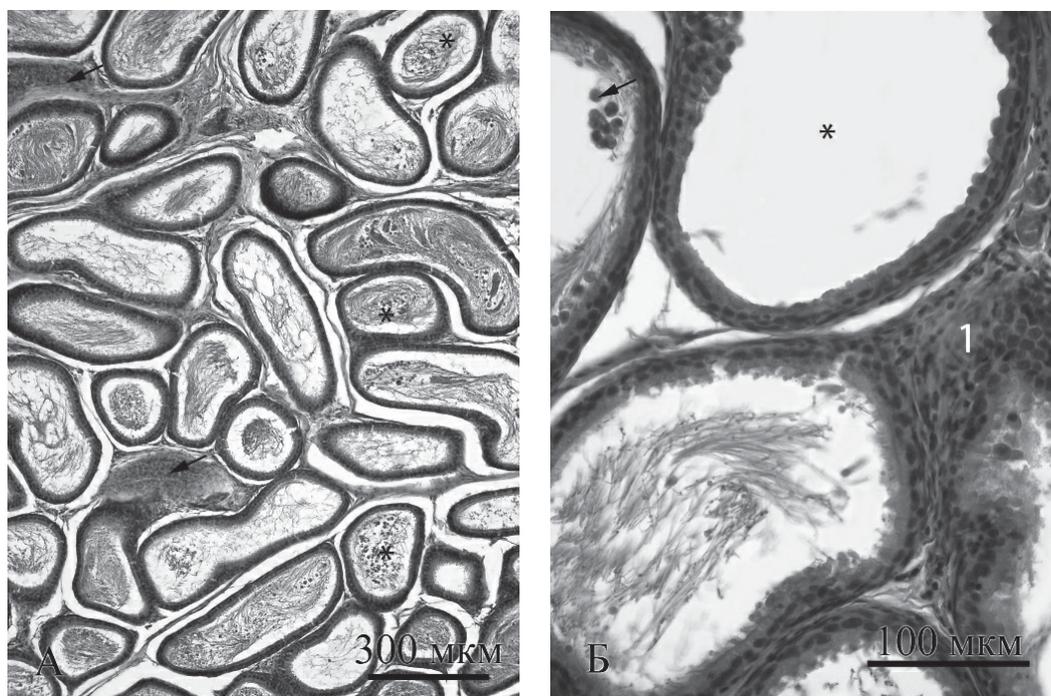


Рис. 2. А. Придаток семенника половозрелой крысы 2 группы I экспериментальной серии. * – каналцы с эозинофильными конгломератами; стрелки – отек интерстиция. Объектив Plan 4× ∞ /-. Б. Канальцы придатка семенника. 1 – скопление клеток в интерстиции; * – опустошение каналцев; стрелка – эозинофильный конгломерат. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив Plan 10× ∞/0.25.

эпихлоргидрина приводит к деструктивным изменениям биологических мембран и усилению процессов аутофагии. В цитоплазме клеток формируются вакуоли с элементами разрушенных мембранных органелл. Кроме того, наблюдается расширение межклеточных пространств. Наблюдается увеличение случаев апоптоза glanduloцитов. Этот признак характеризуется скоплением гетерохроматина возле нуклеолемы. Апоптотические клетки содержат цитоплазматические тела, включающие элементы митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи с ассоциированными везикулами и фрагментированным гетерохроматином.

Базальные эпителиоциты не такие многочисленные, как секреторные клетки. Они имеют форму треугольника, своим основанием лежат на базальной мембране. Их цитоплазма имеет низкую электронную плотность. Синтетический аппарат в клетках развит слабо.

В стромальном компартменте железы увеличивается количество клеток с признаками повышенной секреторной активности, у которых расположены коллагеновые волокна с характерной поперечной исчерченностью. Таким образом, имеет место начальная стадия фиброзирования стромы предстательной железы.

Высота эпителия семенных пузырьков половозрелых крыс I экспериментальной серии в течение эксперимента значительно меняется. Следует отметить, что средний показатель высоты эпителия у крыс контрольной серии равен $16,27 \text{ мкм} \pm 1,65$. Так, в первые три срока (1, 7, 15 суток) отмечается максимальное уменьшение высоты эпителия семенных пузырьков крыс, подвергавшихся воздействию ЭХГ в эксперименте. Так, на 1 сутки высота эпителия составляла $13,15 \text{ мкм}$, что ниже показателя контроля на

$20,3\%$ ($p=0,005$), на 7 сутки эксперимента высота эпителия была ниже на $3,28 \text{ мкм}$, что на $20,12\%$ ($p=0,001$) меньше данных контрольной одноименной группы. На 15 сутки после прекращения действия ЭХГ крысы 3 группы имели средний показатель высоты эпителия семенного пузырька на уровне $12,89 \text{ мкм}$, при сравнении с контрольными данными соответствующей группы это составляло $80,42\%$ ($p=0,015$) от контрольных значений.

Заключение

На фоне токсического воздействия ксенобиотика стремительно развивается нарушение эндокринного статуса экспериментальных животных, которое проявляется в заметном торможении сперматогенеза на уровне образования сперматид. Уменьшается продукция морфологически целостных сперматозоидов, происходит нарушение их тестикулярного и эпидидимального созревания, что приводит к олиго- и азооспермии. Параллельно снижаются индекс сперматогенеза и количество клеток Лейдига и Сертоли, происходят однотипные изменения в гистологическом строении простаты и семенных пузырьков. Частым проявлением действия эпихлоргидрина на ультрамикроскопическом уровне является значительное расширение цистерн эндоплазматической сети с формированием на их месте крупных вакуолей. Имеет место деформация сперматид, уменьшение количества контактов между клетками Сертоли и клетками сперматогенного эпителия, увеличение случаев апоптоза glanduloцитов простаты с явлениями фагоцитоза. Таким образом, ингаляционное воздействие на организм половозрелых крыс-самцов эпихлоргидрина приводит к нарушению морфологии внутренних органов половой системы, что влечет за собой нарушение функции репродуктивной и эндокринной систем организма в целом.

Список литературы

1. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Проблемы репродукции. 2000. № 1. С. 6–13.
2. Галимов Ш.Н. Кризис сперматозоида и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы // Проблемы репродукции. 2005. № 2. С. 9–14.
3. Гичев Ю.П. Здоровье человека и окружающая среда: SOS! М., ООО «Реклайн», 2007. 186 с.
4. Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации (ЕАСС). Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной/эмбриональной токсичности (скрининговый метод). М., Стандартиформ, 2013. 18 с.
5. Каликин К.Г. Состояние перекисного окисления липидов в организме животных при воздействии летучих компонентов эпоксидных смол // Украинский медицинский альманах. 2008. № 11(6) (приложение). С. 136.
6. Луцкий Д.Л. Влияние химических факторов на состояние мужской репродуктивной системы // Проблемы репродукции. 2009. № 6. С. 48–64.
7. Маслова Г.Т. Строение и развитие мужских половых клеток. Методические указания. Минск, БГУ, 2001. 14 с.
8. Мишалов В.Д. Про правовые, законодательные и этические нормы и требования при выполнении научных морфологических исследований // Морфология. 2007. № 1(2). С. 108–115.
9. Общие этические принципы экспериментов на животных. Материалы I Национального конгресса по биоэтике. Киев, НАНУ, 2001. 16 с.
10. Пастухова В.А. Морфогенез внутренних мужских половых органов в условиях общей хронической гипертермии (анатомо-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Луганск, 2010. 406 с.
11. Стецук Е.В., Шепит'ко В.И. Динамика ранних сроков острого асептического воспаления семенников под влиянием трансплантации криоконсервированной плаценты // Морфология. 2007. № 1(1). С. 120–123.
12. Теплова Т.Е. К вопросу о нормировании модифицированной эпоксидной смолы марки уп-666-4 в воздухе рабочей зоны // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2005. № 2. С. 84–88.
13. Carolyn Fitzgerald. The Characterization of Fibrous Sheath and Outer Dense Fiber Proteins of the Rat Sperm Tail: a thesis submitted to the faculty of graduate studies in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science. Calgary, Alberta. 2005. 135 p.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. 1986. Coun. of Europe (Strasbourg, 1986). Strasbourg, 1986. 53 p.
15. Salazar Garsia F. Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers // Environmental Health Perspectives. 2004. № 112. P. 542–547.
16. George L. Foley. Overview of Male Reproductive Pathology // Toxicologic Pathology. 2001. № 29 (1). P. 49–63.
17. Telisman S. Semen quality reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and cooper in men // Environmental Health Perspectives. 2000. № 108 (1). P. 45–53.

References

1. Bykov V.L. Spermatogenesis in men at the end of XX century. *Problemy reprodukcii*. 2000;(1):6–13 (in Russ.).
2. Galimov Sh.N. Crisis of sperm and technogenic pollution: facts and hypotheses. *Problemy reprodukcii*. 2005;(2):9–14 (in Russ.).
3. Gichev Ju.P. Zdorov'e cheloveka i okruzhayushhaya sreda: SOS! Textbook. Moscow: Reklain, 2007. 186 p. (in Russ.).
4. Evraziyskiy sovet po standartizatsii, metrologii i sertifikatsii (EASS). Metody ispytaniya po vozdeystviyu himicheskoy produkcii na organizm cheloveka. Ispytaniya po otsenke reproduktivnoy/yembrional'noy toksichnosti (skringingovyy metod). Moscow: Standartinform, 2013. 18 p. (in Russ.).
5. Kalikin K.G. Status of lipid peroxidation in animals when exposed to volatile components of the epoxy resin. *Ukrainskiy meditsinskiy al'manah*. 2008;11(6) (prilozhenie):136 (in Russ.).
6. Lutskiy D.L. The Influence of chemical factors on the male reproductive system. *Problemy reprodukcii*. 2009;(6):48–64 (in Russ.).
7. Maslova G.T. Stroenie i razvitie muzhskih polovyh kletok. Methodical instructions. Minsk: BGU, 2001. 14 p. (in Russ.).
8. Mishalov V.D. Pro legal, legislative and ethical norms and requirements for scientific morphological research. *Morfologiya*. 2007;1(2):108–115 (in Russ.).
9. Obshhie eticheskie printsipy eksperimentov na zhyvotnyh. Materialy I Nacional'nogo kongressa po bioetike. Kiev: NANU, 2001. 16 p. (in Russ.).
10. Pastuhova V.A. Morfogenez vnutrennih muzhskih polovyh organov v usloviyah obshhey khronicheskoy gipertermii (anatomo-eksperimental'noe issledovanie) [Morphogenesis of internal male genital organs under conditions of general chronic hyperthermia (anatomical and experimental study)] (PhD). Lugansk, 2010. 406 p. (in Russ.).
11. Stecuk E.V., Shepit'ko V.I. Dynamics of early-stage acute aseptic inflammation of the testes under the influence of transplantation of the placenta cryoconservation. *Morfologiya*, 2007;1(1):120–123 (in Russ.).
12. Teplova T.E. The question of the regulation of the modified epoxy resin of the brand «up-666-4» in the air of the working zone. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*, 2005. № 2, pp. 84–88 (in Russ.).
13. Carolyn Fitzgerald. The Characterization of Fibrous Sheath and Outer Dense Fiber Proteins of the Rat Sperm Tail. (PhD thesis). Calgary, Alberta. 2005. 135 p. (in Russ.).
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. 1986. Coun. of Europe (Strasbourg, 1986). Strasbourg, 1986. 53 p.
15. Salazar Garsia F. Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112: 542–547.
16. George L. Foley. Overview of Male Reproductive Pathology. *Toxicologic Pathology*. 2001;29 (1):49–63.
17. Telisman S. Semen quality reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and cooper in men. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108(1):45–53.

УДК 616.33-002.27:615.281:616.33-018.25-091.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

¹Киреева К.В., ¹Широкова Н.Ю., ¹Шабунина Е.И., ¹Кузнецова Т.А., ¹Федулова Э.Н., ²Ковалева Л.К.,
^{1,2}Мартусевич А.К.

¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru
²ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия (610021, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

В исследовании приняли участие 100 детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Всем наблюдаемым проводили эзофагогастродуоденоскопию с прицельной щипцевой биопсией слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Пациенты были разделены на 2 группы: дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического гастродуоденита и только с хроническим гастродуоденитом. В ходе исследования установлено, что для больных хроническим гастродуоденитом в сочетании с ГЭРБ характерно появление тяжелой гладкомышечных клеток (ГМК) в основании расширенных желудочных ямочек слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка. Выявленные изменения сочетались с моторными нарушениями кардиального сфинктера, на фоне чего чаще были обнаружены эрозивные изменения в слизистой оболочке пищевода у данной группы детей.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гладкомышечные клетки, муцины.

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF MUCOSA CHANGES AT CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL PATHOLOGY

¹Kireeva K.V., ¹Shirokova N.Yu., ¹Shabunina E.I., ¹Kuznetsova T.A., ¹Fedulova E.N., ²Kovaleva L.K., ^{1,2}Martusevich A.K.

¹Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia (603155, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhsкая Emb., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru
²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610021, Kirov, Karl Marx Street, 112)

The study involved 100 children with chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum. All observed esophagogastroduodenoscopy was performed with the sighting mucosal biopsy fundus, antrum, duodenal bulb and followed by histological examination of biopsy samples. Patients were divided into 2 groups: children with gastroesophageal reflux disease with chronic gastroduodenitis and only with chronic gastroduodenitis. The study found that for patients with chronic gastroduodenitis in combination with gastroesophageal reflux disease is characterized by the appearance of bands of smooth muscle cells in the bottom of the extended dimples gastric fundal mucosa and gastric antrum. The revealed changes combined with motor disorders of the cardiac sphincter, against which the erosive changes in the esophageal mucosa were detected more frequently in this group of children.

Key words: chronic gastroduodenitis, gastroesophageal reflux disease, smooth muscle cells, mucins.

Введение

Болезни органов пищеварения у детей по распространенности по-прежнему остаются преобладающими среди соматической патологии [1-3]. Наиболее часто встречаются заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) [4, 6]: эзофагиты, гастриты, гастродуодениты, составляя по данным последней Всероссийской диспансеризации детей до 46–50%. В последние годы особое внимание интернистов уделяется гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая все чаще встречается у взрослого и детского населения страны.

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь отличает хроническое рецидивирующее течение с определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого [5].

Известно, что у детей преобладает сочетанное поражение ВОПТ – одновременное вовлечение в воспалительный процесс слизистой оболочки (СО) пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При гастритах изменение слизистой оболочки пищевода определяется у 15% пациентов, при гастродуоденитах – у 38,1%. Изолированные эзофагиты в детском возрасте встречаются лишь в 1,5% случаев [6].

В основе патогенеза рассматриваемых кислотозависимых заболеваний лежит дисбаланс факторов защиты и агрессии с преобладанием последних, вследствие чего поражается слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). При рефлюкс-эзофагите изменение слизистой оболочки чаще дистального отдела пищевода обусловлено нарушениями регуляции, сопровождающимися снижением моторной активности пищевода, тонууса нижнего пищеводного сфинктера и возникновением антиперистальтических волн [7-8].

Имеется ряд работ, свидетельствующих о наличии тяжелых сочетанных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при ГЭРБ у взрослых пациентов. Исследования характера сочетанного поражения слизистой оболочки эзофагогастродуоденальной зоны у детей с данной патологией встречаются лишь в единичных работах. В связи с этим дальнейшее изучение данных вопросов в педиатрии с использованием эндоскопических, морфологических методов исследования является актуальным для прогнозирования течения ГЭРБ и определения тактики лечения.

Цель исследования

Выявить особенности изменений слизистой оболочки гастродуоденальной области у детей с хроническим гастродуоденитом с наличием и отсутствием ГЭРБ.

Материал и методы исследования

На базе Института педиатрии ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России проведено проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование. В нем приняли участие 100 человек в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозами «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и «Хронический гастродуоденит, период обострения». Из них 67 мальчиков и 33 девочки. Наблюдаемые были разделены на 2 группы:

- 1 группа – дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического гастродуоденита (n=50);
- 2 группа – пациенты хроническим гастродуоденитом (n=50).

Для верификации диагноза всем больным проводили тщательное клиническое исследование, эзофагогастродуоденоскопию по общепринятой методике с применением аппаратов фирмы Olympus GIF P10, Q40, N180 (Япония), с прицельной щипцевой биопсией слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Материал, полученный при эндоскопическом исследовании, фиксировали в 10% забуференном формалине (pH-7,2-7,4), подвергали стандартной гистологической обработке (согласно рекомендациям производителя Leica Microsystems для эндоскопических образцов) с получением парафиновых срезов толщиной 5 мкм. Приготовленные микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа. Гладкомышечные клетки определяли с помощью антител к миозину («Novocastra»). Демаскировку антигена осуществляли в цитратном буфере (pH 6,0) при кипячении на водяной бане в течение 30 минут. Для выявления экспрессии маркеров использовали систему визуализации Novo Link Polymer Detection Sistem. В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид. Ядра клеток окрашивали гематоксилином Майера.

Морфофункциональную оценку биоптатов СО желудка осуществляли согласно Сиднейской системе по шкале активности, а степень тяжести – по ее Хьюстонской модификации. При анализе изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки использовали классификацию дуоденитов по Уайтхеду, где выделяются III степени тяжести дуоденита. Активность воспаления определяли по нахождению

нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, а тяжесть – по клеточной плотности инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки. Подсчет клеточной плотности инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с вычислением абсолютного числа клеток на 1 мм² производили с помощью программного обеспечения NIS-Elements Basic Research. Просмотр и фотографирование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse E400 с использованием камеры Nikon DS-Fi2. Сравнительный морфометрический анализ гастродуоденальной СО имел место у 24 детей обеих групп, разделенных поровну.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.1 for Windows XP. Нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Kolmogorov-Smirnov. Учитывая, что распределение значений результатов исследования во всех анализируемых группах отличалось от нормального, при дальнейшей статистической обработке применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения качественных показателей между группами использовали точный критерий Фишера, а количественных – Манна-Уитни. Уровень статистической значимости в исследовании принят равным $p < 0,05$. Параметры описательной статистики представлены медианой (Me), первой и третьей квартилями (Q_{25} - Q_{75}).

Результаты исследования и их обсуждение

Все дети наблюдались на стадии обострения хронического гастродуоденита (ХГД), у половины из них выявлялся рефлюкс-эзофагит.

У больных хроническим гастродуоденитом, по данным эндоскопического исследования, в слизистой оболочке желудка и ДПК имелись признаки неспецифического воспаления в виде слабо и умеренно выраженного отека и гиперемии.

У пациентов 1-й группы воспалительный процесс регистрировался еще и в СО нижней трети пищевода. Так, отечность 1 степени была установлена у 27 (54%), а 2 степени – у 23 (46%); гиперемия слизистой оболочки слабой степени выявлялась у 10 (20%) детей, а умеренно выраженная – у 23 (46%). Слизистая оболочка больных 2-й группы была интактна.

Эритематозно-экссудативные изменения СО желудка и ДПК распределялись в обеих группах несколько неравномерно с тенденцией к более частым и выраженным проявлениям в 1-й группе больных. У большинства детей в фундальном отделе желудка был выявлен умеренно выраженный воспалительный процесс, обнаруженный у 86% в 1-й группе и у 74% во 2-й. В антральном отделе желудка экссудативные изменения СО слабой степени отмечались у 8% и 26%, а умеренной степени – у 92% и 74% ($p=0,03$) соответственно. Эритематозные изменения СО слабой степени составляли 10% и 28%, а умеренной – 90% и 72% ($p=0,04$) соответственно. В луковичном отделе двенадцатиперстной кишки отек СО 1 степени определялся у 4% и 20%, а 2 степени – у 96% и 80% ($p=0,02$) соответственно. Гиперемия СО слабой степени имела место в 8% случаев в 1-й группе и 26% во 2-й группе, а 2 степени – у 92% и 74% ($p=0,03$) соответственно.

Эрозии СО ВОПТ встречались значительно чаще у детей 1-й группы с преимущественной локализацией в нижней трети пищевода, составляя 46% ($p=0,00001$). В фундальном отделе желудка эрозии имелись у 2% больных 2-й группы. В антральном отделе желудка они были выявлены у 10% и 6% наблюдаемых обеих групп, а в луковице ДПК – у 2% в каждой группе. Следовательно, при сочетанном поражении пищевода, желудка и ДПК эрозивные изменения в этих зонах определялись в 58%, а у детей с наличием эрозий – только в гастродуоденальной зоне в 10% случаев ($p=0,00001$).

При изучении моторной активности ВОПТ установлено, что у всех детей с ГЭРБ ($p=0,00001$) имелась спонтанная регургитация желудочного содержимого в просвет пищевода, которая не встречалась у пациентов 2-й группы. Важно заметить, что более чем у половины больных 1-й группы (60%) отмечалось сочетание гастроэзофагеального (ГЭР) и дуоденогастрального (ДГР) рефлюксов. У наблюдаемых 2-й группы в 34% случаев ($p=0,016$) выявлялся только дуоденогастральный рефлюкс. Недостаточность кардии в 1-й группе составляла 64% наблюдений ($0,00001$) и отсутствовала во 2-й группе. Недостаточность привратника была выявлена в 52% случаев в 1-й группе и несколько реже во 2-й – 30% ($p=0,04$).

Таким образом, у детей с ГЭРБ на фоне хронического гастродуоденита, по данным эндоскопического исследования, отмечалось преобладание признаков неспецифического воспаления в виде выраженных экссудативно-эритематозных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом воспалительные изменения слизистой оболочки сочетались с двигательными нарушениями со стороны кардиального и пилорического сфинктеров у большинства больных, что выражалось в более частом эрозивном поражении слизистой оболочки пищевода.

При гистологическом исследовании у детей обеих групп в слизистой оболочке фундального, антрального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки констатировался воспалительный процесс разной степени выраженности и распространенности. Так, активность воспалительного процесса в СО фундального и антрального отделов желудка у большинства больных с хроническим гастродуоденитом в сочетании с ГЭРБ была слабо (88%) и умеренно выраженной (12%). Согласно данным, полученным при цитологическом исследовании биопсийного материала, минимальная степень (86%) обсеменения хеликобактерами антрального отдела желудка отмечалась преимущественно у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом и в 14% была представлена умеренной степенью. Максимальная степень обсеменения *Helicobacter pylori* наблюдалась у детей без наличия гастроэзофагеального рефлюкса.

На основе проведенного анализа установлено, что выраженность и глубина поражения СО фундального отдела желудка были приблизительно одинаковыми у пациентов обеих групп с преимущественно поверхностным характером альтерации: у 46 (92%) детей 1-й группы и у 49 (98%) 2-й. Диффузный характер воспалительных изменений отмечался у единичных больных. Однако обращает на себя внимание частота (до 48%) гиперплазии муцинообразующих клеток эпителия в слизистой оболочке тела желудка за счет появления ШИК – позитивных гранул в глан-

дулоцитах фундальных желез, что свидетельствует об изменении дифференцировки этих клеток с появлением участков мукоидизации и даже пилорической метаплазии.

В антральном отделе желудка у детей обеих групп поверхностный воспалительный процесс также превалировал над диффузным и выявлялся в 64% и 86% случаев ($p=0,02$) над 36% и 14% ($p=0,02$) соответственно, при этом диффузные изменения отмечались в 2 раза чаще у пациентов с рефлюкс-эзофагитом на фоне ХГД.

Клеточная плотность инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки фундального отдела желудка у наблюдаемых 1-й группы была относительно невысокой, но превышала данный показатель детей 2-й группы ($p=0,04$) и была представлена слабой степенью выраженности воспалительного процесса, в отличие от антрального отдела желудка, где отмечалась умеренная степень изменений с превышением значения клеточной плотности инфильтрата также у пациентов 1-й группы ($p=0,03$) (табл. 1). Достоверные отличия показателей собственной пластинки фундального отдела были получены только в отношении эозинофильных гранулоцитов ($p=0,01$) (табл. 1).

При исследовании биоптатов антрального отдела желудка детей 1-й группы поверхностно-ямочный эпителий обладал неравномерной высотой: на некоторых участках – с признаками гиперплазии, на других обнаруживалось его уплощение, в отличие от больных 2-й группы, где наблюдалось равномерное снижение высоты эпителиоцитов поверхностно-ямочной зоны. При этом высота зоны внутриклеточной слизи у детей 1-й группы была ниже и представлена окраской минимальной интенсивности по сравнению со 2-й группой, где наблюдалась наибольшая зона внутриклеточной слизи с максимальной интенсивностью окраски. Подобное свидетельствует о сохранении стабильности в системе продукции и выработки желудочного муцина у пациентов только с хроническим гастродуоденитом. Необходимо отметить, что слабо интенсивная шик-позитивная окраска цитоплазмы эпителиоцитов, отмечаемая у больных 1-й группы, указывает на незрелость продуцируемого ими муцина и ослабление защитной функции эпителия.

Ямочки антрального отдела желудка наблюдаемых детей 1-й группы, хотя и сохраняли свою конфигурацию, имели резко расширенный свободный просвет по сравнению с больными 2-й группы, у которых ямочный слой был представлен более глубокими, извилистыми ямочками с содержанием в просвете слизи и клеток слущенного эпителия. Достоверной разницы в содержании эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов между данными группами выявлено не было ($p=0,22$; $p=0,09$) (табл. 1).

Морфометрический анализ собственной пластинки СО антрального отдела желудка детей обеих групп выявил наличие относительно невысокой клеточной плотности инфильтрата, в основном за счет содержания лимфоцитов с присутствием небольшого числа плазматических клеток и несколько повышенного числа эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов (табл. 1). Необходимо отметить, что у детей 2-й группы показатели клеточной плотности инфильтрата были более низкими. Одновременно в слизистой оболочке выявлялись разрыхленность, отек собственной пластинки, микроциркуляторные нарушения в виде наличия вазоэктазий с набуханием

ядер эндотелиоцитов, которые также в большей степени были представлены у пациентов 1-й группы.

Общеизвестно, что в нормальной СО желудка (фундальный, антральный отдел) клетки гладкомышечной ткани выявляются крайне редко, а в ДПК их присутствие в строме ворсинок является необходимым для обеспечения нормальной гистоархитектоники тонкой кишки [9-10]. В нашем случае важным стал факт обнаружения у детей 1-й группы в основании желудочных ямочек и желез фундального и антрального отделов желудка комплексов гладких мышечных клеток как в виде длинных одиночных тяжей, так и формирующих изолированные группы желез и ямок в виде островков (рис.1). При этом их выявление было сопряжено с наличием расширенных желудочных ямочек, которые были характерны для пациентов 1-й группы с наличием ГЭР. Обнаружение у больных с ГЭРБ лейомиоцитов в слизистой оболочке желудка может способствовать возникновению или активации гладкомышечной ткани, вызывая дополнительный импульс в сокращении. Таким образом, можно предположить, что одним из факторов, способствующих формированию ГЭРБ у детей, возможно, является наличие лейомиоцитов в собственной пластинке СО фундального и антрального отделов желудка. Подобное мнение согласуется с данными M.F. Dixon с соавт. (1986).

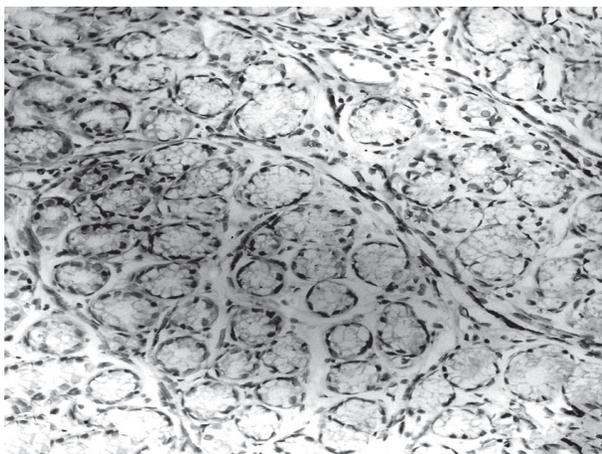


Рис. 1. Наличие сформированных тяжей из гладкомышечных клеток, окаймляющих группы желез в СО антрального отдела желудка. ИГХ-метод исследования с применением антител к миозину. Ув. x 100

При анализе полученного материала из слизистой оболочки луковицы ДПК выявлена преимущественно умеренная активность воспалительного процесса в обеих группах, с превышением ее у больных 1-й группы (88%), во 2-й группе она составила 68% ($p=0,02$). В СО луковицы ДПК у больных первой группы диффузные воспалительные изменения преобладали над поверхностными в 86% и 14% случаев, в то время как во 2-й группе они составили 70% и 30% ($p=0,02$) соответственно.

При изучении гистоархитектоники СО ДПК у детей 1-й группы в 88% случаев были выявлены значимые структурные изменения в виде укороченных ворсинок, наличия дистопии и гиперплазии бруннеровых желез, в то время как СО детей 2-й группы в 70% сохраняла гистоархитектонику.

Количественные показатели бокаловидных эозинофилов у детей обеих групп практически не

отличались между собой. Но при гистохимическом исследовании в 1-й группе в 68% наблюдений бокаловидные клетки имели смешанное окрашивание, а в 10% наблюдений отмечалась их аляндиофилия в отличие от пациентов 2-й группы, где бокаловидные клетки имели 100% шик-позитивную окраску. Вышеизложенное свидетельствует о нарушении муцинообразования и защитных свойств СО, наиболее выраженных у больных с сочетанной эзофагогастроудоденальной патологией.

С увеличением клеточной плотности у наблюдаемых 1-й группы в слизистой оболочке ДПК ($p=0,01$) в составе инфильтрата отмечалось нарастание количества лимфоцитов и плазматических клеток, возрастало содержание эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов ($p=0,013$; $p=0,02$), что отражало усиление активности и тяжести воспалительного процесса (табл. 1). Преимущественно у детей 1-й группы даже при слабовыраженном воспалительном процессе определялись вазоэкстазии, стаз – в каждом биоптате. Стенка сосудов была утолщена и разрыхлена, ядра эндотелиоцитов набухшие. В 22% исследований у этих больных выявлялась тенденция к атрофическим изменениям слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в виде сужения крипталного слоя, наличия крипт с расширенным просветом. Так, у пациентов 1-й группы на ворсинку приходилось до 8,0 крипты, что было сниженным по сравнению со 2-й группой, где на 1 ворсинку приходилось 11–12 крипт.

Таким образом, у детей с сочетанным поражением ВОПТ в слизистой оболочке желудка нарастали изменения структурной целостности ямочной зоны в виде появления ямок с резко расширенным просветом, сросшихся ямочек, а в СО ДПК – атрофические проявления в виде укорочения ворсинок, сужения зоны регенерации, дистопии бруннеровых желез. Все это создает предпосылки для стойких дисрегенераторных изменений гастродуоденальной СО с последующим вовлечением в патологический процесс СО пищевода.

Заключение

Для детей с сочетанной эзофагогастроудоденальной патологией, по данным эндоскопического исследования, характерны более яркие экссудативно-эритематозные изменения слизистой оболочки нижнего отдела пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом у большинства больных выявлены моторные нарушения в работе кардиального сфинктера с последующим, более частым эрозивным поражением слизистой оболочки пищевода.

По данным морфологического исследования, у пациентов с хроническим гастродуоденитом в сочетании с ГЭРБ, несмотря на отсутствие выраженности и активности воспалительной инфильтрации слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, отмечалось появление несвойственных для его гистоархитектоники структур в виде тяжей гладкомышечных клеток на фоне резко расширенных желудочных ямочек и сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, выявленные для детей особенности слизистой оболочки эзофагогастроудоденальной зоны определяют характерную эндоскопическую и морфологическую картину гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что может способствовать выявлению факторов, влияющих на формирование сочетанного поражения эзофагогастроудоденальной зоны.

Таблица 1

Некоторые морфометрические показатели слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у детей с ГЭРБ и ХГД (Ме; Q₂₅-Q₇₅)

Исследуемые отделы	Показатели	Группа 1	Группа 2	p
Фундальный отдел желудка	Количество клеток на 1 мм ²	7097 6325-8584	5846 5017-6678	p*=0,04
	Эозинофильные гранулоциты на 1мм ²	97 82-109	42 34-51	p*=0,01
	Нейтрофильные гранулоциты на 1 мм ²	31 21-39	29 19-34	p=0,28
Антральный отдел желудка	Количество клеток на 1 мм ²	10153 9657-11498	8824 7986-9454	p*=0,03
	Эозинофильные гранулоциты на 1 мм ²	189 136-213	178 129-198	p=0,22
	Нейтрофильные гранулоциты на 1 мм ²	97 54-109	78 47-89	p=0,09
Луковица ДПК	Количество клеток на 1 мм ²	11420 10356-12864	9812 8633-10854	p*=0,01
	Эозинофильные гранулоциты на 1 мм ²	296 241-328	199 147-236	p*=0,013
	Нейтрофильные гранулоциты на 1 мм ²	94 82-101	62 54-71	p*=0,02

Примечание: p* – достоверность различий между группами больных (p<0,05)

Список литературы

1. *Детская гастроэнтерология: руководство для врачей* / под ред. проф. Н.П. Шабанова. М.: МЕД-пресс-информ, 2011. 736 с.
2. *Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И.* Новый этап в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т.16, № 1. С. 4–7.
3. *Щербаков П.Л., Лобанов Ю.Ф.* Детская гастроэнтерология – настоящее и будущее // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 1. С. 3–8.
4. *Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М.* Оценка здоровья детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах. М., 2004. 168 с.
5. *Бельмер С.В., Приворотский В.Ф.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года // Лечащий врач. 2013. № 8. С. 66–71.
6. *Щербаков П.Л.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Болезни органов пищеварения. 2007. Т. 9, № 2. С. 42–47.
7. *Шептулин А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего // Клиническая медицина. 2003. № 6. С. 4–8.
8. *Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В. и др.* Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей (1-я, 2-я части) // Вопросы детской диетологии. 2015. Т. 13, № 1. С. 70–74; № 2. С. 52–56.
9. *Широкова Н.Ю., Кузнецова Т.А., Успенская И.Д., Жукова Е.А.* Роль лейомиоцитов в регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии // Педиатрия. 2014. № 6. С.48–53.
10. *Потехин П.П., Римарчук Г.В., Смотрина Е.В., Саралов С.Н., Видманова Т.А.* Способ опре-

деления степени тяжести рефлюкс-гастрита у детей. Патент России № 2339313 от 21.06.2008 г.

References

1. *Shabanov N.P. (ed.). Detskaya gastroenterologiya.* Moscow, 2011. 736 p. (in Russ.).
2. *Ivashkin B.T., Rapoport S.I.* New stage in gastroenterology. *Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii.* 2006;16(1):4–7 (in Russ.).
3. *Scherbakov P.L., Lobanov Yu.F.* Children gastroenterology – present and future. *Ekspimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011;(1):3–8 (in Russ.).
4. *Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M.* Otsenka zdorovya detei i podrostkov pri profilakticheskikh osmotrah. Moscow, 2004.168 p. (in Russ.).
5. *Belmer S.V., Privorotskiy V.F.* Gastroesophageal reflux disease in children: Russian work protocol of 2013 year. *Lechaschii vrach.* 2013;(8):66–71 (in Russ.).
6. *Scherbakov P.L.* Gastroesophageal reflux disease in children. *Bolezni organov pischevareniya.* 2007;9(2):42–47 (in Russ.).
7. *Sheptulin A.A.* Gastroesophageal reflux disease: from myth of the past to present realm. *Klinicheskaya meditsina.* 2003;(6):4–8 (in Russ.).
8. *Privorotskiy V.F., Lupnova N.E., Belmer S.V. i dr.* Work protocol of diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *Voprosy detskoj dietologii.* 2015;13(1):70–74; (2):52–56 (in Russ.).
9. *Shikokova N.Yu., Kuznetsova T.A., Uspenskaya I.D., Zhukova E.A.* The role of leiomyocytes in the regeneration of jejunum mucosa at celiacia. *Pediatriya.* 2014;(6):48–53 (in Russ.).
10. *Potekhin P.P., Rimarchuk G.V., Smotrina E.V. et al.* *Method of estimation of reflux-gastritis severity in children.* Patent of Russian Federation № 2339313 (in Russ.).

РОЛЬ ПЕКТИНА ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ В СОХРАННОСТИ ЯДЕРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ЗАМОРАЖИВАНИИ

^{1,2}Полежаева Т.В., ¹Худяков А.Н., ²Патурова И.Г., ³Утемов С.В., ¹Головченко В.В., ¹Сергушкина М.И.,
¹Безмельцева О.М.

¹ФГБУН Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Сыктывкар, Россия

(167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50), e-mail: tatvita@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: paturova_ig@mail.ru

³ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027,
г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: utemovs@mail.ru.

Актуальным является поиск новых криозащитных сред для создания универсальных технологий длительного консервирования биологических объектов. Все известные криопротекторы были открыты эмпирически и относятся к разным классам химических соединений. Наличие у пектина пижмы обыкновенной функциональных групп, наиболее часто встречающихся у эффективных криопротекторов, указывает на возможность проявления криозащитного действия. Комплексный анализ химических, физико-химических, криозащитных свойств танацетана свидетельствует о его способности изменять характер кристаллизации воды и усиливать действие основного криопротектора глицерина, что свидетельствует о перспективе применения пектина при криоконсервировании биологических объектов в условиях температур электрических морозильников.

Ключевые слова: криоконсервирование, электрические морозильники, пектин танацетан, кристаллизация и плавление льда, жизнеспособность клеток.

THE ROLE OF PECTIN FROM TANACETUM VULGARE L. IN THE SAFETY OF NUCLEAR BLOOD CELLS DURING FREEZING

^{1,2}Polezhaeva T.V., ¹Khudyakov A.N., ²Paturova I.G., ³Utemov S.V., ¹Golovchenko V.V., ¹Sergushkina M.I.,
¹Bezmeltseva O.M.

¹Physiology Institute of Komi Scientific Center affiliated to the Ural Branch of the RAS, Syktyvkar, Russia (167982, Komi Republic, Syktyvkar, GSP-2, Pervomayskaya Street, 50), e-mail: tatvita@yandex.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: paturova_ig@mail.ru

³Kirov research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: utemovs@mail.ru

The search for new cryoprotective media to create universal technologies for the long-term conservation of biological objects is a challenge for researchers. All known cryoprotectants belong to different classes of chemical compounds. Pectin from *Tanacetum vulgare* L. contains functional groups most often found in effective cryoprotectants what indicates a possible cryoprotective mechanism. A comprehensive analysis of the chemical, physico-chemical, cryoprotective properties of tanacetan indicates its ability to change the character of water crystallization and increase the action of glycerol (as a basic cryoprotectant). This indicates the prospect of using pectin in the cryopreservation of biological objects in conditions of temperatures in electric freezers.

Key words: cryopreservation, electric freezers, pectin tanacetan, crystallization and melting ice, cell viability.

Введение

Пижма обыкновенная *Tanacetum vulgare* L. является широко распространенным растением. Она произрастает на всей территории Европы, в Турции, Монголии, Японии, встречается во многих регионах России. Интерес к этому растению был проявлен человеком очень давно. Широко известны различные способы применения пижмы в народной медицине, что связано с богатым химическим составом веществ в данном растении [17]. Современные научные данные о свойствах биологически активных веществ пижмы обыкновенной не только объясняют механизмы их лечебного действия, но и значительно расширяют границы практического применения данного растения [1, 5, 6, 10, 25]. Большой интерес вызывает вопрос о химическом строении и физиологической активности полисахаридов пижмы обыкновенной. Известно, что они способны связывать в сыворотке крови атерогенные

фракции холестерина [14, 16], ингибировать фактор некроза опухолей [2], обладают сильной противовоспалительной активностью [11], оказывают гепатопротекторное действие за счет уменьшения цитолиза и проявляют выраженное антиоксидантное действие [9], при этом не обладают токсичностью.

В связи с тем, что 43,3% от веса сухого полисахаридного препарата пижмы обыкновенной составляют гликуроновые кислоты, данные полисахариды были отнесены к классу пектинов [21, 23] и получили название танацетаны [14]. Они имеют общий план строения – содержат линейную главную углеводную цепь галактуронана из α -1,4-связанных остатков D-галактопиранозилуриновой кислоты и разветвленную область рамногалактуронана I [13]. В зависимости от способа выделения и используемых для этих целей частей растения, танацетаны могут отличаться

процентным содержанием галактуроновой кислоты и нейтральных моносахаридов (галактоза, арабиноза, рамноза, глюкоза, ксилоза, манноза [15]).

Комплекс структурных особенностей танацетанов, большое количество функциональных групп, способных модифицировать молекулы воды [24], позволили предположить наличие у данного вида пектина способности к проявлению криозащитного действия, а отсутствие токсичности указывает на перспективу его использования в составе криозащитных сред. Для решения данного вопроса был проведен комплекс исследований, который включал в себя анализ осмотических и термографических характеристик водных растворов пектина, кинетику в них процессов кристаллизации и плавления льда, влияние пектина на функциональные показатели ядерных клеток, в том числе при их введении в криоанабиоз разной глубины (-20°C , -40°C , -80°C).

Материал и методы

В работе использован пектин танацетан, выделенный в отделе иммунологии и биотехнологии Института физиологии Коми НЦ УрО РАН методом последовательной экстракции [14] из воздушно-сухих соцветий пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare* L., собранной в окрестностях г. Сыктывкара. Полисахаридная фракция в своем составе имела 64% галактуроновой кислоты и 25% нейтральных моносахаридов (галактоза – 8,5%, арабиноза – 8,4%, рамноза – 5,5%, глюкоза – 1,2%, ксилоза – 0,9%, манноза – 0,5%).

Исследованы свойства растворов танацетана в концентрации 1,0%, 0,4%, 0,2% вес/объем, которые были приготовлены на дистиллированной воде. Выбор указанных концентраций был основан на ранее полученных данных об использовании других пектиновых полисахаридов в составе криозащитных сред [4, 20].

Осмолярность растворов пектина и криоконсерванта оценивали криоскопическим методом с использованием осмометра ОСКР-1 (С.-Петербург). Погрешность в диапазоне измерений от 0 до 500 мОсм/л составляла ± 2.0 .

При термографическом анализе растворы по 1 мл в пластиковых криопробирках (Nunc, Германия) размещали в камере программного замораживателя (ЗП10 производства СКТЬ ИПКиК НАН Украины) и охлаждали со скоростью $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Измерение температуры проводили непосредственно в образце с использованием многофункционального двуканального измерителя ОВЕН ТРМ 200 (Россия).

Морфологические особенности кристаллической структуры, формирующейся при фазовом переходе в растворах пектина «вода-лед» на этапе охлаждения и «лед-вода» на этапе отогрева, изучали методом криомикроскопии. Образцы в виде капли наносили на предметное стекло рабочей камеры криоприставки криомикроскопического комплекса для криобиологических исследований [12] (производства СКТЬ ИПКиК НАН Украины). Для снятия переохлаждения и визуализации поля зрения в каплю вносили кристаллики AgI . Каплю покрывали покровным стеклом для исключения высыхания и получения тонкослойного препарата, позволяющего получить четкое изображение на просвет. Образцы охлаждали со скоростью $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. до завершения видимых изменений морфологии кристаллической структуры (-15°C ... -20°C) и затем отогревали со скоростью $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Регистрацию температуры при охлаждении контролировали в рабочей камере криостоллика. Регистрацию кинетики процесса кристаллизации

и плавления растворов осуществляли с использованием видеокамеры-окуляра DCM-300 в режиме фото- и покадровой видеосъемки со скоростью 1 кадр через 5 сек. или со скоростью 1 кадр через 3 сек., при этом каждый последующий кадр соответствовал снижению (повышению) температуры в рабочей камере на $0,08^{\circ}\text{C}$ или $0,05^{\circ}\text{C}$, соответственно.

В качестве биологического объекта в экспериментах использовали наиболее чувствительные к неблагоприятному действию холода ядерные клетки – лейкоциты крови человека. Лейкоциты выделяли из цельной крови доноров-добровольцев ($39,4 \pm 12,2$ года) путем цитафереза (2500 об./мин. с охлаждением 5 минут, Sorvall, США). Клетки смешивали (1:1) с криоконсервантом, содержащим танацетан в исследуемой концентрации 0,2%, классический криопротектор проникающего действия глицерин (Самарамедпром, Россия) в низкотоксичной 7,0% концентрации, антикоагулянт трилон Б (Лабтех, Россия) в концентрации 0,1%. Охлаждение клеток осуществляли по медленным нелинейным программам (средняя скорость охлаждения от $+20^{\circ}\text{C}$ до -20°C составила $2.6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$., далее до -40°C по $3^{\circ}\text{C}/\text{мин}$., далее до -80°C по $3,5^{\circ}\text{C}$) с использованием электрических морозильников. На первом этапе после 15 минут экспозиции лейкоцитов с криоконсервантом полимерный контейнер «Компопласт 300» (Синтез, Россия) переносили в спиртовую ванну (96% этиловый спирт), которую помещали в камеру электроморозильника, обеспечивающего стабильную температуру -20°C (Derby, Дания), и выдерживали 15 мин. После этого контейнер переносили для дальнейшего замораживания и хранения в воздушную среду камеры электроморозильников, обеспечивающих стабильную температуру -20°C , -40°C (Derby, Дания), -80°C (Vestfrost, Дания), в зависимости от выполняемой серии. Через 1 сутки хранения образцы отогревали в 20-литровой водяной ванне ($+38^{\circ}\text{C}$) при интенсивном покачивании контейнера в течение 15–40 сек. в зависимости от температуры хранения.

После отогрева методом световой микроскопии (Nikon H550S, Япония) оценивали [20]: общее количество лейкоцитов в камере Горяева, степень криоустойчивости различных популяций клеток в мазках, окрашенных по Май-Грюнвальду и Романовскому, целостность клеточной мембраны лейкоцитов в пробах с 1,0% раствором суправитального красителя эозина, процент фагоцитирующих нейтрофилов с использованием инертных частиц латекса диаметром 0,08 мкм (Sigma-Aldrich, Германия).

Влияние танацетана на интенсивность перекисного окисления липидов в мембранах лейкоцитов оценивали с помощью метода индуцированной (перекисью водорода с сульфатом железа) хемилюминесценции на биохемилюминометре БХЛ-07 (ЦНИЛ НГМА, Россия). В измерительную кювету прибора вносили 0,1 мл исследуемого клеточного субстрата, либо субстрата с танацетаном в исследуемой концентрации, 0,4 мл фосфатного буфера ($\text{pH}=7,5$), добавляли 0,4 мл 0,01 мМ раствора сульфата железа (Спектр-Хим, Россия) и помещали в измерительную кювету. После чего в нее быстро вносили 0,2 мл 2% раствора перекиси водорода (Химпром, Россия) и регистрировали сигнал в течение 30 сек. Оценивали следующие параметры: I_{max} (мВ) – максимальную интенсивность быстрой вспышки, отражающей потенциальную способность биологического объекта к свободно радикальному окислению; S (мВ \times сек.) – све-

тосумму за 30 сек., отражающую содержание радикалов; $\operatorname{tg}(-2\alpha)$ – тангенс угла наклона кривой оси времени (характеризует максимальную крутизну спада кривой, со знаком «-»), чем выше значение показателя $\operatorname{tg}(-2\alpha)$, тем выше активность ферментативных систем клеток, регулирующих содержание гидроперекисей.

При статистической обработке данных вычисляли среднее арифметическое значение \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm \delta$). Для выявления статистической значимости различий между группами применяли непараметрический критерий Уилкоксона с использованием компьютерной программы для микро-биологической статистики «BIOSTAT» [8].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что осмолярность растворов танацетана очень низкая. Например, для 1,0% раствора она составляет 30 мОсм/л (осмолярность дистиллированной воды 0,002 мОсм/л). Ранее нами показано [3], что растворы пектинов обладают низкой осмолярностью, однако при добавлении, в частности, танацетана (0,2%) к криопротектору глицерину (7%), осмолярность последнего увеличивалась, а температура начала кристаллизации раствора снижалась. Возможно, данная особенность способствует проявлению криофилактического эффекта у танацетана.

Термографический анализ показал, что присутствие танацетана в растворах даже в столь низких концентрациях (0,4% и 0,2%) оказывает влияние на кинетику кристаллизационных процессов. Так, начало кристаллизации в 0,4% и 0,2% растворах танацетана наблюдается соответственно при температурах $-7,2^\circ\text{C}$ и $-5,9^\circ\text{C}$, что свидетельствует об их способности к довольно глубокому переохлаждению. Плато кристаллизации регистрируется при $-0,07^\circ\text{C}$ и $-0,06^\circ\text{C}$, а его длительность соответственно составляет 7,2 мин. и 5,3 мин. Более длительное время теплого равновесия процесса кристаллообразования в 0,4% растворе танацетана может быть связано как с большей вязкостью раствора, так и с ограниченным доступом молекул воды к фазовой границе роста в силу особенностей пространственной структуры молекулы данного пектина.

При криомикроскопическом анализе особенностей кристаллической структуры, формирующейся при фазовом переходе в растворах данного пектина, установлено следующее. В 0,2% растворе танацетана фазовый переход наблюдается при температуре $-1,76^\circ\text{C}$ в виде линейно направленного роста кристаллической структуры и формирования каналов жидкой фракции. При дальнейшем понижении температуры вымораживание воды в жидкой фракции сопровождается непрерывным сужением каналов и закономерным увеличением концентрации полисахарида в них. При температуре -15°C концентрированный пектин вытесняется из каналов, которые практически превращаются в границы между кристаллическими зернами, в виде включений.

Особенностью морфологической структуры льда, которая формируется в 0,4% растворе пектина при температуре $-1,88^\circ\text{C}$, является первичное формирование довольно плотной сети каналов, часть которых имеет строго линейный вид, а другая – вид разнонаправленных искаженных линий. Границей между этими областями явился сформировавшийся в структуре широкий канал. Вполне вероятно, что имело место образование нескольких источников роста кристаллов в разных направлениях или же в силу возникшего при фазовом

переходе градиента концентрации первоначально линейный фронт потерял устойчивость и возникла нерегулярность роста кристаллов.

Кинетика процесса плавления в 0,4% и 0,2% растворах танацетана принципиально не отличалась. Признаки плавления хорошо фиксировались при -10°C появлением локальных жидких областей. По мере повышения температуры расширение каналов развивалось довольно медленно до температуры $-3,96^\circ\text{C}$. В интервале температур $-3,56^\circ\text{C} \dots -3,24^\circ\text{C}$ наблюдалось интенсивное плавление кристаллов льда до их полного исчезновения в поле зрения.

В связи с тем, что процесс кристаллизации в 0,2% растворе танацетана развивался в более равновесных термодинамических условиях, данная концентрация была использована в дальнейших исследованиях.

С помощью метода световой микроскопии установлено, что данный пектин статистически значимо ($p < 0,05$) активизирует у нейтрофилов процесс образования фагосом с латексом: без танацетана фагоцитарная активность отмечалась у $55 \pm 5,0\%$ клеток ($n=10$), в присутствии танацетана – у $72 \pm 5,0\%$ нейтрофилов. Ранее нами выявлено [3], что 0,2% раствор пектина в присутствии чужеродного объекта – частиц латекса – также усиливает кислородзависимую микробцидность (интенсивность респираторного взрыва) у нейтрофилов. Таким образом, танацетан в 0,2% концентрации в отношении нейтрофилов крови человека проявляет иммуностимулирующее действие. Ранее показано [13], что противовоспалительным действием при пероральном введении обладают галактуронаны с молекулярной массой свыше 300 кДа, у используемого в работе танацетана она составляет 580 кД.

Ранее нами показано [22], что присутствие в клеточной суспензии глицерина (7%) вызывает снижение устойчивости мембран лейкоцитов к перекисному окислению, но при этом активизирует их антиоксидантные системы. Согласно данным хемилюминесцентного метода танацетан (0,2%) не оказывает влияния на интенсивность перекисного окисления липидов нейтрофилов и активность их антиоксидантных систем, регулирующих содержание гидроперекисей. Комбинирование глицерина с танацетаном способствует стабилизации состояния системы перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных систем мембран лейкоцитов, что, возможно, также способствует сохранности функций клеток при замораживании.

При определении эффективности применения танацетана для сохранности клеток крови человека при -20°C установлено (табл. 1), что пектин усиливает криозащитный эффект глицерина. Возможно, это связано с тем, что разветвленная молекула танацетана имеет большое количество гидроксильных (-OH) и карбоксильных (-COOH) групп. Эти группы образуют водородные и сложноэфирные связи с гидроксильными группами глицерина, формируя желе, в котором пектин образует трехмерную сеть статически равномерно распределенную по массе этого желе, включающей большое количество воды. Вероятно, это приводит к повышению осмолярности раствора и способствует снижению температуры кристаллизации. Такая стабилизация молекул воды, вероятно, способствует ровному линейному фронту кристаллизации и снижает риск криоповреждения.

Это подтверждают показатели сохранности лейкоцитов, замороженных с глицерином и танацетаном. Необходимо отметить, что молекула танацетана не спо-

Таблица 1

Влияние пектина танацетана (0,1%) на криозащитный эффект глицерина (3,5%) по показателям сохранности лейкоцитов, перенесших воздействие различных температур в течение 1 суток

Серия n=10	Показатели сохранности, М±σ			
	общее количество лейкоцитов	количество эозинорезистентных клеток	количество гранулоцитов	количество фагоцитарно-активных нейтрофилов
–20°C				
Лейкоциты без консерванта	81±9,6	28±4,8 *	5±0,2 *	Н
Лейкоциты с глицерином 3,5%	86±13,4	76±8,3	51±11,9	Н
Лейкоциты с глицерином 3,5% и танацетаном 0,1%	87±10,0	87±6,5 *	60±5,9 *	67±8,5
–40°C				
Лейкоциты без консерванта	68±1,1 *	15±3,2 *	16±1,1 *	Н
Лейкоциты с глицерином 3,5%	87±8,5	60±7,8	50±5,2	Н
Лейкоциты с глицерином 3,5% и танацетаном 0,1%	90±13,1	74±14,0 *	32±1,7 * #	61±1,4 #
–80°C				
Лейкоциты без консерванта	29±7,1 *	Н		
Лейкоциты с глицерином 3,5%	84±12,7	70±14,5	52±12,8	Н
Лейкоциты с глицерином 3,5% и танацетаном 0,1%	84±12,3	83±3,4 *	47±10,1 #	69±10,6

Примечание: данные представлены в процентах по отношению к уровню до замораживания, принятому за 100; Н – подсчет невозможен, в связи с разрушением отогретых клеток; * – различие с величиной показателя «лейкоциты с глицерином» при соответствующей температуре статистически значимо ($p < 0,05$); # – различие с величиной показателя «лейкоциты с глицерином и танацетаном» при –20°C статистически значимо ($p < 0,05$).

собна проникать через клеточную мембрану в связи с большой массой. Поэтому криопротекторное действие данного пектина оказывает экзоцеллюлярно.

К положительным эффектам используемого в работе глицерина относят его эндоцеллюлярную способность [18], обусловленную его малой молекулярной массой (92 Да). При обычных температурах (22 ÷ 37°C) глицерин легко проникает в клетки и защищает мембрану и внутриклеточные структуры, действуя как противосолевой буфер. Защитные свойства глицерина связаны также с его способностью поддерживать переохлажденное состояние клетки, поскольку его молекулы образуют стабильные водородные связи с водой. При фазовом переходе из переохлажденного состояния он способен уменьшать размер внутриклеточных кристаллов льда, обусловленный возникновением многочисленных центров кристаллизации. Однако, как известно, в клинической практике перед трансфузией требуется удаление глицерина из клеток в связи с его токсичностью. Используемые разнообразные методы удаления глицерина из клеток неизбежно приводят к их дополнительным повреждениям, снижая эффективность трансфузионной суспензии. Как свидетельствуют экспериментальные данные, полученные в данной работе, концентрация глицерина в клеточной среде 3,5% является малотоксичной. Таким образом, комбинирование глицерина

и танацетана позволяет снизить токсичность консерванта и сохранить криозащитный эффект.

Необходимо отметить, что танацетан способен усиливать не только криозащитный эффект криопротектора глицерина, но также и диметилацетамида, что в свою очередь положительно влияет на сохранность тромбоцитов при их хранении в условиях –196°C [4].

Сохранность клеток при замораживании во многом зависит от глубины их анабиоза и степени активности метаболизма. При охлаждении происходит последовательное включение в кристаллическую структуру льда сначала внеклеточной воды, затем внутриклеточной свободной (объемной), далее слабо связанной и прочно связанной с биомакромолекулами фиксированной воды [7]. Это в свою очередь отражается на степени замедления метаболизма в клетках.

Согласно классификации диапазонов отрицательных температур в присутствии широко применяемых в криобиологической практике криопротекторов в 5–20% конечной концентрации при температуре –20°C внеклеточная вода и, как правило, находящаяся на отдаленном расстоянии от поверхности компонентов мембран и высоко подвижная свободная внутриклеточная вода замерзают [19]. Слабо связанная, но менее подвижная фракция внутриклеточной воды, которая расположена ближе к поверхности биополимеров, а также прочно связанная

фракция, которая взаимодействует с поверхностью биополимеров и входит в координационные сферы сил притяжения их полярных и неполярных участков, остаются в клетках в незамерзшем состоянии. В этом случае метаболизм в клетках несколько замедлен. В этих условиях танацетан совместно с глицерином оказывают выраженный криозащитный эффект.

При температуре -40°C в незамерзшем состоянии остается лишь фракция прочно связанной воды, кристаллизация слабо связанной воды весьма неустойчивая, и любой провоцирующий фактор может вызвать ее кристаллизацию, приводящую к гибели клеток. Метаболизм при данной температуре замедлен. В этих условиях применение танацетана с глицерином оказалось менее эффективным (табл.).

При -80°C в незамерзшем состоянии остается лишь прочно связанная вода, кристаллизация же всех других фракций воды стабильна. Наблюдается выраженное замедление метаболизма [19]. В этих условиях танацетан совместно с глицерином способны оказать криозащитный эффект, однако он статистически значимо слабее, чем при -20°C (табл. 1).

Таким образом, танацетан совместно с глицерином даже в столь низких концентрациях (0,1% и 3,5% соответственно) оказывают эффективное криозащитное действие в отношении лейкоцитов крови человека в условиях субумеренно-низкой температуры -20°C .

Заключение

Выделенный из соцветий пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare L.* экстракцией водой и оксалатом аммония пектин танацетан (с выходом 64% галактуроновой кислоты и 25% нейтральных моносахаридов) даже в столь низкой концентрации 0,2%-0,4% вес/объем может выступать в роли модификатора морфологической структуры льда. За счет функциональных гидроксильных и карбоксильных групп молекула танацетана способна образовывать многочисленные водородные и сложноэфирные связи с гидроксильными группами глицерина, формируя сеть для захвата большого количества молекул воды, что приводит к повышению осмолярности раствора и способствует снижению температуры его кристаллизации. Вероятно, данная особенность обеспечивает сохранность ядерных клеток крови, замораживаемых в присутствии танацетана и глицерина в условиях субумеренно-низкой температуры -20°C .

В свете современных исследований, посвященных поиску новых эффективных средств криозащиты клеток, полученные в работе результаты свидетельствуют о перспективе способов криоконсервирования биологических объектов в условиях температур электрических морозильников с использованием пектинов.

Авторы выражают благодарность д.б.н., ст.н.с. отдела низкотемпературного консервирования Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины Л.Г. Кулешовой (г. Харьков) за проведение термографического и криомикроскопического анализов.

Список литературы

1. Caillet S., Yu H., Lessard S., Lamoureaux G., Ajdukovic D., Lacroix M. Fenton reaction applied for screening natural antioxidants // *Food Chemistry*. 2007. V. 100. P. 542–552.
2. Gang Xie, Igor A. Schepetkin, Mark T. Quinn G. Immunomodulatory activity of acidic

polysaccharides isolated from *Tanacetum vulgare L.* // *Int. Immunopharmacol.* 2007. V. 7. P. 1639–1650.

3. Khudyakov A.N., Polezhaeva T.V., Zaitseva O.O., Günter E.A., Solomina O.N., Popeyko O.V., Shubakov A.A., Vetoshkin K.A. The cryoprotectant effect of polysaccharides from plants and microalgae on human white blood cells // *Biopreserv. Biobanking*. 2015. Vol. 13, № 4. P. 240–246.

4. Polezhaeva T.V., Zaitseva O.O., Khudyakov A.N., Laptev D.S., Golovchenko V.V., Gordiyenko E.A., Kuleshova L.G. Use of pectin polysaccharides for cryopreservation of biological objects // *Arch. Biol. Sci.* 2014. Vol. 66, № 3. P. 1025–1033.

5. Williams C.A., Harborne J.B., Eagles J. Variations in lipophilic and polar flavonoids in the genus *Tanacetum* // *Phytochemistry*. 1999. V. 52. P. 1301–1306.

6. Wojdylo A., Oszmialski J., Czemerz R. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs // *Food Chemistry*. 2007. V. 105, № 3. P. 940–949.

7. Белоус А.М., Грищенко В.И. Криобиология. Киев: Наукова Думка, 1994. 430 с.

8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

9. Енгальцева Е.Е., Якушева Е.Н., Сычев И.А., Шулькин А.В. Изучение гепатопротекторной активности полисахаридного комплекса цветков пижмы обыкновенной // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. № 2. С. 52–57. Doi: 10.17816/pavlovj2015250-55.

10. Ермакова С.А., Кисилева А.Н., Коган Е.Г. Фитохимический анализ и исследование антиоксидантной активности настоек на основе *Aronia melanocarpa fructus* и *Tanacetum vulgare L. flores* // *Смоленский медицинский альманах*. 2016. № 1. С. 84–87.

11. Кириченко Е.Е., Сычев И.А., Чекулаева Г.Ю. Исследование противовоспалительной активности полисахарида цветков пижмы обыкновенной // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012. № 3. С. 53–57. Doi: 10.17816/pavlovj2012353-57.

12. Кулешова Л.Г. Криомикроскопический комплекс для криобиологических исследований // *Цитология*. 2004. Т. 46, № 9. С. 809–810.

13. Оводов Ю.С., Головченко В.В., Гюнтер Е.А., Попов С.В. Пектиновые вещества растений европейского Севера России. Екатеринбург: УрО РАН, 2009. 112 с.

14. Полле А.Я., Оводова Р.Г., Попов С.В. Выделение и общая характеристика полисахаридов из пижмы обыкновенной, мать-и-мачехи и лопуха войлочного // *Химия растительного сырья*. 1999. № 1. С. 33–39.

15. Полле А.Я., Оводова Р.Г., Шапков А.С., Оводов Ю.С. Выделение и общая характеристика полисахаридов из пижмы обыкновенной // *Биоорганическая химия*. 2001. Т. 27, № 1. С. 52–56.

16. Рыженков В.Е., Соловьева М.А., Ремезова О.В., Окуневич И.В. Гиполипидемическое действие сульфатированных полисахаридов // *Вопросы медицинской химии*. 1996. Т. 42, № 2. С. 115–119.

17. Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений. М.: Эксмо, 2011. 312 с.

18. Сведенцов Е.П. Криоконсерванты для живых клеток. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН, 2010. 80 с.

19. Сведенцов Е.П., Туманова Т.В. Функциональное состояние лейкоцитов после выхода из криоанабиоза. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 81 с.

20. Соломина О.Н., Сведенцов Е.П., Зайцева О.О., Полежаева Т.В., Оводова Р.Г., Головченко В.В., Лаптев Д.С., Худяков А.Н., Степанова Е.С., Оводов Ю.С. Криопротекторные свойства ряда пектинов // Доклады академии наук. 2010. Т. 430, № 4. С. 559–561. Doi: 10.1134/S0012496610010072.

21. Сысоева К.Н., Горин А.Г., Яковлев А.И. Динамика содержания водорастворимых полисахаридов в соцветиях пижмы обыкновенной // Растительные ресурсы. 1979. Т. 15, Вып. 1. С. 89–91.

22. Худяков А.Н., Полежаева Т.В., Зайцева О.О., Лаптев Д.С., Соломина О.Н., Костяев А.А. Влияние криозащитных растворов и их компонентов на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность лейкоцитов при криоконсервировании // Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013. Т. 23, № 1. С. 49–57.

23. Шаламова Г.Г., Сысоева К.Н. Минеральный и белковый состав полисахаридного комплекса из соцветий *Tanacetum vulgare* L. // Химия природных соединений. 1985. № 2. С. 267–268.

24. Шраго М.И., Гучок М.М., Калугин Ю.В., Ханнина Л.А. О некоторых путях создания криопротекторов // Проблемы гематологии и переливания крови. 1981. Т. 16, № 6. С. 3–8.

25. Яковлева А.И., Семенова В.В. Биологически активные вещества Пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare* L., произрастающей в центральной Якутии // Химия растительного сырья. 2010. № 3. С. 147–152.

References

1. Caillet S., Yu H., Lessard S., Lamourex G., Ajdukovic D., Lacroix M. Fenton reaction applied for screening natural antioxidants. *Food Chemistry*. 2007;100:542–552.

2. Gang Xie, Igor A. Schepetkin, Mark T. Quinn. Immunomodulatory activity of acidic polysaccharides isolated from *Tanacetum vulgare* L. *Int. Immunopharmacol.* 2007;7:1639–1650.

3. Khudyakov A.N., Polezhaeva T.V., Zaitseva O.O., Günter E.A., Solomina O.N., Popeyko O.V., Shubakov A.A., Vetoshkin K.A. The cryoprotectant effect of polysaccharides from plants and microalgae on human white blood cells. *Biopreserv. Biobanking*. 2015;13(4):240–246.

4. Polezhaeva T.V., Zaitseva O.O., Khudyakov A.N., Laptev D.S., Golovchenko V.V., Gordiyenko E.A., Kuleshova L.G. Use of pectin polysaccharides for cryopreservation of biological objects. *Arch. Biol. Sci.* 2014;66(3):1025–1033.

5. Williams C.A., Harborne J.B., Eagles J. Variations in lipophilic and polar flavonoids in the genus *Tanacetum*. *Phytochemistry*. 1999;52:1301–1306.

6. Wojdylo A., Oszmialski J., Czemerys R. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chemistry*. 2007;105(3):940–949.

7. Belous A.M., Grishhenko VI. *Kriobiologiya*. Kiev: Naukova dumka. 1994. 430 p. (in Russ.).

8. Giants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (in Russ.).

9. Engalycheva E.E., Yakusheva E.N., Sychev I.A., Shhul'kin A.V.A. study of the hepatoprotective activity of the polysaccharide complex flowers of tansy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2015;(2):52–57 (in Russ.).

10. Ermakova S.A., Kisilyova A.N., Kogan E.G. Phytochemical analysis and study of antioxidant activity

of tinctures on the basis of *Aronia melanocarpa fructus* and *Tanacetum vulgare* L. flores. *Smolenskiy meditsinskiy al'manah*. 2016;(1):84–87 (in Russ.).

11. Kirichenko E.E., Sychev I.A., Chekulaeva G. Yu. The Study of anti-inflammatory activity of the polysaccharide of the flowers of tansy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2012;(3):53–57 (in Russ.). Doi: 10.17816/pavlovj2012353-57.

12. Kuleshova L.G. Cryomicroscopic complex for cryobiological studies. *Citologiya*. 2004;46(9):809-810 (in Russ.).

13. Ovodov Yu.S., Golovchenko V.V., Günter E.A., Popov S.V. *Pektinovyie veshhestva rasteniy evropeyskogo Severa Rossii*. [Pectin substances of the European North of Russia] Ekaterinburg: UrO RAN, 2009. 112 p. (in Russ.).

14. Polle A.Ya., Ovodova R.G., Popov S.V. Isolation and General characteristics of polysaccharides from ordinary tansy, mother and stepmother and burdock felt. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 1999;(1):33–39 (in Russ.).

15. Polle A.Ya., Ovodova R.G., Shashkov A.S., Ovodov Yu.S. Isolation and General characterization of polysaccharides from tansy. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2001;27(1):52–56 (in Russ.).

16. Ryzhenkov V.E., Solov'eva M.A., Remezova O.V., Okunevich I.V. Hypolipidemic action of sulfated polysaccharides. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1996;42(2):115–119 (in Russ.).

17. Safonov N.N. *Polnyy atlas lekarstvennykh rasteniy*. Moscow: Eksmo, 2011. 312 p. (in Russ.).

18. Svedentsov E.P. *Kriokonservanty dlya zhivyyh kletok*. [Cryoprotectants for living cells] Syktyvkar: Komi nauchnyy tsentr UrO RAN, 2010. 80 p. (in Russ.).

19. Svedentsov E.P., Tumanova T.V. Functional state of leukocytes after exiting cryoanabiosis. Ekaterinburg: UrO RAN, 2007. 81 p. (in Russ.).

20. Solomina O.N., Svedentsov E.P., Zajtseva O.O., Polezhaeva T.V., Ovodova R.G., Golovchenko V.V., Laptev D.S., Khudyakov A.N., Stepanova E.S., Ovodov Yu.S. Cryoprotectant series properties of pectins. *Doklady akademii nauk*. 2010;430(4):559–561 (in Russ.).

21. Sysoeva K.N., Gorin A.G., Yakovlev A.I. Dynamics of the content of water-soluble polysaccharides in the inflorescences of tansy. *Rastitel'nye resursy*. 1979;15(1):89–91 (in Russ.).

22. Khudyakov A.N., Polezhaeva T.V., Zajtseva O.O., Laptev D.S., Solomina O.N., Kostyaev A.A. Effect of cryoprotective solutions and their components on the intensity of processes of lipid peroxidation and antioxidant activity of white blood cells in the cryopreservation. *Problemy kriobiologii i kriomeditsiny*. 2013;23(1):49–57 (in Russ.).

23. Shalamova G.G., Sysoeva K.N. Mineral and protein composition of the polysaccharide complex from the inflorescences of *Tanacetum vulgare* L. *Khimiya prirodnnykh soedineniy*. 1985;(2):267–268 (in Russ.).

24. Shrago M.I., Guchok M.M., Kalugin Yu.V., Hanina L.A. On some ways to create cryoprotectants. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1981;16(6):3–8 (in Russ.).

25. Yakovleva A.I., Semenova V.V. Biologically active components of Tansy *Tanacetum vulgare* L. growing in the Central Yakutia. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2010;(3):147–152 (in Russ.).

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 340.6:616-091.1

ОСОБЕННОСТИ ИЗЪЯТИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ТРУПОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ УГОЛОВНЫХ И ГРАЖДАНСКИХ ДЕЛ

Абдулина Е.В., Зыков В.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112); e-mail: zykov.77@mail.ru

Целью работы явилось установление оптимальной номенклатуры биологических объектов трупов для генетических исследований, имеющих качественную ДНК. Проведен анализ результатов генетических исследований по 1286 Заключениям эксперта и 281 Акту исследования в период с 2011-го по 2016 год. Объектами исследования являлись кровь, выделения, волосы, зубы, кости, мягкие ткани (мышцы и кожа), плодные объекты (абортивный материал, плацента, амниотическая жидкость). Особую группу объектов составили ткани, находившиеся в формалине и парафиновых блоках. Установлены наиболее частые обстоятельства дел, при которых генетическое исследование данных объектов было необходимо. Рассмотрены различные варианты тактики взятия и хранения объектов для получения качественных препаратов ДНК и положительных результатов генетических исследований. Предложены рекомендации по изъятию, транспортировке и хранению этих объектов для судебно-медицинских экспертов отделов экспертизы трупов. Использование данных рекомендаций может способствовать получению достоверных и гарантированных результатов генетических экспертиз.

Ключевые слова: судебная медицина, генетические исследования трупных биологических объектов, правила изъятия, практические рекомендации.

PECULIARITIES OF TAKING BIOLOGICAL OBJECTS OF CORPSES FOR GENETIC RESEARCH ON MATERIALS OF CRIMINAL AND CIVIL LAW CASES

Abdulina E.V., Zykov V.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: zykov.77@mail.ru

The purpose of the study was to determine nomenclature of biological objects of corpses that have high-quality DNA for genetic researches. The results of genetic researches of over a thousand of expert conclusions and 281 acts of the investigations done in 2011–2016 were analyzed. The objects of the study were: blood, secretions, hair, teeth, bones, soft tissues (muscles and skin) and fetal objects (abortive material, placenta, amniotic fluid). A special group of objects included tissues kept in 10% formalin and paraffin blocks. The most common conditions of cases in which the genetic research of these objects were necessary were determined. Various options of tactics of taking and storage of the objects for receiving quality DNA specimens and positive results of genetic researches were considered. Recommendations on taking, transportation and storage of these objects for forensic medical examiners of the Department of Forensic Medical Examinations were given. These recommendations can help obtaining reliable results of genetic examinations.

Key words: forensic medicine, a genetic research biological objects of corpses, rules of taking, practical recommendations.

Введение

В экспертной практике генетические исследования, проводимые с целью идентификации личности и установления родства, приобретают все большую распространенность и, обладая высокой точностью и достоверностью, представляют собой альтернативу серологическим методам судебно-биологического исследования по определению групповой принадлежности [1]. Многообразии биологических объектов, которые могут изыматься у трупов для проведения генетических исследований, очень велико, что диктует необходимость разработки правил их изъятия и хранения. В настоящее время в действующих нормативных документах отсутствуют методические

рекомендации для судебно-медицинских экспертов отделений экспертизы трупов относительно правил и порядка взятия биологических объектов для проведения генетических экспертиз и исследований, что может приводить к ошибочной тактике изъятия и потере важных биологических объектов, являющихся порой единственным вещественным доказательством по делу [2]. Кроме того, отсутствуют данные о надлежащих условиях транспортировки и хранения биологического материала до момента исследования, что также свидетельствует об актуальности темы настоящей работы. Анализ практических случаев показал, что генетическая экспертиза неподходящего биологического объекта, а также неправильное его взятие,

доставка и хранение приводили к получению ложных либо отрицательных результатов типирования.

Таким образом, очевидно, что необходима разработка правил и порядка взятия биологических объектов при исследовании трупов для проведения генетических экспертиз с учетом практического опыта проведения данных исследований.

Целью исследования явилась разработка рекомендаций о порядке изъятия, транспортировки и хранения биологических объектов, изъятых при исследовании трупа для проведения генетических экспертиз.

Материал и методы

Работа выполнена на практическом судебно-медицинском материале. В молекулярно-генетическом отделении были проведены генетические исследования 157984 генотипов за 2011–2016 гг., среди них: кровь – 105101, выделения – 33182, волосы – 2135, зубы – 2423, кости – 11180, мягкие ткани (мышцы, кожа) – 845, прочие – 2565. Следы крови составили 66% от всех исследуемых объектов, выделения – 22%, волосы – 1%, зубы – 2%, кости – 6%, мягкие ткани – 0,5%, прочие – 2,5%. В группу «прочие» вошли следующие объекты: гистологические препараты, кусочки органов, абортивный материал, плацента, амниотическая жидкость. Исследования были проведены на основании постановлений правоохранительных органов с последующим оформлением 1286 Заключений эксперта, а также на основании направлений и заявлений с последующим оформлением 281 Акта исследования.

Наилучшие результаты были получены в 80–91% случаев исследования следов крови и выделений, мягких тканей, гистологических препаратов и плодного материала. При исследовании костей и зубов удалось получить генотипы лишь в 68% случаев, волос – в 52%. Основными причинами отрицательных результатов явились деградация ДНК, отсутствие или недостаточное количество ДНК, связанные с неудовлетворительным качеством исследуемого объекта. В 5% случаев исследования объектов, изъятых от трупа, проведение исследований не представлялось возможным ввиду изъятия не того объекта либо неправильного его изъятия, а также в результате нарушения условий транспортировки и хранения.

Особую группу составили объекты, помещенные при изъятии в 10% нейтральный формалин, а также заключенные в парафиновые блоки для изготовления стеклопрепаратов с целью проведения гистологических исследований. Объем данного материала составил 2% от всех генетических исследований, причем ценность этих объектов заключается в возможности их длительного хранения. В отдельных случаях генетическое исследование необходимо было провести спустя длительное время (до 3-х лет) после захоронения трупа, и парафиновые блоки или кусочки органов в формалине оказывались единственным биологическим материалом, который возможно было использовать.

Результаты исследования

Проведенные исследования позволили получить следующие результаты и предложить рекомендации по взятию биологического материала трупа на генетические исследования.

1. *Костная ткань.* В большинстве случаев костная ткань исследовалась при обнаружении

неопознанных скелетированных и термически измененных трупов, а также при эксгумации, когда мягкие ткани были непригодны для исследования или отсутствовали. По результатам проведенных исследований было установлено, что оптимальными объектами для проведения генетических исследований являлись длинные трубчатые кости, такие как бедренная, плечевая и большеберцовая. Для генетического исследования необходима костная мука, получаемая из компактного (не из губчатого) вещества кости, которое в наибольшей степени локализуется в крупных гребнях диафиза, в отделах, прилегающих к эпифизам. Кость следует представлять не фрагментами, а в целом виде, чтобы эксперт генетического отделения самостоятельно мог выбрать наилучший участок для исследования, а также для предотвращения контаминации и гниения. Далее кость необходимо отмыть проточной водой, очистить от мягких тканей, высушить на листе чистой бумаги, упаковать в бумажный сверток, чтобы замедлить гнилостные изменения. Нельзя использовать для упаковки объектов полиэтиленовые пакеты ввиду ускорения процессов гниения. Хранить кости до генетического исследования необходимо в условиях морозильной камеры при температуре -18°C не более 4 недель, для более длительного хранения кости следует поместить в морозильную камеру при температуре -60 – 80°C .

Наихудшие результаты были получены при исследовании костей, которые длительное время находились во влажных и теплых условиях, например, в канализационных колодцах, водоемах, во влажной земле. Уже через полгода нахождения костей в таких условиях ДНК, как правило, полностью деградировала. Компактное вещество становилось серым или черным в результате гнилостных процессов, такие участки были непригодны для генетического исследования. В случаях хранения костной ткани в сухих прохладных условиях удавалось получить хорошие результаты даже спустя 10 лет после наступления смерти. Термические изменения костных останков, находившиеся в стадии черного, серого и белого обугливания, неизбежно приводили к частичному или полному разрушению органического материала. Такие объекты с большой долей вероятности непригодны для исследования ни одним из обычно применяющихся методов молекулярно-генетического анализа [3]. В связи с этим, взятие на генетическое исследование костных останков, находившихся в стадии черного, серого или белого обугливания, нецелесообразно.

В практике также встречались случаи представления на генетическое исследование ребер, по губчатому веществу которых в судебно-биологическом отделении определяют групповую принадлежность крови трупа. Исследование таких объектов в 100% случаев приводило к отрицательным результатам, поскольку данные объекты не содержали ДНК надлежащего качества и количества [3] и поэтому были непригодны для генетического исследования. Таким образом, ребра, а также другие кости с преобладанием губчатого вещества не рекомендуется изымать для генетического исследования.

2. *Зубы.* Генетическое исследование зубов проводилось в случаях обнаружения скелетированного черепа, а также отсутствия трубчатых костей или невозможности их транспортировки и хранения. При

надлежащем качестве зубов, как правило, генетическое исследование в большинстве случаев давало лучшие результаты, чем при исследовании костных останков, что, вероятно, связано с тем, что ДНК в корнях зубов не подвержена воздействию неблагоприятных физических и химических факторов. Однако в нашей практике исследовались зубы трупов, давность смерти которых не превышала одного года, поэтому вопрос о более длительных сроках пригодности ДНК зубов в зависимости от давности смерти и условий хранения трупа требует отдельного изучения. Необходимо отбирать зубы, имеющие наибольшее количество корней, так как именно в корнях находятся сосуды и нервы, содержащие ДНК. Желательно направлять не менее двух больших коренных или трех малых коренных зубов. Одиночные резцы нежелательно использовать для генетических исследований ввиду наличия только одного корня и, кроме того, резцы необходимы для криминалистического исследования по прижизненным фотографиям. Однако при отсутствии коренных зубов исследование корней нескольких (3–4) однокоренных зубов (резцов, клыков) также позволяло получать хорошие результаты. Рекомендуется выбирать зубы без пломб, так как в запломбированных каналах корней зубов отсутствует ДНК. Зубы необходимо промывать проточной водой, высушивать и упаковывать в бумажный пакет. Хранить зубы до генетического исследования можно при комнатной температуре не более одного месяца, для более продолжительного хранения лучше использовать бытовой холодильник с температурой от +4°C до –18°C.

3. *Мышечная ткань.* Как правило, фрагменты скелетных мышц исследовались в случае малого количества крови при значительной фрагментации тела при взрывных и авиационных травмах. Для генетического исследования необходимо изымать фрагмент глубоких слоев мышцы красного цвета из крупных мышц конечностей или ягодичной мышцы размерами не менее 0,5 x 0,5 см. Мышцу помещают в стерильную пробирку вместе с вырезкой стерильной марли в 2–4 слоя. На марле может остаться отпечаток крови, который после высыхания оставляют для повторных или дополнительных исследований. Изъятую мышцу необходимо хранить в морозильной камере холодильника при температуре –18°C до момента исследования либо доставлять сразу в молекулярно-генетическое отделение. При комнатной температуре ДНК в мышце разрушается в течение 8–12 часов.

В нашей практике встретились случаи направления на исследование мягких тканей (мышц, кожи) в 10% нейтральном формалине, которые хранились при комнатной температуре в течение месяца, при этом были получены качественные препараты ДНК. Однако материал мягких тканей, который хранился в 10% нейтральном формалине год, оказался непригоден вследствие деградации ДНК, поэтому рекомендуемые сроки исследования такого материала – не более 1 года.

4. *Волосы.* Волосы предоставляли на исследование в случаях отсутствия у правоохранительных органов иных биологических образцов, что было обусловлено отсутствием подозреваемого или потерпевшего на момент назначения исследования, отказом граждан дать образцы, а также желанием провести анонимное исследование в частном порядке.

При этом волосы зачастую не содержали луковичку или были представлены единичные выпавшие волосы с луковичками, в которых практически отсутствовали влагалищные оболочки (высохшие луковички). ДНК надлежащего качества и достаточного количества содержится во влагалищных оболочках луковички волос, при этом они наиболее выражены в вырванных волосах и практически отсутствуют в выпавших волосах. Наилучшие результаты типирования волос были получены при одномоментном исследовании не менее 5 луковичек вырванных волос. В связи с этим для генетического исследования рекомендуется предоставлять волосы с любой области головы или тела, не менее 20 волос с луковичками большего размера (чем толще волос, тем больше луковичка), помещать их в бумажный пакет. Отдельных условий хранения волос с луковичками до генетического исследования не требуется, поскольку в высушенных луковичках волос ДНК сохраняется десятилетиями.

5. *Парафиновые блоки.* Парафиновые блоки – это материал, который хранится в архиве гистологического отделения до 3-х лет и поэтому представляет собой особую ценность в случаях захоронения трупа и при отсутствии другого биологического материала. Исследование парафиновых блоков назначалось как по уголовным делам в качестве образцов, так и по гражданским делам. Результаты исследования парафиновых блоков зависели от качества исходного биологического объекта, который помещался в парафиновую среду. Так, например, встречались случаи, когда органы и ткани находились в стадии выраженных гнилостных изменений, поэтому ДНК в таких тканях была разрушена уже до изготовления блоков. В остальных случаях, когда ткани и органы находились в удовлетворительном состоянии, исследование парафиновых блоков всегда давало положительные результаты. Для исследования желательно предоставлять все имеющиеся блоки, так как эксперт генетического отделения, не имея информации о том, какая из тканей находится в лучшем состоянии, использует одновременно фрагменты нескольких тканей для получения гарантированного результата. Парафиновые блоки могут храниться в бумажных пакетах как в условиях комнатной температуры, так и в холодильной камере, стоит избегать попадания на блоки прямого солнечного света и температуры плавления парафина (более +45°C).

6. *Плодный материал.* В нашей практике встречались исследования материала плода при расследовании уголовных дел в случаях убийства беременной женщины, прерывания беременности в результате изнасилования, а также при назначении экспертиз по гражданским делам в случаях претензий к медперсоналу родильного отделения. Исследовались следующие плодные объекты: абортивный материал, амниотическая жидкость, плодная часть плаценты.

Забор абортивного материала следует производить на сроке не ранее 7–8 недель беременности, его рекомендуется доставлять на исследование в жидком, а не в высушенном виде, в стерильной пробирке или флаконе с крышечкой в течение первых суток после аборта, если нет условий для более длительного хранения. Если доставка в течение первых суток невозможна, то в целях снижения активности ферментов, разрушающих ДНК, абортивный материал необходимо поместить в морозильную камеру при температуре –18°C на срок не более 4 недель, а затем доставить

в термоконтейнере с хладоэлементами. Для более длительного хранения abortивного материала его следует поместить в морозильную камеру при температуре $-60-80^{\circ}\text{C}$. Доставка abortивного материала в высушенном виде (на фрагментах марли) на сроках до 12 недель нежелательна, так как при таких условиях не представляется возможным отделить следы эмбриона от материнских следов. Это может повлечь получение смешанного генотипа матери и ребенка и ложных результатов исследования.

Для генетического исследования плаценты определяют ее плодную поверхность, покрытую амнионом, берут фрагмент амниона размерами $0,5 \times 0,5 \text{ см}$ в стерильную пластиковую пробирку. Условия транспортировки и хранения аналогичны условиям транспортировки и хранения abortивного материала.

Амниотическую жидкость рекомендуется забирать в количестве не менее 100 мкл. Забор амниотической жидкости из плодного яйца следует производить с помощью стерильного шприца, затем помещать ее в стерильную пробирку и транспортировать в термоконтейнере с хладоэлементами. Хранить материал в жидком виде до начала генетического исследования следует при температуре -18°C не более 4 недель, для более длительного хранения материал следует поместить в морозильную камеру при температуре $-60-80^{\circ}\text{C}$ либо высушить на стерильной марле.

7. *Кровь*. Образцы крови трупа – это биологический объект, который чаще всего представляют на генетическую экспертизу по уголовным делам. Кровь рекомендуется забирать из полостей сердца или из бедренных вен, при этом избегать попадания в нее жировой ткани, которая может в дальнейшем ухудшить качество препаратов ДНК. Кровь берут на стерильный марлевый тампон, сложенный в 2–4 слоя, который пропитывают кровью на участке диаметром 2,0–4,0 см. Далее тампон высушивают на листе чистой бумаги при комнатной температуре в чистом помещении морга. Высушиваемые образцы нельзя помещать вблизи нагревательных приборов и подвергать прямому воздействию солнечных лучей и загрязнению. Тампоны с высушенными образцами крови могут храниться при комнатной температуре десятилетиями, поэтому единственным условием хранения является сухой воздух в помещении, так как во влажной среде произойдет деградация ДНК. Образцы жидкой крови для генетических исследований брать не рекомендуется, так как ДНК в жидкой крови разрушается в течение 8–12 часов.

Обсуждение результатов

Проведенный анализ позволил установить следующие оптимальные объекты для проведения генетических исследований, содержащие ДНК надлежащего качества:

1. Целые трубчатые кости (бедренная, плечевая и большеберцовая), отмытые от загрязнений под проточной водой, очищенные от мягких тканей, высушенные и упакованные в бумажный сверток.

2. Большие коренные (не менее двух) или малые коренные зубы (не менее трех) без пломбирочного материала, промытые проточной водой, высушенные и упакованные в бумажный пакет.

3. Фрагменты глубоких слоев мышцы красного цвета из крупных мышц конечностей или ягодичной мышцы размером не менее $0,5 \times 0,5 \text{ см}$, помещенные в стерильную пробирку вместе с вырезкой стерильной марли в 2–4 слоя.

4. Не менее 20 вырванных волос с луковицами из любой области головы или тела, помещенные в бумажный пакет.

5. Парафиновые блоки из нескольких органов или тканей, помещенные в бумажный пакет.

6. Плодный материал, отобранный надлежащим образом в стерильную пробирку или флакон с крышкой (высушенный – в случае с амниотической жидкостью) и доставленный в термоконтейнере с последующим хранением в условиях холодильной камеры.

7. Высушенные образцы крови трупа из камер сердца или бедренных вен в бумажных пакетах.

Указанные практические рекомендации могут быть использованы судебно-медицинскими экспертами отделов экспертизы трупов при изъятии биологического материала для проведения генетических исследований с целью получения достоверных и гарантированных результатов.

Список литературы

1. Иванов П.Л. Молекулярно-генетическая индивидуализация человека и идентификация личности в судебно-медицинской экспертизе // Руководство по судебной медицине. Москва: Медицина, 2001. С. 491–529.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 346н от 12 мая 2010 г. «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 10.08.2010 № 18111). Киров, 2011:44.
3. Методические указания Министерства здравоохранения РФ от 19.01.1999 № 98/253 «Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства». М, 1999.

References

1. Ivanov P.L. Molekulyarno-geneticheskaya individualizatsiya cheloveka i identifikatsiya lichnosti v sudebno-meditsinskoj ekspertize. *Rukovodstvo po sudebnoy meditsine*. Moscow: Medicine, 2001:491–529 (in Russ).
2. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF № 346n ot 12 maya 2010 g. «Ob utverzhdenii poryadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskih ekspertiz v gosudarstvennyh sudebno-ekspertnyh uchrezhdeniyah Rossiyskoj Federatsii» (Zaregistrirvano v Minyuste RF 10.08.2010 № 18111). Kirov, 2011:44 (in Russ).
3. Metodicheskie ukazaniya Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 19.01.1999 № 98/253 «Ispol'zovanie individualiziruyushih sistem na osnove polimorfizma dliny amplifitsirovannyh fragmentov (PDAF) DNK v sudebno-meditsinskoj ekspertize identifikatsii lichnosti i ustanovleniya rodstva». Moscow, 1999 (in Russ).

МНОГОВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ ЛЮДЯМ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Колосов А.Е.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf22@kirovgma.ru

По данным Минздрава и Правительства России, нынешнее постарение населения, архиактуальная проблема государственного масштаба. Долголетие сегодня не утопия, оно поддается контролю и коррекции, однако осуществлять борьбу с возрастной патологией способны лишь высококвалифицированные специалисты. Поэтому современное постарение населения диктует потребность переобучения врачей амбулаторно-поликлинической сети здравоохранения, поскольку от уровня осведомленности врачей в вопросах антистарения и оценки биологического возраста зависит реальность снижения календарного возраста путем учета существующего здоровья пациента преклонного возраста и выполнения эффективных индивидуальных программ профилактики развития и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний. При старении происходит оксидативный стресс, естественная атрофия и разрушение клеток на молекулярном уровне, снижается функция органов, затихает метаболизм, появляются остеопороз, когнитивные нарушения, слабеют зрение и слух. Как видно, без специальных знаний трудно участковым терапевтам обеспечивать профессиональную компетентность при новой системе взглядов на старение.

Для повышения профессионализма врачей поликлиник в реализации превентивной программы антистарения представлены достоверные сведения о наиболее актуальных теориях старения и о признаках, определяющих долголетие, обоснована важность профилактики ожирения и увеличения ИМТ, доказана необходимость физических нагрузок для людей старшего возраста, даны рекомендации по лечебному питанию, приведен комплекс заповедей для пролонгирования феномена долгожительства.

Ключевые слова: антивозрастная медицина, профилактика старческой патологии, активное долголетие.

MULTIFACETED ANALYSIS OF MEDICAL ASSISTANCE FOR THE AGED WHEN PREVENTING PREMATURE AGING

Kolosov A.E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (112, Karl Marks Street, Kirov, 610027), e-mail: kf22@kirovgma.ru

Population greying is an up-to-the-minute nationwide problem, according to the Ministry of Health and Government of the Russian Federation. Longevity isn't utopia any more, it can be controlled and corrected, but only highly qualified specialists can effect age-related disorders. So, modern population greying requires outpatient physician retraining because the reality of age reduction depends on the doctors' awareness on biological age assessment and anti-aging. Age-related disorders include oxidative stress, naturally occurring atrophy and cellular breakdown at molecular level, reduced organ function, hypometabolism, osteoporosis, cognitive impairment, hearing and sight reduction. As you see, general practitioners need to stay up to date and to maintain professional competence to execute an effective individual anti-aging prevention programme. The article below presents the most actual aging theories, the main signs of longevity, recommendations on healthy life style, a complex of fundamental rules to achieve longevity.

Key words: anti-aging medicine, prevention of age-related imbalances, active aging.

В последнее десятилетие констатируется повсеместное постарение населения. По прогнозам департамента по делам ветеранов, к 2055 году пожилые люди составят 55% всего населения страны, что требует существенной корректировки деятельности здравоохранения РФ [16, 20]. В этой связи появилось новое направление клинической практики – антивозрастная медицина (или превентивная гериатрия), которая включает в себя раннюю диагностику зависимых от возраста факторов риска развития и прогрессирования старческих заболеваний, а также их профилактику; особая роль отводится эффективным индивидуальным планам медицинской помощи при формировании комфортного долголетия [10, 20].

Актуальность проблемы подчеркивают Государственная программа Минздрава России «Ак-

тивное долголетие с высоким качеством жизни населения», приказ Минздрава России «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста в Российской Федерации» и Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 № 164/р «Об утверждении стратегии действия в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» [17]. Эти документы ориентируют врачей на то, что стареющий организм человека отличается многими специфическими медицинскими особенностями, поскольку происходят сенильные изменения, заканчивающиеся атрофией и разрушением клеток всех органов и тканей, развиваются полиморбидность, старческая астения и когнитивные нарушения.

От уровня осведомленности врача в вопросах антистарения, осуществляющего обследование пациентов преклонного возраста, зависит реальность снижения календарного возраста путем оценки существующего здоровья и возможности адаптации к возрастным состояниям [10].

Древние греки утверждали, что умереть в 70 лет – это почти то же самое, что умереть в колыбели [3].

Однако в вузах обучение студентов (будущих врачей амбулаторно-поликлинической сети) и дополнительная подготовка работающих врачей по курсу антивозрастной медицины в настоящее время не производится. Чтобы в какой-то степени нивелировать этот пробел, решено представить на основании собственного опыта и данных литературы многофакторные сведения о медицинской помощи пожилым людям при профилактике преждевременного старения. В сложившейся ситуации эти научные разработки помогут терапевтам поликлиник расширить профессиональный кругозор об особенностях старения человека и научат составлять для пожилых пациентов персональные целевые программы по предупреждению ассоциированных с возрастом заболеваний. ВОЗ узаконила такие возрастные категории: пожилой возраст – 60–74 года, старческий – 75–89 лет, долгожители – 90 лет и старше. Возраст по паспорту не соответствует биологическому возрасту, который определяется по функциональному состоянию органов и систем организма в данный момент (показатели АД, ЭКГ, емкости легких, активности печени и почек по анализам крови и мочи, уровни холестерина и глюкозы, по ИМТ, ширине талии и тестированию умственных способностей). Различают разные типы старения: естественное (нормальное) старение; преждевременное или патологическое (ускоренное) старение (прогерия) с сопутствующими тяжелыми заболеваниями; замедленное (ретардированное) старение у долгожителей.

Описано много теорий старения, но наиболее значимые 3: влияние наследственности (долголетие генетически запрограммировано, то есть на 60% продолжительность жизни предопределена при рождении, остальные 40 зависят от образа жизни); старение как результат случайных патологических процессов, разрушающих организм; метаболическая теория (метаболизм снижается каждые 10 лет на 10%). А лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников выдвинул собственную теорию аутоинтоксикации, отравления организма ядами, вырабатываемыми в толстой кишке. У врача есть возможность, зная смысл старения, обратить его вспять путем целенаправленного воздействия на оксидативный стресс (на свободные радикалы кислорода), поражающий все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды, и снижающий уровень антиоксидантной защиты [19]. Поэтому бороться с преждевременным старением необходимо многосторонне на молекулярно-клеточном уровне. Благодаря современным препаратам, пептидным биорегуляторам, можно восстановить нормальную гидратацию клеток и одновременно снизить дегидратацию головного мозга, непременно спутника старения; отрегулировать энергопотенциал клеток организма, воздействуя на митохондрии, вырабатывающие АТФ; улучшить поток деления стволовых клеток и их способность к репарации; затормозить саркопению и снижение суммарной площади митохондрий в мышцах и др. [10].

Каждый врач должен помнить, что при оценке старения надо назначать пациенту инновационное

молекулярно-генетическое тестирование, позволяющее получить заключение о предрасположенности организма человека к различной патологии, включая и наследственные болезни, и о биологическом возрасте (теломерный тест, уровень мелатонина), что помогает установить также темпы старения и резервные возможности организма обследуемого. Теперь известно, что чем ниже уровень мелатонина, тем больше биологический возраст человека [5, 17].

При внешнем медицинском осмотре любого пожилого бросается в глаза неизбежное изменение кожи. Она тонкая, шершавая, сухая, сморщенная на лбу, около глаз, вокруг рта. Отмечается также снижение количества волос, происходит облысение головы за счет их выпадения (алопеция), а сохранившиеся седеют. В то же время возрастает чувствительность кожи к действию солнечных ультрафиолетовых лучей и тепловым ударам (термоплегия). Тело человека легко впитывает солнечную энергию, поэтому длительное пребывание на солнце вредно. По последним научным исследованиям сильная инсоляция, загар сокращают календарный возраст стареющего человека минимум на 5 лет [17, 21]. Солярий способствует развитию опухолей кожи [7]. При старении появляются мелкие пигментные пятна (себорейный кератоз) и бляшки (старческий кератоз), а потовые железы атрофируются, запустевают, поэтому потливость снижается [23].

Для омоложения кожи рекомендуют прием витаминов В1 (тиамин), А (ретинол), D (кальциферол), и Е (токоферол), массажные манипуляции, маски и питательные кремы. Убирают морщины минеральная вода (пить ежедневно 5 стаканов) и потение в бане.

Неизбежно у пожилых людей происходит падение зрения, появляется катаракта (замутнение хрусталика), глаукома (повышенное давление в камере глаза) или дальнозоркость (пресбиопия). Тогда отмечаются такие симптомы, как расфокусировка близлежащих предметов (гемералопия), пелена перед глазами, «куриная» слепота при тусклом свете. Из-за атрофии мышц века замечается птоз век и их пигментация. У некоторых пациентов офтальмологи диагностируют полиноз – болезнь от повышенной чувствительности (идиосинкразии) к пыльце растений с аллергическим конъюнктивитом и катаральным ринитом. Для профилактики полиноза рекомендуется окна не открывать, делать ежедневно влажную уборку, проветривать квартиру после дождя или вечером, так как пыление растений длится с 2 часов ночи до 11 утра. Страдают глаза от телевизора и компьютера, а также от чтения на близком расстоянии (менее 35 см от книги до глаз). Вредно смотреть телевизор в полной темноте, лучше, когда в комнате горит свет. Расстояние от экрана телевизора и компьютера должно быть минимум 130 см, взрослый человек может работать у компьютера не более 4 часов в день [23].

Ведущий глаз правый, его функция преобладает. Оздоровливают глаза витамин А (ретинол) и черника. Для отдыха глаз полезно смотреть вдаль на зеленые деревья.

При старении снижается острота слуха, а у 10% пожилых людей заметна возрастная глухота из-за того, что снижается эластичность, но увеличивается ригидность (неподвижность) барабанной перепонки и базальной мембраны улитки и наступает отосклероз, тугоухость (пресбикузия). Выручают современные высококачественные слуховые аппараты.

Врач должен насторожить стареющего человека, что в случае нарушения обонятельных сенсорных функций в целях безопасности в доме следует приоборудовать дымовые датчики с блокировочной системой перекрытия подачи газа в конфорки плиты, поскольку пожилой человек со слабым обонянием может не почувствовать запаха газа и погибнуть.

У всех на виду с возрастом искажаются фигура (осанка) и походка, возникает сутулость, искривляется позвоночник (сколиоз, кифоз, лордоз), уродуется грудная клетка (куриная конфигурация), развиваются деформация и неподвижность суставов (анкилоз), плоскостопие и снижается рост человека (каждые 20 лет уменьшается на 1,3 см). Для профилактики искривления позвоночника и сохранения правильной осанки рекомендуется тяжелые сумки (15 кг и более) носить в обеих руках или пользоваться рюкзаком [23].

Перечисленные типичные признаки старения ухудшают качество жизни и обусловлены атрофией мышц (до 30% от массы тела), в первую очередь в нижних конечностях и туловище, и снижением эластичности и гибкости связок из-за их обызвествления (петрификации), вследствие чего они не в состоянии сдерживать позвоночник в обычном положении и человек сгибается. Одновременно наступает перестройка костей: масса костного вещества снижается до 15%, к 70 годам прочность трубчатых костей на изгиб уменьшается в 2 раза, в суставах формируются костные выросты – экзостозы, затрудняющие движение (остеофиты – птичьи шпоры). Остеопороз (разрежение) и остеомаляция (размягчение) костной ткани с потерей кальция ускоряют износ костной системы организма, что вызывает боли в спине и суставах. Регулирует уровень кальция в организме паращитовидная железа (паратгормон) [18]. Вымывания кальция создают склонность к переломам (шейки бедра, лучевой кости, позвоночника) [4]. При прогрессировании нарушения минерального метаболизма наступает одеревенение позвоночника (болезнь Бехтерева) или поражение суставов уратами (подагра) [18, 23].

Усугубляет извращение конституции человека ожирение, которое также сокращает продолжительность жизни на 7–10 лет и ускоряет развитие атеросклероза в 2, гипертонической болезни в 3, а сахарного диабета в 9 раз. Лишний килограмм массы тела повышает артериальное давление в среднем на 2–3 мм рт.ст. Известны 3 вида ожирения – алиментарное (переедание), наследственное (наличие гена ожирения) и эндокринное (атрофия и заболевания половых желез – гипогонадизм, гипотиреоз, гиперкортицизм – повышенная функция надпочечников); и 3 степени ожирения: I – избыток массы тела на 10–30% (ИМТ – более 30 кг/м²), II – на 30–50% (ИМТ – более 35 кг/м²), III – на 50–100% (ИМТ – более 40 кг/м²) и IV – более 100%.

В частных клиниках предлагают своеобразные методы лечения ожирения: введение в желудок баллончика, формирование малого желудка путем его ушивания или резекции части желудка, а также иссечение жировой ткани на животе и бедрах. Однако за одну операцию допустимо удалять не более 5 кг жира, а тучный человек хочет избавиться от 20 до 40 кг лишней массы тела, следовательно, хирургическое вмешательство малоэффективно.

При повышенном питании человек полнеет, у него вырисовываются выраженные округлые очертания туловища и второй подбородок, кроме этого у мужчин происходит увеличение жира на шее, перед-

ней брюшной стенке, а у женщин в области молочных желез, бедер и ягодиц. Жировая складка на животе не должна превышать 2,5 см, идеальные параметры талии у мужчин – менее 94 см, у женщин – менее 80 см. Замечено, что увеличение ширины талии на 1 см указывает о прибавке массы тела на 1 кг [9]. Суть своей изящной талии четко разъяснила известная балерина Майя Плисецкая. При ее материальном достатке она заявила: «Я всегда голодная» [8].

Сейчас не в моде пышные силуэты тела, которыми отличались женщины на картинах Рафаэля Санти и П. Рубенса, намного здоровее выглядят элегантным и моложавым. А в прежние исторические времена, например, в Древней Персии, человек с большим ожиревшим животом не имел права показываться в обществе, афишируя чрезмерное чревоугодие и неумеренность [8].

Теперь принято определять массу тела по индексу (ИМТ). Расчет его прост: собственный вес в килограммах разделить на рост в метрах, возведенный в квадрат. Нормальным считается ИМТ, равный у мужчин 19–25 кг/м², у женщин – 19–24 кг/м². Возможностей попасть в списки долгожителей гораздо больше у худых, чем у полных. Вдобавок ко всему, досадное заблуждение у тех, кому нравится полнота, которые считают ее завидной красотой и символом благополучия, но они рано покидают жизнь [21].

Тучных людей обычно сопровождают отеки голени и щиколоток (лодыжек), варикозное расширение вен нижних конечностей, радикулит, боли в пояснице (прострел-люмбаго) и вниз по ноге (ишиас), а также «зеркальная болезнь», когда из-за огромного живота свои половые органы можно увидеть только в зеркале. Если такие люди еще и курят, то к ним «подкрадываются» болезнь Рейно и перемежающаяся хромота (облитерирующий эндартериит) как результат прогрессирующего сужения сосудов и снижения кровотока в верхних и нижних конечностях от никотиновой интоксикации. Исход иногда грустный – ампутация обеих ног [2]. Старческая полиморбидность (число болезней у одного человека) характеризуется тем, что чаще вкупе бывают у людей преклонного возраста 4 заболевания: артериальная гипертензия, стенокардия, ишемия головного мозга и остеохондроз позвоночника, ясно, что необходимо учитывать и гендерные частоты – преимущественные болезни у женщин и мужчин [6].

Сенильные оккультные изменения происходят во всех внутренних органах, в первую очередь страдают сердце, легкие, почки и головной мозг [21]. Это обязывает участкового терапевта при каждой встрече с пожилым пациентом регистрировать кровяное давление, пульс, ЭКГ; назначать спирометрию, гастро- и колоноскопию, УЗИ щитовидной железы, печени и почек; женщин направлять к гинекологу, а мужчин – к урологу; анализировать общие показатели анализов крови, мочи и следить за уровнем холестерина, триглицеридов и глюкозы [12].

С возрастом снижается растяжимость и эластичность коронарных артерий и сужается их просвет, что ухудшает поступление к сердцу кислорода (гипоксия) и способствует возникновению ишемии, диффузного кардиосклероза, ослаблению активности сердца и гипертрофии левого желудочка (масса сердца за год увеличивается на 1 г).

Клинически указанные патологические процессы проявляются одышкой, перебоями в работе сердца (аритмией) и учащением пульса, стенокардией («груд-

ной жабой») или ишемической болезнью сердца (ИБС). С позиции антистарения врач с помощью специальных фармакологических препаратов может затормозить (купировать) перестройку сердца и предложить пациенту план профилактических мероприятий с прицелом на многолетнюю комфортную жизнь [10, 14].

Легкие стареющего организма располагаются на 2 см ниже, в них на 40% уменьшается количество альвеол, изменяется растяжение и снижается вентиляция легких, проявляющаяся гипоксемией артериальной крови и эмфиземой. Возрастной остеохондроз грудного отдела позвоночника сковывает подвижность ребер и искривляет грудную клетку (бочкообразная форма, грудной кифоз), в итоге возрастает одышка и частота дыхания до 24 раз в минуту (обычно за минуту совершается 12–16 дыхательных циклов, такой тип дыхания называется эйпноэ – хорошее дыхание).

Наряду с этим сутолусть и сгорбленность тоже затрудняют дыхание, лишь при правильной осанке живот, грудная клетка и спина могут двигаться в одном ритме с легкими, обеспечивая достаточную аэрацию организма. Эти особенности необходимо разъяснять пожилому человеку. Враг легких стареющего человека – курение. Каждая сигарета укорачивает жизнь примерно на 5–7 минут, курение 1 пачки в день сокращает жизнь на 7 лет, а 2 пачек – на 10–15 лет [1].

Почки с возрастом опускаются (птоз) и атрофируются (на 15%), число нефронов и клубочковая инльтрация уменьшаются, снижается кровоток, затрудняется диурез – движение мочи из почек (диурез снижается до 50%). Мочеточники удлиняются, сфинктеры их ослабевают (атония). В мочевом пузыре – атрофия мышц, частое мочеиспускание, ночное недержание мочи (никтурия). Возможны птоз матки в глубину таза и выраженная атрофия ее с менопаузой. К 70 годам наступает тотальный склероз и атрофия яичников, а у мужчин после 80 лет в 95,5% случаев диагностируется аденоматозная гиперплазия предстательной железы, нередко переходящая в рак, что подтверждается онкомаркером «общий PSA» [7]. Врач должен помочь пожилому человеку замедлить эти естественные возрастные изменения в органах, минимизировать факторы риска развития полиморбидности.

При инволюции органов пищеварения сокращается число зубов, идет их разрушение, сначала теряются боковые зубы, а затем – передние. Падает функция слюнных желез, а недостаток слюны дает сухость и неприятный запах изо рта (халитоз), в желудке явления птоза, атрофия слизистой и гастрит (бутербродная болезнь), в толстой кишке замедляется перистальтика и снижается кишечная секреция, что увеличивает время прохода каловых масс и способствует запорам (задержкам дефекации более 48 часов). А длительные запоры становятся причиной расширения и удлинения толстой кишки (мегаколон) и возникновения геморроя в прямой кишке. Бродильная и гнилостная микрофлора кишечника брожению подвергает углеводы и клетчатку, а гниению – белковые и азотистые вещества, что при запорах вызывает усиленное газообразование (метеоризм). Вырабатываемые газы (60% азот, 20% водород, 5% углекислый газ) выпускаются из кишечника в 70% случаев бесшумно, человек «пускает ветры» через задний проход примерно 15 раз в сутки [23].

Для снижения в толстой кишке условно-патогенной микрофлоры и восстановления биоценоза

кишечника вводят пробиотические культуры – бифидобактерии и молочнокислые микроорганизмы, которыми насыщены биокефир, биопростокваша и финский биобаланс.

В преклонном возрасте масса и размеры печени уменьшаются, к 80-летию на 1/3, а в желчном пузыре нарушается эвакуация желчи и к 75 годам у 20% мужчин и у 35% женщин образуются камни (калькулезный холецистит).

Старение сопровождается ослаблением функции поджелудочной железы и увяданием В-клеточных островков Лангерганса вследствие фиброза и липоматоза органа, что осложняется появлением сахара в крови (гипергликемией) и моче (глюкозурией). Нередко сахарный диабет ускоряет развитие атеросклероза, трофических язв, гангрены нижних конечностей (диабетическая стопа), нефропатии и слепоты (ретинопатия). Сахарный диабет неслабо прогрессирует при повышенной массе тела. Если вес туловища больше нормы на 25% и более, то сахарный диабет встречается в 3,8 раза чаще [15].

Щитовидная железа у пожилых людей теряет до 1/3 своей массы (гипотиреоз), но при дефиците в питьевой воде йода, наоборот, увеличивается в размерах, образуя зоб (струму). Избыток тироксина у людей старшего возраста может привести к нарушению ритма сердца и пучеглазию (экзофтальму). С возрастом изменяются и защитные силы организма (иммунитет). Такое случается из-за уменьшения количества лимфоидной ткани, которая претерпевает сокращение клеточного самообновления и фиброзируется. Снижение иммунитета исключает толерантность к инфекционным и соматическим заболеваниям, которые ускоряют старение и вносят существенный дискомфорт в жизнь, поэтому они должны обходить стороной пожилого человека. Во избежание простуды стоит позаботиться о сезонной одежде в мороз, ветер и дождь.

После 40 лет возрастает свертывающая система крови за счет повышения уровня фибриногена и фактора VIII, что создает угрозу внутрисосудистого тромбообразования и тромбозам. Уменьшает свертываемость крови ацетилсалициловая кислота (аспирин).

Больше всех страдает головной мозг, у старых людей гибнут нейроны, и его масса постепенно сокращается до 20% (с 1400 до 1160 г). Атрофия головного мозга и возрастные изменения гипоталамуса являются основными «виновниками» развития артериальной гипертензии, коронарной недостаточности, диабета, атеросклероза, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Центральная нервная система очень чувствительна к геофизическим явлениям. Магнитные бури, перепады атмосферного давления, смена температур оказывают неблагоприятное действие на пожилых людей, вызывая боли в суставах, сердце, головную боль [21]. Чем больше масса тела человека, тем меньше крови поступает в головной мозг, поскольку лишние жировые отложения требуют дополнительного питания. Ослабление кровообращения в головном мозге сопровождается расстройством питания (ишемией), снабжения кислородом (гипоксией) и атрофией тканей мозга, что клинически проявляется головокружением (вертиго) и ослаблением памяти (деменцией). Головокружение может вызывать нарушение координации движения с потерей равновесия и падением, что встречается у 1/3 людей старшего возраста [4]. Мучает пожилых мигрень, в 3 раза чаще поражающая женщин, сильная головная боль захватывает затылочную часть головы, вызывая тошноту и рво-

ту (помогает, если положить отвлекающий горчичник на затылок). Когнитивные процессы (память, внимание, мышление, способность понимать происходящее, умственная работоспособность) могут быть связаны с бессонницей. Формы бессонницы различны: трудность засыпания, сон с пробуждениями, быстрое прекращение сна. Во сне человек восстанавливает свои физические и психические силы, а бессонница истощает организм. О борьбе с бессонницей Народная артистка Татьяна Ивановна Пельцер серьезно утверждала: «Чтобы уснуть, я считаю до 5 ... утра». При нарушении сна (инсомния) около 15% людей старшего возраста пользуются лекарствами. Нельзя принимать снотворное длительное время, чтобы исключить психологическую зависимость; кроме того, они дают сонливость и шаткую походку днем. Для улучшения засыпания приветствуются перед сном спокойная прогулка на свежем воздухе, затем теплая ванна и отказ в вечернее время от телевизионных передач.

Научные исследования академика Н.П. Бехтеревой показывают, что в коре головного мозга насчитывается 12 млрд нервных клеток, но обычно используется весьма незначительная часть. Для профилактики когнитивных нарушений она советует пожилым людям проводить тренировку мозга путем повышения умственной активности. Мозг следует «муштровать» и надо сильнее загружать свою память. С этой целью переключаться на разные занятия, играть в шахматы, шашки и бильярд, разгадывать ребусы и кроссворды, интересоваться событиями в мире, стимулировать интеллект – посещать концерты, выставки, музеи, театры, постоянно читать книги и журналы (люди перестают мыслить, когда перестают читать). Для профилактики когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста необходимо снижать дефицит микронутриентов, назначая витаминно-минеральные комплексы [22].

Преклонный возраст сказывается и на состоянии психики. Если человек не позволяет себе излишеств, не ленится вести здоровый образ жизни, поддерживает свое физическое положение на хорошем уровне, со стройной фигурой и правильной осанкой, то у него и психическое состояние безупречное (В здоровом теле – здоровый дух). Здоровая психология позволяет быть с собой в ладу и запрограммировать себя на оптимизм и позитив, видеть все в светлых тонах, не обращать внимания на некоторые недостатки близких (Кто без греха?!), жить заботами о детях и внуках (давно известно: добрые люди живут дольше), дома создавать радостную атмосферу, тех слов, где есть хоть капля яда, и в шутку говорить не надо. Мрачный, злостный, желчный человек чахнет и сам себе укорачивает свой век. Положительно влияют на психику пожилого человека и продлевают жизнь хозяину на 5 лет домашние животные [8].

Правду говоря, не все пожилые люди знают, что внутри каждого человека действуют биологические (физиологические) часы, регулирующие суточный (циркадный) ритм обмена веществ (метаболизм), чередование сна и бодрствования. В одно и то же время дня включаются функции внутренних органов и выделяются пищеварительные соки и ферменты. Утром разумнее избегать насыщения сладостями, так как поджелудочная железа после ночи не сразу вступает в работу и принятый сахар принесет вред здоровью.

При засыпании понижается температура тела, АД, замедляется пульс и дыхание, деятельность органов утихает. С 5 утра до 13 часов наивысшая ра-

ботоспособность у «жаворонков» (Кто рано встает, тому Бог подает), а с 16 до 22 часов наибольшую активность проявляют «совы». Согласно биологическим часам гипертоникам лекарственные препараты рекомендуется принимать в промежутке от 15 до 17 часов, поскольку максимальный подъем АД отмечается в период 18–20 часов. Стоит учитывать и то, что длительные перемещения самолетами через временные пояса вызывают диссонанс биологических ритмов и для нормализации биологических часов и акклиматизации старому человеку требуется не менее 2 недель (Слова из песни: «Старость меня дома не застанет, я в дороге, я в пути!»). Регулирует биоритмы гормон верхнего придатка мозга (шишковидная железа или эпифиз) – мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин), который синтезируется в темное время суток и является также антиоксидантом [17].

Подробно изложив возрастные клиничко-анатомические изменения в органах и тканях человека, будет к месту перейти к профилактическим мерам замедления старения и формированию полноценного долголетия.

К благоприятным условиям жизни относится проживание в деревянном доме на свежем воздухе в сельской местности вдали от промышленных центров и автомобильных магистралей, насыщенных вредными химическими веществами, дымом и выхлопными газами машин. Кстати, замечено, что проживающие за городом живут на 5 лет дольше [21].

Для душевной гармонии пожилого человека хорошо бы в квартире произвести комплекс преобразований, дизайн интерьера с яркими красками: покрасить входную дверь в светлые тона (желтого, бордового, коричневого); стены поклеить обоями с радующими глаза рисунками, паркет целесообразно покрыть яркими дорожками; освещение во всех помещениях создать хорошее, в ночное время следует включать фонарики-ночники; в ванной оборудовать поручни или опоры, поставить устойчивую скамейку, на полу разместить резиновый коврик. Стол и стулья должны позволять правильно сидеть. На столе требуется пюпитр, держащий книгу на достаточной высоте и наклонно к столу, чтобы верхнюю часть туловища не надо было напрягать и сутулиться. Нормальная высота стула и кресла должна соответствовать длине голени и чтобы нога упиралась в пол. Идеально, если спинка стула располагается ниже лопаток и поддерживает туловище. Создавая в квартире оазис спокойствия и уюта, особого внимания требует кровать, ее надо расположить так, чтобы спать головой на север. Сон на полужесткой ровной кровати сохраняет физиологические изгибы позвоночника и полностью расслабляет мышцы. Ортопедическая подушка укрепляет шейные позвонки и нормализует кровообращение головного мозга. Свежее ароматное приятного цвета постельное белье обеспечивает хорошее настроение, а синее, черное или красное с изображением хищных зверей и автомобилей действует отрицательно. Одежда тонкая, но не допускающая охлаждения тела во время сна. Спать полезнее в прохладной комнате (оптимальная температура 17–22°C). Микроклимат жилища создают кондиционер, приборы для увлажнения воздуха и УФО (кварцевание с целью обеззараживания воздуха) [2].

Для самоконтроля собственного здоровья стоит приобрести напольные весы, аппарат измерения кровяного давления и глюкометр, что создаст возможность регулярно сообщать участковому терапевту

показатели ИМТ, АД и уровня сахара в крови и позволит своевременно предупредить болезнь, обнаружить ее в начальной стадии.

Желательно заменить тарелки на более мелкие по размеру, что позволит растянутый желудок сократить до нормального объема (350 см³) и выработать привычку съедать небольшие порции. Увеличенный (растянутый) желудок искажает функцию диафрагмы, что ухудшает дыхание (одышка) и сердцебиение (учащение пульса). Важный совет пожилому человеку: «Ты много не съедай в один присест – излишняя еда тебя же съест» [8]. Алюминиевые кастрюли и пластмассовая посуда сейчас считаются вредными, лучше иметь посуду глиняную, стеклянную, эмалированную, а ложки и вилки мельхиоровые или из нержавеющей стали [21].

Спутником долгожителя является домашняя аптечка, которая предназначается для поддержки и сохранения здоровья. В аптечке обычно находятся градусник, йод, бинт, лейкопластырь, вата, перекись водорода, питьевая сода, бриллиантовая зелень, нашатырный спирт, валидол или валокордин, нитроглицерин, аспирин, мазь от ожогов, настойка календулы, горчичники и медицинские препараты, назначенные врачом. Время от времени проводят ревизию аптечки и выбрасывают лекарства с истекшим сроком пользования. Но самолечение и народная медицина для пожилых людей табу.

Снижение активного движения и продолжительное физическое бездействие ускоряют наступление старости. Согласно данным статистики, малоподвижный образ жизни (гиподинамия) ведут 80% людей старшего возраста, игнорируя достоверные факторы долголетия, к которым относятся гимнастика, ходьба, бег, езда на велосипеде, игры в теннис и волейбол, плавание, летом морские купания, зимой лыжные прогулки.

Врачи рекомендуют прежде всего утреннюю гимнастику продолжительностью 20–30 минут. Она вызывает активное функционирование многих внутренних органов, снимает напряжение и вселяет бодрость на весь день (Здоровье в порядке – спасибо зарядке!). Сейчас для физической тренировки в городах почти в каждом дворе вмонтированы разнообразные тренажеры, следовательно, утреннюю гимнастику можно заменять тренировкой на тренажерах. Во время выполнения упражнений нужно регулярно отдыхать и проверять пульс, чтобы избежать аритмии. Нетренированное сердце вынуждено работать интенсивно и учащенно. Сразу после упражнений нежелательно пить холодные напитки и принимать холодный душ, так как такой стресс сильно напрягает стареющее сердце.

Известный постулат «движение – это жизнь» знают все. Желая жить долго не старея должен увлечься ходьбой и проходить в день пешком 3–5 км (10 тысяч шагов). Такая ходьба оздоравливает сердце, кровеносную систему и легкие. Неплохо бы поездки в троллейбусе, автобусе и трамвае заменить ходьбой, а подъемом на лифте пользоваться как можно реже. Если нет одышки, лучше подниматься по лестнице самостоятельно. При хронической венозной недостаточности нижних конечностей использовать компрессионный трикотаж (чулки) с утра, когда отек на ногах минимальный, в течение всего дня, постоянно [11].

Полезно ходить побыстрее, минут 40 в день, ходить прямо, не сутулясь и не сгибаясь, чтобы не

затруднять функцию легких и сердца. Теперь в моде скандинавская (норвежская) ходьба с палками. При прохождении 1 км теряется около 10 г жира; для потери 16 г жира нужно пройти 3,5 км, а 70 г жира исчезнет из организма только после 8,5 км. Снижать массу тела положено медленно, не более 2 кг в месяц.

Легкий бег трусцой – прекрасное средство увеличения мышечной активности, гибкости в суставах и глубины дыхания; пульс тренированного бегуна 40 ударов в минуту, а у малоподвижного пожилого человека – 80–90. Мышечная активность «сжигает» калории и, тем самым, предотвращает появление жира и избыточной массы тела. Признано давно, что при регулярных занятиях бегом в равномерном невысоком темпе инфаркт миокарда практически невозможен (Бегом от инфаркта!). Без движения долгой жизни не получится.

Катание на велосипеде направлено на развитие упругости и подвижности связок и мышц нижних конечностей и спины, а также обеспечивает движение всех элементов коленного сустава. Крутить педали на тренажере – значит тренировать сосудистую систему ног, что весьма ценно при варикозном заболевании вен. А у любителей играть в волейбол или теннис укрепляются не только мышцы ног, но и мышцы верхних областей тела, что нормализует фигуру, осанку, походку и не допускает болезнь Паркинсона. Плавание предупреждает боли в спине, улучшает кровообращение и тренирует мышцы рук, ног, живота, ягодиц. Летом особенно полезно для оздоровления купаться в Черном море Крыма (талассотерапия), там дышать целебным морским воздухом с положительными ионами и ходить босиком по песку пляжа Евпатории. Но загорать необходимо в меру, поскольку повышенная инсоляция от солнечных лучей вредна пожилым людям. Особенно активно такое происходит с 11 до 15 часов, когда совершается чрезмерное ультрафиолетовое обжигание обнаженных участков тела с непредсказуемыми осложнениями (ожоги, пигментные новообразования) [7]. Для защиты глаз от ослепительного солнца обязательно пользоваться пляжным зонтом, солнцезащитными очками и легкой шляпой с широкими полями. Большинство «пенсии» с солидным багажом лет в больших и малых городах переселяется в летние коттеджи, чтобы вырастить овощи, ягоды и фрукты. Безусловно, двигательная активность, сезонная трудотерапия в саду и огороде полезны, но при относительном здоровье. Гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов сердца и головного мозга при физической нагрузке могут закончиться печально. В этой связи участковый врач должен призывать дачника следить за состоянием сердечно-сосудистой системы (пульс, ЭКГ), показателями кровяного давления и чаще советоваться с ним [14].

Зимой лыжные прогулки – панacea по профилактике патологии в стареющем организме. В этом отношении лыжи являются более универсальными по воздействию на мышцы рук, ног, плеч и спины, чем другие виды упражнений (ходьба, бег, плавание); они тренируют сердце и сердечно-сосудистую систему, повышают аэрацию легких, развивают подвижность суставов и гарантируют бодрость на долгие годы [19].

Необычайно быстрым проявлением оздоровительного эффекта обладает баня, кто в бане парится, тот не старится [23]. С древних времен признана закалывающая польза бани, где благодаря обильному потоотделению под действием жара легко выводятся шлаки – вредные вещества метаболизма (Вообще, слово баня означает «изгоняю боль и грусть»). Похлестывание

березовым или дубовым веником активизирует процессы кровообращения и деятельность сердца; ускоряется кровоток, изменяется артериальное давление, сердце сокращается чаще. Принято голову не мочить, надевать шапочку и сначала парить ноги, чтобы кровь отхлынула от головы и тем самым разгрузила сердце. Двойной омолаживающий эффект от бани или сауны – с бассейном. Однако пожилым людям после инсульта, инфаркта миокарда и с кардиосклерозом париться опасно из-за возможных витальных осложнений, разрешается лишь в парилке погреться.

Во многих банях действуют массажные кабинеты. Общий массаж улучшает кровообращение, снимает напряжение мышц туловища и успокаивает нервную систему.

Ванна также одно из лучших средств борьбы со старением. Ванны делают контрастными (чередуют горячую 41–43°C и холодную 14–15°C воду), солевыми (с морской или поваренной солью) и травяными (с настоем из листьев ромашки, мяты, череды). При приеме ванны с поверхности тела удаляются отходы обмена веществ, мочевина, сжигаются жировые отложения. После ванны человек ощущает наслаждение (кайф) и быстрее засыпает (попадает в объятия Морфея).

Нельзя погружаться в ванну с полным желудком, сразу после еды, и находиться в ней дольше 20 минут. Горячая ванна (более 40°C) не показана людям старшего возраста.

В пролонгировании жизни главная составляющая – фактор рационального питания, это мощный союзник в борьбе со старостью. Прежде всего необходима коррекция питания с учетом возраста и особенностей состояния человека [9, 13, 19]. Важно соблюдать баланс между энергией, полученной с пищей, и энергозатратами организма. Для этого диетологи рекомендуют вести индивидуальный дневник питания, в котором записывать каждый день калорийность съеденной пищи и израсходованной энергии при разных видах нагрузок, используя соответствующие таблицы. Расчет простой: съели лишние 300 ккал, для баланса надо заняться ходьбой в течение часа, на что потратятся как раз эти лишние 300 ккал. Или другой пример: в таблице калорийности указано, что в 100 г шоколада содержится 500 ккал, чтобы не набрать лишний вес тела, именно на эту сумму следует снизить прием остальной пищи [21].

Энергетическая суточная потребность у мужчин и женщин, не связанных с физическим трудом, составляет в среднем 2000 ккал/сут. и 1600 ккал/сут. соответственно. Когда энергетическая ценность дневного рациона человека и усвоенной пищи превышает его энергозатраты (лимит килокалорий), то образуется избыточное количество жира и массы тела. При этом следует запомнить, что превышение суточной калорийности пищи над энергозатратами на 200 ккал в день увеличивает количество жира в организме приблизительно на 20 г в сутки, за год его накапливается 7 кг. С другой стороны, достаточно снизить суточный калораж до 1400–1600 ккал и будет уменьшаться вес тела на 1–1,5 кг в месяц, а за год наступит похудение на 12–18 кг.

Совершенно очевидно, что в пожилом возрасте полезно принимать пищу дробно, 5–6 раз в день, через 3–4 часа, но небольшими порциями. Подсчеты показывают, что во время завтрака целесообразно употреблять только 18% дневного рациона, а на второй завтрак

оставить 12% (всего будет треть от дневной нормы). В обед положено использовать весьма значительную долю – 40% суточной потребности в еде. А полдник и ужин составляют еще одну треть (20% и 10%). Ужин не позднее 18 часов [9]. Перед едой полезно выпить стакан дегазированной воды, а трапезу начинать с овощного салата, заправленного не сметаной или майонезом, а подсолнечным маслом. Нельзя заменять обед несколькими чаепитиями с бутербродами или печеньем, желудок требует нежирный суп. Не допускать переедания, жевать пищу тщательно и долго (до 150 раз), чтобы заглушить центр аппетита головного мозга и наступило чувство насыщения, удовольствия трапезой (не использовать в период обеда специи и алкоголь – они повышают аппетит) [21].

Белки в организме пожилого человека обновляются на порядок медленнее, а значит, и потребность в них из пищи сокращается, суточная норма для старых мужчин – 60 г, для женщин – 55 г. Предпочтительны для преклонного возраста такие источники животного белка, как молочные продукты (нежирные творог, сыр, молоко), рыба, мясо кур, цыплят (без кожи), кроликов и растительные белки (бобовые, зерновые культуры). Умеренное употребление продуктов животноводства позволяет предупредить поступление в организм холестерина и пуринов. Кстати, в Японии долгожители питаются исключительно рыбой.

Липидный обмен у пожилых людей также замедляется. Жиров нужно потреблять как можно меньше, поскольку их отложение старым людям очень сложно преодолеть. В среднем, для людей старшего возраста полагается жиров, как и белков, мужчинам 60 г, женщинам 55 г. (Наука утверждает: чем меньше жирной пищи в меню, тем длиннее жизнь). Мало шансов на долгую жизнь дают продукты со скоплением чистого холестерина: сливочное масло, бараний жир, свинина, сало. Они быстро повышают уровень холестерина в крови (намного больше 5 ммоль/л). К тяжелым продуктам еще относятся мозги, баранина, гусь, утка, икра черная и красная, способствуя развитию атеросклероза сосудов сердца и головного мозга. Одновременно эти продукты трудно и длительно перевариваются, что создает лишнюю нагрузку на печень и сердце. Нежирные мясо, колбасы, сардельки, сосиски или ветчину рекомендуется есть лишь 1 раз в день, а два раза в неделю вообще исключить их из питания, заменяя творогом, сыром или рыбой.

Относительно яиц. Злоупотреблять ими неразумно, желтки начинены чистым холестерином (570 мг на 100 г съеденной части продукта), а холестерин для пожилых – убийца. Кроме того, сейчас яйца заражены сальмонеллезом, в сыром виде теперь яйца не употребляют. Время Шаляпина прошло, когда Федор Иванович перед концертом для звучания голоса выпивал пару яиц.

Углеводы в питании людей с большим запасом лет должны встречаться в малом количестве, что обусловлено возрастным снижением выносливости к глюкозе из-за изменения инсулярного аппарата поджелудочной железы и возможностью образования жира из углеводов. Для пожилых количество углеводов не может превышать у мужчин 300, а у женщин 250 г в день. Отсюда лучше всего исключить из диеты сладости: сахар, варенье, кондитерские изделия, мороженое, конфеты, шоколад. В сахар (глюкозу) легко превращаются крахмал картофеля, углеводы хлеба, булки, макарон.

Посмотрев в таблицу суточного набора некоторых продуктов для питания лиц пожилого возраста, легко убедиться, что нормы значительно редуцированы: хлеб – 100 г, макаронные изделия – 10 г, крупа – 25 г, картофель – 150 г. Такие показатели зримо демонстрируют, что люди не умеют правильно пользоваться продуктами питания, никогда педантично не соблюдают принятых норм, позволяют себе изобилие, и потому прогрессивно полнеют и укорачивают свое земное существование (тут актуально нравоучительное изречение: «В еде не проявляй упорства, помни – всякая болезнь бывает от обжорства») [8, 15].

Голодание как метод лечения ожирения в настоящее время не применяют, больше импонируют разгрузочные дни, которые положено устраивать 1 раз в неделю. При молочной разгрузке 6 стаканов молока на весь день или 1,5 литра кефира на 5 приемов в течение дня; при яблочной – 1,5 кг несладких сортов в 5 приемов; в овощные дни употреблять 1,5 кг сырых овощей (помидоры, огурцы, капуста, морковь). Реплика: в монастырях православные люди соблюдают постные (разгрузочные) дни в понедельник, среду и пятницу [13].

Губительны для желудка и зубов слишком горячие (свыше 60°C) и холодные (ниже 8°C) блюда. Категорически противопоказано есть на ночь, так как переполненный желудок давит на диафрагму и затрудняет работу сердца. Причем из-за этого сон беспокойный, а в зоне сердца – пугающие приступы покалывания [16].

Желательно все блюда готовить без соли, на растительном масле. Соль, кроме вреда, пожилым людям ничего иного не сулит, она удерживает в организме воду и тем самым создает отеки на лице и ногах. Требуется соли всего-навсего 5 г в сутки, что человек сполна получает с пищей (хлеб, сыр и др.). Еще требуется ограничить общее количество питья и, в первую очередь, крепкого чая, кофе и газированных напитков (последние вздувают живот). Чай и кофе порождают усиленное сердцебиение и относятся к мочегонным жидкостям, поэтому лучше на английский манер разбавлять их молоком. Более полезный чай из сушеных ягод шиповника с мятой или листьев кипрея (иван-чай). Заостряю внимание на том, что чай надо пить только свежесваренный, повторно разогревать чай нельзя, так как при этом возрастает содержание производных гуанина, оказывающих неблагоприятное воздействие на центральную нервную систему человека. Норма жидкости в день – не более 1,5 л (пять стаканов). Избыток выпитого проявляется лишней нагрузкой на почки и сердце, а также отеками.

Наилучшими свойствами обладают ключевая вода и талая (замороженная ключевая). Такая вода не содержит газов, лишней соли и приятна на вкус. Вот что говорил об этой воде художник И.Е. Репин в день своего 85-летия: «Я не сомневаюсь в том, что бодрость и крепость мне придает наряду с вегетарианской диетой ключевая вода, которую я пью каждодневно из источника в моих пенатах».

В жару утоляют жажду кроме ключевой воды несладкий клюквенный морс и хлебный квас. Минеральная вода имеет преимущественно лечебное назначение, поэтому ее употребление не всем разрешается.

Г. Шелтон создал таблицу совместимости продуктов, по которой дозволено, например, соединять овощи, картофель и масло растительное; сметану с крупами (кашами), хлебом, творогом и т.д. А вот

жирная пища с холодной или газированной водой несовместима, поскольку может произойти «заворот кишок» – перекручивание петель тонкой кишки с непроходимостью и гангреной [13].

О неприятных свойствах пищевых консервантов, красителей и ароматизаторов опубликована жуткая информация. Оказывается, эти синтетические ингредиенты извращают у человека запах пота, создавая специфическое весьма неприятное амбре, с которым трудно бороться [16, 23].

Нет надобности в комментариях, что фрукты и овощи должны занимать особое место в рациональном питании пожилых людей. Каждый день необходимо съесть не менее 500 г овощей и фруктов. Они славятся тем, что вмещают в себя много полезных витаминов, минеральных солей и пищевых волокон, эффективно воздействуют на секреторную деятельность пищеварительных желез, оказывают нормализующее влияние на кишечную микрофлору (биоценоз) и регулируют испражняющую функцию (не допускают запоров). («Блажен лишь тот, кто поутру имеет стул без принуждения, тому работа по плечу и все иные наслаждения»). Кроме того, овощи и фрукты поддерживают щелочную реакцию в организме (алкалоз) и нормальный уровень pH крови (7,35–7,45) [13].

Максимально ценны яблоки, о них даже придуманы сказки («О молодильных яблоках и живой воде»). Наиболее подходят для пожилых людей несладкие сорта, в первую очередь – антоновка. Много солей калия, необходимых для выведения жидкости из организма, содержится в абрикосах (кураге), персиках, бананах и в смородине. Признано, что они полезны для сердца, арбузы – для почек, сливы – для кишечника, для печени – свекла, для глаз – черника, а от подагры – опять-таки яблоки [21].

К.В. Процаев [17] призывает учитывать сезонность в питании. Например, при составлении программы антистарения на летние месяцы иметь ввиду жару и уровень инсоляции. Рекомендовать чаще пить воду, снизить калорийность в еде до 1100–1200 ккал/сут.; пища не должна быть горячей; избегать сладкого, жирного, мясного. Зимой снова увеличивать калораж пищи согласно климату и энергетическому балансу для пожилого человека.

Думая о долголетию в преклонном возрасте, следует регулярно принимать поливитамины с комплексами микроэлементов, нормализующих деятельность организма и снижающих темпы старения [22]. Иногда людям преклонных лет в аптеках предлагают иной витаминный препарат – «АЕВИТ» (витамин А против ухудшения зрения, витамин Е для омоложения). Отдельный прием витамина С (аскорбиновая кислота) в суточном режиме 0,5 г 3 раза в день увеличивает продолжительность жизни на 3 года.

Президент российского научного общества кардиологов академик Р.Г. Оганов недавно сообщил, что у старшего поколения России пять главных факторов риска: повышенный уровень холестерина и триглицеридов в крови, вредные привычки – курение, алкоголь и стресс, которые дают 87,5% от общей смертности. Научкой доказано, что при возможности избежать этих факторов пожилой человек может прожить на 17–18 лет дольше. Помогут решить эту проблему такие элементы здорового образа жизни, как рациональное питание, физическая и умственная активность, а также регулярные профилактические осмотры в поликлинике по программе антистарения.

Заключение

Цель представленной статьи направлена на расширение профессионального уровня врачей в новом, креативном профиле здравоохранения – антивозрастной медицине. Хочется надеяться, что изложенные научно-практические материалы об особенностях процессов старения человека и о мерах продления жизни «взорвут» у многих врачей безудержное желание пересмотреть свое отношение к пациентам пожилого возраста. После знакомства с этой статьей появится умение более аргументированно, компетентно оценивать состояние здоровья пациентов старшего возраста и составлять индивидуальные профилактические программы антистарения. Красной нитью должны проходить сочувствие, милосердие и заботливое отношение к людям преклонного возраста (Облегчи седому путь, помоги хоть малость, сам поймешь когда-нибудь, что такое старость). Недоброежелательность, невнимательное отношение персонала поликлиник и диспансеров, менторский тон вместо диалога, бестактность медицинских сестер, унижающих достоинство пожилых, недопустимы и наказуемы.

Врачу поликлиники важно знать, на что настраивать пациента и делать акцент при разработке алгоритма антистарения. Достоверно установлено, что, следуя принципам сохранения здоровья, можно значительно продлить и сделать более высокого качества жизнь. Прежде всего, врач обязан перманентно пропагандировать среди пациентов, настроенных на долгую жизнь, следующие заповеди: спать в прохладной комнате, перед сном принимать теплые ванны, не залеживаться по утрам; исключить бездействие, двигаться и не уклоняться от легкого труда (стараться поддерживать тонкую талию); ежедневно тренировать мозг, чтобы сохранить ясность ума на долгие годы; направлять свои эмоции сознательно и уверенно в положительную сторону, повседневные заботы утопить в море, а стресс смыть морской водой; загорать с умом; не допускать срыва регулярности диспансеризации для исследования состава тела (биоимпедансометрия) и ангиологического скрининга.

Каждый врач поликлиники уведомляет пожилого человека: если он хочет до глубокой старости быть бодрым, крепким, дееспособным, иметь здоровый внешний вид и осиную талию, то должен знать весь перечень полезных продуктов целебного питания. Бесспорно, максимальная польза: от разгрузочных дней, если исключить из рациона соль, сахар, животные жиры, но включить в диету рыбу, мясо птицы и кисломолочные продукты, не употреблять искусственных стимулов – кофе, чая, поглощать без меры овощи и фрукты (они должны составлять не менее 50% пищи).

Вполне понятно, пожилым людям обязательно проявлять умеренность в еде (не переедать), есть медленно и тщательно пережевывать пищу, вырабатывать привычку для продления жизни регулярно принимать поливитамины с микроэлементами.

Теперь, зная смысл старения и особенности организма в преклонном возрасте, врачу поликлиники легко профессионально предлагать стареющему человеку индивидуальные факторы, благоприятствующие долголетию, указывать на опасные моменты при выполнении физических нагрузок, на ценность рационального питания, давать советы по профилактике сенильных заболеваний и своевременно обнаружить начинающийся недуг. Перечисленные научно-практические мероприятия позволяют по-

вернуть стрелки часов обратно, а умереть пожилому человеку более-менее здоровым и как можно позже.

Список литературы

1. *Виленчик М.М.* Биологические основы старения и долголетия. Москва: «Знание», 1976. 160 с.
2. *Владиславский В.* Сколько жить тебе, человек? Минск: Высшая школа, 1981. 176 с.
3. *Гласс Джустин.* «Жить до 180 лет». М.: «Физкультура и спорт», 1991. 93 с.
4. *Зарудский А.* Падения как острое состояние в гериатрии // *Врач*, 2016. С. 25–29.
5. *Ильницкий А.Н. и соавт.* Превентивная гериатрия как новое направление клинической практики // *Врач*, 2015. С. 29–31.
6. *Кауров Б.А. и соавт.* Особенности частотного спектра заболеваний и полиморбидности у пожилых людей и долгожителей // *Клиническая геронтология*, 2014. № 1–2. С. 66–71.
7. *Колосов А.Е.* Продолжительность жизни при раке, саркоме, меланоме, лейкозе и лимфогранулематозе: Руководство для врачей. Санкт-Петербург – Киров, 2007. 432 с.
8. *Колосов А.Е., Одинцов Н.И.* Рациональное питание людей пожилого возраста и секреты долголетия. Киров, 2008. 56 с.
9. *Конев Ю.В. и соавт.* Питание лиц старших возрастных групп // *Клиническая геронтология*, 2014. № 1–2. С. 56–60.
10. *Лебедев А.А. и соавт.* От геронтологии к медицине антистарения // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*, 2014. № 2. С. 4–6.
11. *Литынский А., Шамараева И.* Лечение хронической венозной недостаточности как возраст-ассоциированной патологии // *Врач*, 2015. С. 3–6.
12. *Матюхина Е. и соавт.* Клинико-лабораторные аспекты феномена долголетия // *Врач*, 2015. С. 3–6.
13. *Мильчаков Д.Е.* Восстановительная и профилактическая роль питания при онкологических заболеваниях. Киров, 2013. 117 с.
14. *Округин С.А.* Случаи гибели больных хирургических стационаров от острого инфаркта миокарда // *Врач*, 2015. С. 72–74.
15. *Петрик Г.Г., Павлицук С.А.* Параметры гомеостаза, белкового и липидного обмена в зависимости от длительности сахарного диабета типа 2 // *Врач*, 2015. С. 78–82.
16. *Пинелис Ю.* Комплексная терапия хронического пародонтита у пожилых // *Врач*, 2016. С. 69–71.
17. *Процаев К.И.* Индивидуальные программы, учитывающие сезонные факторы в практике превентивной гериатрии // *Врач*, 2016. С. 38–40.
18. *Струков В.И. и соавт.* Персонализированный подход в терапии остеопороза у пожилых // *Врач*, 2015. С. 51–53.
19. *Титова Т. и соавт.* Оксидативный стресс и старение: возможности коррекции // *Врач*, 2015. С. 6–10.
20. *Трофимова С. и соавт.* Антивозрастная медицина – новое направление современной российской медицины // *Врач*, 2016. С. 3–5.
21. *Шаталова Г.С.* Целебное питание на основах энергетической целесообразности. М.: Культура и традиции, 1995. 288 с.
22. *Ших Е.В., Махова А.А.* Возможности витаминной профилактики когнитивных нарушений в пожилом возрасте // *Врач*, 2016. С. 29–35.

23. Этингер Л.Е. Тело человека: знакомое и незнакомое. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2011. 408 с.

References

1. Vilenchik M.M. Biologicheskie osnovy stareniya i dolgoletiya. Moscow: Znanie, 1976. 160 p.
2. Vladislavskiy V. Skol'ko zhit' tebe, chelovek? Minsk: Vysshaya shkola, 1981. 176 p.
3. Glass Dzhustin. «Zhit' do 180 let». Moscow: Fizkul'tura i sport, 1991. 93 p.
4. Zarudskiy A. Drop as sharp as in geriatrics. *Vrach.* 2016:25–29.
5. Il'nitskiy A.N. et al. Preventive geriatrics as a new direction of clinical practice. *Vrach.* 2015:29–31.
6. Kaurov B.A. et al. Features of the frequency spectrum of diseases and polymorbidity in older people and long-livers. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2014;1–2:66–71.
7. Kolosov A.E. Prodolzhitel'nost' zhizni pri rake, sarkome, melanome, leykoze i limfогranulematoze: Rukovodstvo dlya vrachey. Sankt-Peterburg–Kirov, 2007. 432 p.
8. Kolosov A.E., Odintsov N.I. Ratsional'noe pitanie lyudey pozhilogo vozrasta i sekrety dolgoletiya. Kirov, 2008. 56 p.
9. Konev Yu.V. et al. Food individuals of older age groups. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2014;1–2:56–60.
10. Lebedev A.A. et al. From gerontology to anti-aging medicine. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya,* 2014. № 2. S. 4–6.
11. Litynskiy A., Shamaraeva I. Treatment of chronic venous insufficiency age-associated disease. *Vrach.* 2015:3–6.
12. Matyukhina E. et al. Clinical and laboratory aspects of the phenomenon of longevity. *Vrach.* 2015:3–6.
13. Mil'chakov D.E. Vosstanovitel'naya i profilakticheskaya rol' pitaniya pri onkologicheskikh zaboлевaniyakh. Kirov, 2013. 117 p.
14. Okrugin S.A. Cases of death of patients with surgical hospitals from acute myocardial infarction. *Vrach.* 2015:72–74.
15. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A. Parameters of homeostasis, protein and lipid metabolism depending on the duration of diabetes mellitus type 2. *Vrach.* 2015:78–82.
16. Pinelis Yu. Complex therapy of chronic periodontitis in the elderly. *Vrach.* 2016:69–71.
17. Proshchayev K.I. Individual programs, taking into account seasonal factors in the practice of preventive geriatrics. *Vrach.* 2016. S.38–40.
18. Strukov V.I. et al. Personalized approach to the treatment of osteoporosis in the elderly. *Vrach.* 2015:51–53.
19. Titova T. i soavt. et al. Oxidative stress and aging: correction possibilities. *Vrach.* 2015:6–10.
20. Trofimova S. et al. Anti-aging medicine – a new direction of modern Russian medicine. *Vrach.* 2016:3–5.
21. Shatalova G.S. Healing food on the basis of energy expediency. Moscow: Culture and traditions, 1995. 288 p.
22. Shikh E.V., Makhova A.A. Possibilities of vitamin prevention of cognitive disorders in the elderly. *Vrach.* 2016:29–35.
23. Etinger L.E. Telo cheloveka: znakomoe i neznakomoe. Moscow: Institut obshchegumanitarnykh issledovaniy. 2011. 408 p.

УДК 614.275 – 615.03

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ КАСТРАЦИОННО-УСТОЙЧИВОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мазин П.В., Мазина Н.К.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является серьезной онкологической проблемой. Экономическое бремя лечения этого заболевания в последние годы увеличивается. Внедрение новых инновационных препаратов 2-й линии химиотерапии кастрационно-резистентных форм РПЖ (энзалутамид, кабазитаксель, абиратерон) в РФ затруднено из-за их высокой стоимости. С помощью анализа порога готовности платить (ПГП-анализа) установлено, что по состоянию на 2016 год энзалутамид обладал признаками пограничной приемлемости в бюджетных условиях РФ. Достижение порога бюджетной эффективности для 12-месячного курса энзалутамида до 2019–2020 года возможно при цене упаковки 114535 рублей без учета НДС.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак простаты, энзалутамид, абиратерон, кабазитаксель, доцетаксель, фармако-экономический анализ, порог готовности платить.

INNOVATIVE SECOND-LINE TREATMENT OF CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER: BUDGET IMPACT ANALYSIS

Mazin P.V., Mazina N.K.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

Prostatic cancer (PC) became serious oncologic problem with increasing economic burden. New 2-line chemotherapeutic options for castration-resistant PC forms (enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel) are too expensive for Russian budgets. Willingness-to-pay threshold analysis revealed marginal economic eligibility

of enzalutamide for Russian conditions. In 2019–2020 annual enzalutamide prescription may get budget acceptability threshold with pack price 114535 rubles without VAT.

Key words: castration-resistant prostate cancer (CRPC), enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, pharmacoeconomic analysis, willingness-to-pay threshold.

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых серьезных онкологических и медико-социальных проблем современности. По частоте выявления – это пятая в общей популяции и вторая среди мужчин распространенность рака. Составляя около 15% из всех диагностируемых у мужского населения злокачественных опухолей, РПЖ в то же время – пятая из преобладающих причин мужской смертности. Только в 2012 году было зарегистрировано 307 000 летальных исходов от рака простаты во всем мире [17, 19]. В США 1 из 7 мужчин сталкивается в течение жизни с данным диагнозом. В 2015 году у населения этой страны было выявлено 220 800 новых случаев этого заболевания, а 27 540 больных умерли из-за него [16]. В России за 2014 год было диагностировано 37 186 новых случаев РПЖ [3, 12].

Существует ряд особенностей РПЖ, делающих его непохожим на остальные злокачественные опухоли и затрудняющих экстраполяцию зарубежного опыта для борьбы с этим недугом в российских условиях. Во-первых, РПЖ отличается самыми мощными темпами прироста распространенности и смертности. В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин РФ РПЖ в 2004 году составлял 6,9%, а в 2009 – уже 10,7% [3, 12]. Первичная заболеваемость РПЖ только с 2000-го по 2010 год увеличилась в 2,2 раза (с 11,58 тыс. до 26,26 тыс. новых случаев в год), а распространенность за тот же период – в 2,8 раза [10]. Среднегодовой прирост заболеваемости составляет около 7,11%. [3, 12]. За период с 2004-го по 2014 год прирост по этому показателю составил 116,7% [3, 12]. В 2000 году на учете российских онкологов состояло 37 442 больных раком простаты, а в 2010-м – уже 107 942 пациента, что демонстрирует прирост в 155% [2]. При том, что показатели смертности от всех злокачественных опухолей в последние годы имеют тенденцию снижаться, смертность от РПЖ растет – за первое десятилетие нового века (до 2010 года) произошло ее увеличение с 8,23 до 11,61 на 100 тыс. населения [10]. Причины этого феномена не до конца осмыслены, что отражает наличие «белых пятен» в современном понимании патогенеза РПЖ.

Во-вторых, рак простаты является гормон-чувствительной опухолью только в начале своего роста, когда лечебный эффект может достигаться депривацией андрогенов (медикаментозной либо хирургической кастрацией). В государствах с достаточной монетарной поддержкой здравоохранения, таких как США или Евросоюз, РПЖ выявляется на ранних стадиях, и пациентам своевременно проводится хирургическое, лекарственное либо радиологическое лечение. Однако даже после этого в 20–30% случаев через 2 года после постановки диагноза заболевание прогрессирует в метастатические и резистентные к гормональной терапии формы [13]. Российская же эпидемиологическая специфика отличается от западной тем, что более половины впервые выявленных случаев РПЖ в нашей стране диагностируются на стадии местно-распространенного (III стадия – 35,3%) и метастатического (IV стадия – 17,8%) рака [10]. При этом до 20% выявляемых случаев опухоли обсуждаемого типа в РФ уже изначально устойчивы к гормонотерапии [1, 6].

В-третьих, несмотря на появление в последние годы большого количества новых эффективных препаратов для лечения самых тяжелых форм РПЖ (энзалутамид, абиратерон, кабазитаксель и др.), страны со слабым бюджетно-денежным наполнением онкологических служб (к таковым относится и РФ) имеют недостаточный и нестабильный доступ к этим медикаментам по причине их дороговизны. Существенно отличаются и формы использования этих инновационных лекарств в экономически развитых государствах с недостаточной монетарной поддержкой онкобольных. В таких регионах ресурсов недостаточно для раннего и массового применения энзалутамидов, абиратерона и др. в режимах монотерапии или «docetaxel-naive». Следовательно, преобладающей и наиболее экономически доступной стратегией для развивающихся стран с дефицитом бюджетов, в отличие от США и Европы, оказывается общепризнанная с 2004-го года последовательность «первая линия андроген-депривационной гормонотерапии – первая линия химиотерапии (доцетаксель и/или гормоны) – химиотерапия андрогенными блокаторами последнего поколения при нечувствительности к доцетакселю». При таком алгоритме «первая линия» обходится гораздо дешевле, чем «вторая» [18].

Экономическое бремя РПЖ по состоянию на 2009 год исчислялось цифрами порядка 3,76 млрд руб., то есть 33 270 рублей на одного больного [11], в основном, за счет прямых медицинских расходов (73,13%). При этом прямые немедицинские затраты и косвенные потери государства составили, соответственно 19,7% и 7,17%. В 2011 году экономическое бремя рака простаты в нашей стране возросло до 5,69 млрд руб. (47 022 руб. на одного больного) в год. Прямые издержки оказались равны 4,9 млрд рублей, а косвенные – 0,79 млрд рублей [11]. Наметилась тенденция многократного удорожания лечения РПЖ за счет тяжелых форм заболевания, требующих назначения химиотерапии 1-й и 2-й линии. По данным И.М. Сон с соавторами (2015), основная терапия доцетакселем при РПЖ может обходиться бюджетам по 412 тыс. рублей в год на одного пациента [11]. Отдельные схемы терапии могут приводить к повышению стоимости годового лечения одного больного до 1,35 и даже 2,74 млн рублей [11]. Наконец, внедрение в практику 2-й линии химиотерапии кастрационно-резистентного РПЖ инновационных препаратов энзалутамид, абиратерон и кабазитаксель еще увеличило стоимость годового лечения одного пациента до 3–4 млн рублей и выше [8].

По результатам непрямого сравнительного анализа трех указанных препаратов ранее было выявлено, что энзалутамид, не уступая абиратерону и кабазитакселю по клинической эффективности, превосходит оба альтернативных инновационных медикамента по частоте снижения уровней простат специфического антигена (ПСА) крови более чем на 50%, а также имеет преимущества по безопасности [7]. При этом энзалутамид отличается наименьшими из всех конкурирующих аналогов прямыми расходами сопутствующего лечения/ведения больных, включающими расходы по уходу, услугам профессиональных медработников, по диагностике и мониторингу

состояния, премедикациям, по наилучшей поддерживающей терапии, по лечению инфекционных и неинфекционных осложнений. Сопутствующие прямые издержки при лечении энзалутамидом ниже аналогичных издержек от назначения абиратерона на 10% и более, ниже аналогичных издержек от назначения кабазитакселя на 30% и более [8]. Однако цены на сами эти инновационные средства, которые на сегодняшний день импортируются из-за рубежа, остаются очень высокими, что и составляет основную проблему их применения в нашей стране.

Цель: в условиях РФ оценить бюджетную приемлемость препарата энзалутамид (ЭНЗ) в сравнении с кабазитакселем (КБЗ) и абиратерона ацетатом (АА) для лечения кастрационно-резистентного РПЖ с приобретенной нечувствительностью к доцетакселю и определить варианты бюджетной оптимизации для энзалутамида.

Материал и методы

Стоимость лекарственных препаратов принималась в средневзвешенном состоянии по данным интернет-ресурсов «Фарминдекс» и «Аптекамосс» за 2016 год [4, 9]. Цена КБЗ на момент осуществления основных расчетов настоящего исследования не была зарегистрирована, использовалась средняя розничная цена за минусом НДС – 221 400 рублей за флакон (270 000 минус 18%) по данным сайта «Аптекамосс» за 2016 год [4]. Цена АА принималась равной 224 660 рублей за упаковку в 120 таблеток (без НДС). Цена ЭНЗ принималась равной 246 400 рублей за 1 упаковку препарата в 112 таблеток (без НДС).

Для моделирования затрат на основное средство в процессе химиотерапии расход КБЗ учитывался 3-недельными курсами, по одному флакону на курс [4, 9]. Месячный курс АА принимался равным 1 упаковке в 120 таблеток (без НДС). Поскольку в упаковке АА содержится 120 таблеток на 30 дней приема, а в упаковке энзалутамида – только 112 (на 28 дней приема), на месячный курс лечения последним препаратом уходит более одной упаковки. Из-за этого стоимость одного месяца приема ЭНЗ в фармако-экономических расчетах увеличивалась с коэффициентом 1,0714.

В соответствии с критерием «порога готовности платить» (ПГП) общества за ту или иную затратную медикаментозную стратегию, экономически рентабельной признавалась терапия, пропорциональная 3*ВВП на душу населения [14].

Для оценки «влияния на бюджет» использовался критерий «порог готовности платить» (ПГП) согласно рекомендации комиссии ВОЗ по макроэкономике, в соответствии с которой ПГП рассчитывается через валовый внутренний продукт (ВВП) страны на душу населения, рассчитанный по паритету покупательной способности (ППС), умноженный на три [14, 15]. В 2015 году 1 ПГП по ППС в России оказывался равным 1 531 178 рублей (ВВП по ППС – 510 393 рубля на душу населения). С учетом инфляции с 2015-го на 2016 год 10,49% эти цифры, по нашим расчетам, составили ВВП (по ППС) 563 768 рублей и $ВВП*3=1\ 691\ 309$ рублей, соответственно.

Следовательно, 3*ВВП на душу населения представляют критический порог экономической эффективности лечения, а 6*ВВП на душу населения – порог пограничной (условной) приемлемости для общества (по определению Р.И. Ягудиной и др.) расходов на новый метод лечения [14, 15].

Результаты исследования

При условии соблюдения 9-месячного курса пост-доцетакселевой химиотерапии 2-й линии (рис. 1) в РФ все 3 препарата погранично приемлемы. Однако при продлении курса до 12 месяцев только АА сохранял в 2016 году погранично-условную социальную приемлемость расходов, в то время как ЭНЗ и КБЗ превышали порог 6*ВВП на душу населения, то есть «теряли» признаки «фармакоэкономической целесообразности».

Несмотря на то, что по условиям реальной практики ожидаемая продолжительность лечения энзалутамидом в условиях РФ не будет превышать 9 месяцев для подавляющего большинства больных, был предпринят анализ чувствительности при моделируемом снижении цен за одну упаковку энзалутамида (рис. 2). Согласно расчетам, при незначительной волатильности российского рубля и сохранении цен на уровне 2016 года (а это действительно имело место в 2017-м – начале 2018 гг.), порога пограничной приемлемости в 6*ВВП на душу населения 12-месячный курс энзалутамида достигал при цене 231508 рублей за упаковку.

При значениях цен в 199828 руб. за упаковку ЭНЗ становился более экономически привлекателен, чем АА, курсовые цены которого оказывались выше. Наконец, значение в 114535 руб. за упаковку ЭНЗ делало его 12-месячный курс принципиально экономически эффективным для безусловного включения в федеральные списки ЖНВЛП с максимально высокой долей вероятности.

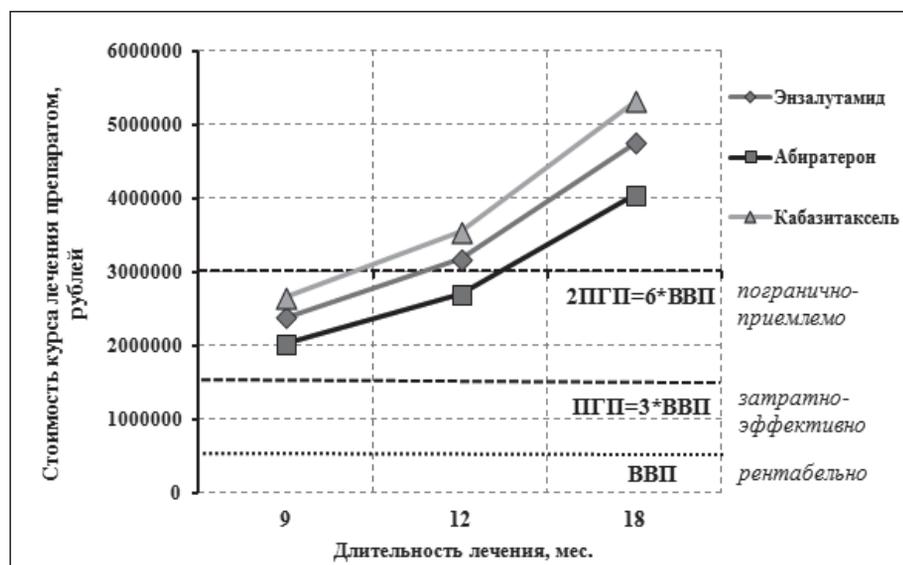


Рис 1. Стоимость продолжительного лечения кабазитакселем, абиратероном и энзалутамидом в течение 9, 12 и 18 месяцев при средневзвешенных ценах на эти препараты за 2016 год (без НДС)

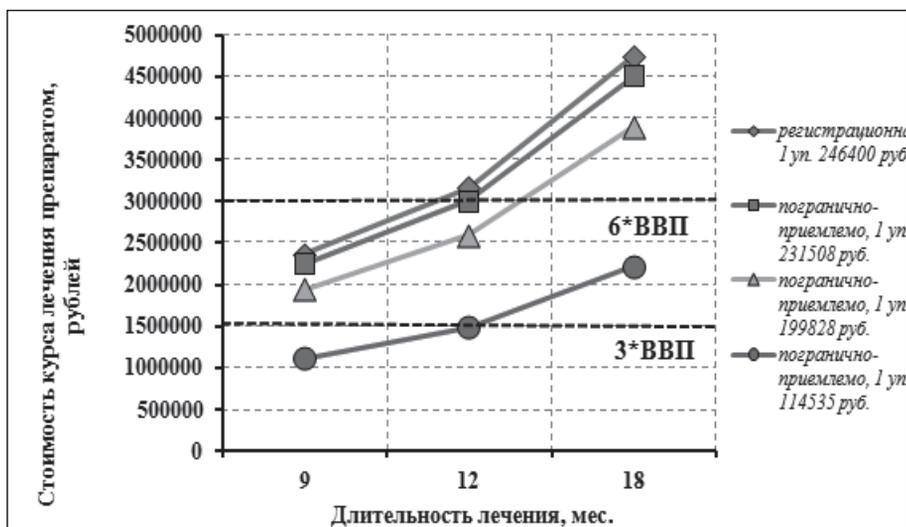


Рис. 2. Моделирование разных ценовых режимов энзалутамида на российском фармацевтическом рынке по ценам 2016 года

Обсуждение результатов

Кроме явных, доказанных признаков высокой эффективности и безопасности, ЭНЗ имеет массу качеств, делающих его дружественным онкологическому пациенту. Большой период полувыведения позволяет принимать его один раз в сутки, что оптимально для комплаенса. В отличие от АА, ЭНЗ не требует попутного приема преднизолона, не вызывает отеки, гипокалиемию, серьезные кардиологические осложнения [7, 8]. АА и ЭНЗ доступны для перорального приема. Это делает их более удобными, чем отпускаемый во флаконах для внутривенного введения КБЗ.

Тем не менее, цены на все три препарата продолжают оставаться сопоставимо высокими, что ограничивает их социальную доступность. Ряд факторов ценообразования на фармацевтических рынках не всегда удается учитывать и контролировать как исполнительным органам государства, так и непосредственным производителям [5], что требует координации усилий административных структур, бизнеса и медицинского сообщества для уверенного вхождения ЭНЗ, АА и КБЗ в повседневную уроонкологическую практику. С учетом того, что основные параметры кредитно-денежной политики в РФ в 2017 году не менялись, а официальная инфляция оказывалась даже меньше моделируемой в настоящей статье, полученные ориентиры ценового развития, по всей видимости, сохранят актуальность до 2019–20 года. На снижение цен также будут «играть» такие факторы, как достижение производителями «эффекта масштаба» от продолжающегося выпуска все новых партий лекарств [5], текущая оптимизация терапевтических методик, публикации результатов независимых ретроспективных исследований эффективности и безопасности препаратов.

Выводы

Энзалутамид как средство второй линии химиотерапии при РПЖ обладает признаками пограничной приемлемости в бюджетных условиях РФ и может приобретаться за счет публичных бюджетов для лечения онкоурологических больных. Для более широкого применения энзалутамида в нашей стране необходимо добиваться снижения средневзвешенных цен до 199828 рублей за упаковку, а в перспективе и до 114535 рублей за упаковку без учета НДС до 2019–2020 гг.

Список литературы

- Алексеев Б.Я., Ньюско К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Гормональная терапия второй линии с применением препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология. 2016. Т. 12. № 3. С. 87–95.
- Аполин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4–12.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016.
- Интернет-портал www.aptekamos.ru «Аптека-Мос» [Электронный ресурс] (Дата обращения 06.01.2017).
- Курс экономической теории / Под ред. М.Н. Чепуриной, Е.А. Киселевой. Киров: «АСА», 2004.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. Онкоурология. 2011. № 2. С. 78–83.
- Мазин П.В., Мазина Н.К. Непрямое сравнение эффективности и безопасности энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Онкоурология. 2017. Т. 13. № 4. С. 33–42.
- Мазина Н.К., Мазин П.В. Сравнительный фармако-экономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Фармакоэкономика (современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология). 2017. Т. 10. № 3. С. 12–21.
- Российский фармацевтический интернет-портал «Фарминдекс» www.pharmindex.ru [Электронный ресурс] (Дата обращения 06.01.2017).
- Русаков И.Г., Ивахненко О.И., Андреева Н.С., Горайнов С.В. и др. Сравнительная клинико-экономическая оценка альтернативных сценариев терапии второй линии у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы с прогрессированием после первичной химиотерапии на основе доцетаксела. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 2. С. 46–56.
- Сон И.М., Гажеева А.В., Крекина Е.А. Калькулятор прямых затрат как инструмент экономического обоснования расходов в сфере здравоохранения на примере лекарственного обеспечения больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Менеджер здравоохранения. 2015. № 3. С. 82–95.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В.

Старинского, Г.В. Петровой. Москва, ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.

13. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2–3. С. 6–7.

14. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Фармакоэкономика. 2011. Т. 4. № 1. С. 7–12.

15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. Ростов н/Д: Феникс, 2017. 237 с.

16. Ellis L., Lafeuille M., Gozalo L., Pilon D. et al. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American Health & Drug Benefits*. 2015; Vol. 8, № 4: 185–195.

17. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359e86.

18. Petrioli R., Francini E., Roviello G. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol*. 2015 October 10; 6(5): 99–103.

19. Yoo S., Choi S., You D., Kim Ch. New drugs in prostate cancer. *Prostate. Int 4* (2016); 37–42.

References

1. Alexeev B.J., Njushko K.M., Kalpinsky A.S., Kaprin A.D. Second-line hormone therapy with enzalutamide use in castration resistant prostate cancer patients. *Onkourologiya*. 2016; 12(3): 87–95 (in Russ.).

2. Apolichin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. etc. Analysis of urologic nephrologic illness incidence in Russia: official statistic data. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologiya*. 2010; (1): 4–12 (in Russ.).

3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost I smertnost). Moscow, 2016 (in Russ.).

4. www.aptekamos.ru (accessed 06.01.2017) (in Russ.).

5. Chepurina M.N., Kiseleva E.A. (eds.) Kurs ekonomicheskoy teorii. Kirov: ASA, 2004 (in Russ.).

6. Matveev V.B., Babaev E.R.. Survival prognostic factors in disseminated prostatic cancer patients' who receive hormone therapy. *Onkourologiya*. 2011;(2): 78–83 (in Russ.).

7. Mazin P.V., Mazina N.K. Indirect comparison of efficacy and safety of enzalutamide, abiraterone

and cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer treatment after docetaxel. *Oncourologiya*. 2017;13(4): 33–42 (in Russ.).

8. Mazina N.K., Mazin P.V. Comparative pharmacoeconomic analysis of enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer treatment after docetaxel. *Pharmacoeconomica (sovremennaya farmakoeconomica i pharmacoepidemiologiya)*. 2017;10(3):12–21 (in Russ.).

9. www.pharminindex.ru (accessed 06.01.2017) (in Russ.).

10. Rusakov I.G., Ivachnenko O.I., Andreeva N.S., Goraynov S.V. etc. Comparative assessment of second line therapy's alternative strategies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel. *Meditinskiiye tehnologii. Otsenka i vybor*. 2012;(2): 46–56 (in Russ.).

11. Son I.M., Gazheva A.V., Kreckina E.A. Direct costs' calculator as an instrument of economical approval of expenses in health-care services: example of castration refractory prostate cancer therapy. *Menedzher zdravoochraneniya*. 2015;(3): 82–95 (in Russ.).

12. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2014 g. Moscow, 2015 (in Russ.).

13. Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate cancer incidence in Russia. *Experimentalnaya I klinicheskaya urologiya*. 2011;2–3: 6–7 (in Russ.).

14. Yagudina R.I., Kulikov A.U., Nguen T. Willingness-to-pay threshold estimation in Russia, in Europe and CIS. *Pharmacoeconomica*. 2011;4(1): 7–12 (in Russ.).

15. Yagudina R.I., Kulikov A.U., Serpik V.G. *Pharmacoeconomica*. Rostov-on-Don, 2017 (in Russ.).

16. Ellis L., Lafeuille M., Gozalo L., Pilon D. et al. Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *American Health & Drug Benefits*. 2015; 8(4): 185–195.

17. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359e86.

18. Petrioli R., Francini E., Roviello G. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol*. 2015;October 10;6(5):99–103.

19. Yoo S., Choi S., You D., Kim Ch. New drugs in prostate cancer. *Prostate. Int 4* (2016);37–42.

УДК 616.37-002-083.2(470.51)

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

Михайлова О.Д., Вахрушев Я.М., Григус Я.И.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: yagr@udmlink.ru/

Целью исследования явилось сравнительное изучение особенностей питания и изменений пищевого поведения у больных с хроническим панкреатитом (ХП) и пациентов с ХП с сопутствующим метаболическим синдромом (МС), проживающих в городской и сельской местности.

Обследовано 88 пациентов: 48 с ХП, 40 – с ХП в сочетании с МС, жителей города и села. Пищевое поведение определялось по Голландскому опроснику DEBQ (1986 г.), с помощью специально составленной анкеты изучались привычки и особенности питания больных и здоровых лиц контрольной группы

(по 22 человека в городе и селе). По изучаемым факторам рассчитывали относительный риск для развития ХП и ХП в сочетании с МС.

Выявлено, что пищевое поведение было нарушенным у большинства пациентов: в сельской местности у больных ХП преобладал экстернальный тип (59,1%), при сочетании ХП и МС – ограничительный тип (31,8%) и экстернальный (22,7%). В городе у больных ХП в сочетании с МС чаще всего определялся эмоциогенный тип (у 59,1%), у больных ХП выявлен ограничительный тип у 27,3% и сочетание его с эмоциогенным – у 31,8% опрошенных.

При изучении особенностей питания рассчитано, что факторами риска для развития ХП в сочетании с МС являются частое употребление мяса и жирных бульонов (относительный риск – 2,0), бутербродов, выпечки и макаронных изделий (относительный риск – 3,5), молочных каш (относительный риск – 2,0) и молочных продуктов высокой жирности (относительный риск – 1,8), а также еда всухомятку (относительный риск – 6,8). Пациенты, проживающие в сельской местности, в большей степени придерживаются принципов рационального питания: чаще употребляют в пищу фрукты и овощи, нежирные бульоны, безмолочные каши и молочные продукты низкой жирности; соблюдают режим питания и принимают пищу в спокойной обстановке. Большинство пациентов связывают свое здоровье и самочувствие именно с питанием: 81,8% больных ХП в селе и 77,3% – в городе, 77,3% пациентов с ХП в сочетании с МС в селе и 100% – в городе.

Полученные данные показали, что в развитии ХП, особенно ХП в сочетании с МС, важным способствующим фактором являются нарушения режима питания и пищевого поведения, при этом их значение в городских и сельских условиях не идентично.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболический синдром, пищевое поведение, пищевые привычки, городское и сельское население.

CHARACTERISTIC OF DIETARY HABITS OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN URBAN AND RURAL AREAS

Mikhaylova O.D., Vakhrushev Ya.M., Grigus Ya.I.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov Street, 281), e-mail: yagr@udmlink.ru

The aim of the study was a comparison of dietary habits and changes of eating behavior in patients with chronic pancreatitis (CP) and patients with CP with concomitant metabolic syndrome (MS) living in urban and rural areas. We examined 88 patients: 48 with CP, 40 with CP in combination with MS, residents of towns and villages. Nutrition behavior was determined by questionnaire DEBQ Dutch (1986). A specifically designed questionnaire was used to investigate dietary habits and nutrition peculiarities of patients and those of healthy individuals in the control group (22 persons in urban and rural areas). Due to the studied factors a relative risk for developing CP and CP in combination with MS was calculated.

It was revealed that dietary behavior was disrupted in the majority of patients: in rural areas in patients with CP external type was predominating (59,1%), in patients with combination of CP and MS – limiting type (31,8%) and external (22,7%) were displayed. In the majority of city patients with CP in combination with MS emotional type (59,1%) was determined, in patients with CP limiting type was revealed at 27,3% and its combination with the emotional type in 31,8% of respondents.

It has been detected that the risk factors for developing CP in combination with MS are frequent consumption of meat and fatty broth (the relative risk is 2,0), sandwiches, pastries and pasta (relative risk of 3,5), milk containing cooked cereals (relative risk of 2,0) and dairy products with high fat ratio (relative risk of 1,8), snacking (relative risk of – 6,8). Patients living in rural areas are more aware of a balanced diet: they often eat fruit and vegetables, low-fat soups, milk-free cereals and dairy products low in fat; they stick to mealtimes and have their meals in a relaxed atmosphere. Most patients associate their health mainly with nutrition: 81,8% of patients with CP in the country and 77,3% in the urban areas, 77,3% of patients with CP in combination with MS in the country and 100% in the urban areas.

The data obtained show that the most important factors for developing CP, especially CP in combination with MS are improper dietary habits and eating routine violation. Their importance in urban and rural population differs.

Key words: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, nutrition behavior, dietary habits, urban and rural population.

Введение

В последние годы повсеместно отмечается рост заболеваемости патологией поджелудочной железы (ПЖ). Так, в Удмуртской Республике общая заболеваемость увеличилась с 460,5 чел. на 100 тыс. населения в 2004 году до 1008,4 чел. на 100 тыс. населения в 2015 году, ежегодный прирост составил от 3,6% до 17,6% [8]. Первичная заболеваемость по болезням ПЖ выросла с 44,6 чел. на 100 тыс. населения в 2004 году до 137,7 чел. на 100 тыс. населения в 2015 году. В сельских районах произошел рост общей заболеваемости на 145%, в течение последних

4 лет превышая распространенность патологии в Российской Федерации; первичной – на 180%. Среди городского населения Удмуртской Республики общая заболеваемость увеличилась за 10 лет на 103%, первичная – на 246%. Рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП), а также тяжелые его осложнения многие исследователи связывают с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) [3, 5, 10]. С другой стороны, наибольшая частота встречаемости абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии зафиксирована при ХП [10]. Алиментарный фактор имеет важное значение

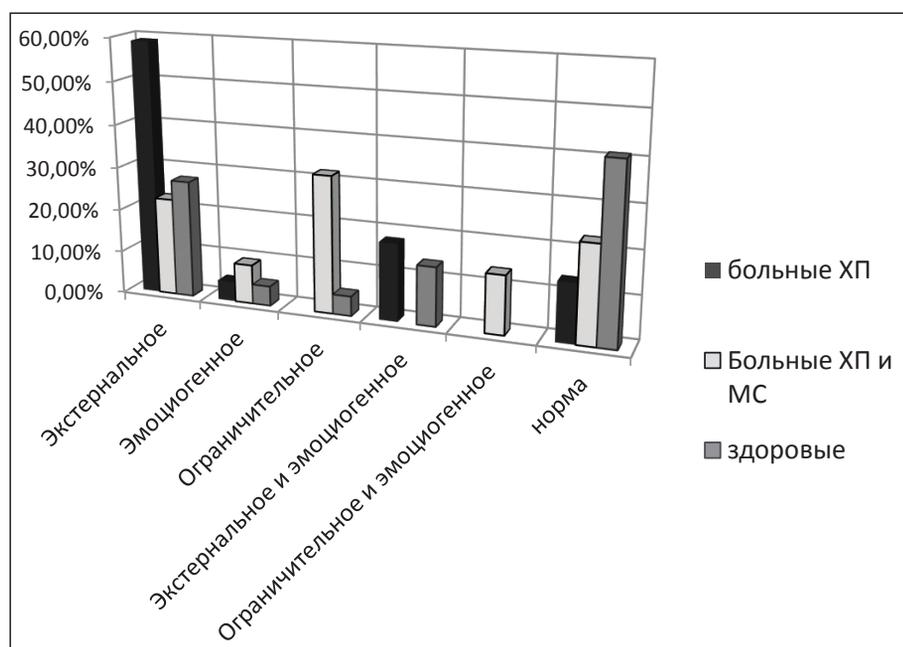


Рис. 1. Типы пищевого поведения у пациентов сельской местности

ствующим МС, проживающих в городской и сельской местности.

Материал и методы

Для осуществления поставленной цели нами обследовано 176 пациентов: из них 44 больных с диагнозом ХП (18 мужчин и 26 женщин) и 44 больных с диагнозом ХП в сочетании с МС (18 мужчин и 26 женщин), проживающих в сельских районах Удмуртской Республики, в возрасте от 24 до 60 лет. 52 пациента с диагнозом ХП (24 мужчины и 28 женщин) и 36 – с диагнозом ХП в сочетании с МС (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 24 до 60 лет составили группу респондентов-жителей города. Диагноз ХП устанавливался в соответствии со Стандартами диагностики и лечения ХП (НОГР,

в развитии как ХП, так и МС. При этом к развитию ХП может привести недостаточность белков при неполноценном питании [2], а также систематическое употребление жирной пищи.

Количественные и качественные показатели питания определяют пищевое поведение (ПП) человека, которое включает в себя установки, формы поведения, привычки и эмоции, касающиеся еды, индивидуальные для каждого человека [6, 9]. ПП может быть как адекватным (гармоничным), так и девиантным, особенно при патологии органов пищеварения [7]. Так, эмоциогенное ПП характеризуется приступами переедания в ответ на стресс, тревогу для снятия психоэмоционального напряжения, а также утренней потерей аппетита и гиперфагией вечером. Такой тип ПП встречается у значительной части людей с ожирением и относительно реже у людей с нормальной массой тела [12]. Ограничительное ПП характеризуется преднамеренными усилиями, направленными на достижение или поддержание желаемого веса посредством сокращения потребления калорий [13]. Экстернальное ПП связано с повышенной чувствительностью к внешним стимулам потребления пищи: человек с таким поведением ест не в ответ на внутренние стимулы (голод), а в ответ на текстуру пищи и обонятельные стимулы [11, 14].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение особенностей питания и изменений ПП у больных с диагнозом ХП и у больных с диагнозом ХП с сопут-

ствующим МС (НОГР, 2011). Верификация МС проводилась согласно современным критериям ВНОК (2013). Расчет необходимого числа наблюдений был произведен на основе расчета объема выборки при 95,5% вероятности по формуле бесповторного отбора, исходя из известной численности генеральной совокупности. Репрезентативность материала обеспечивалась с помощью типологической и случайной выборки. Для изучения особенностей питания пациентов была составлена специальная анкета, включавшая вопросы пищевых предпочтений пациентов, регулярности питания, соблюдения диеты и другие. По изучаемым факторам был рассчитан их относительный риск (ОР) для развития ХП и ХП в сочетании с МС – отношение $a/n1$ к $b/n2$, где a – частота встречаемости данного фактора среди больных, b – частота встречаемости данного фактора среди лиц контрольной группы, $n1$ – число больных, $n2$ – число лиц

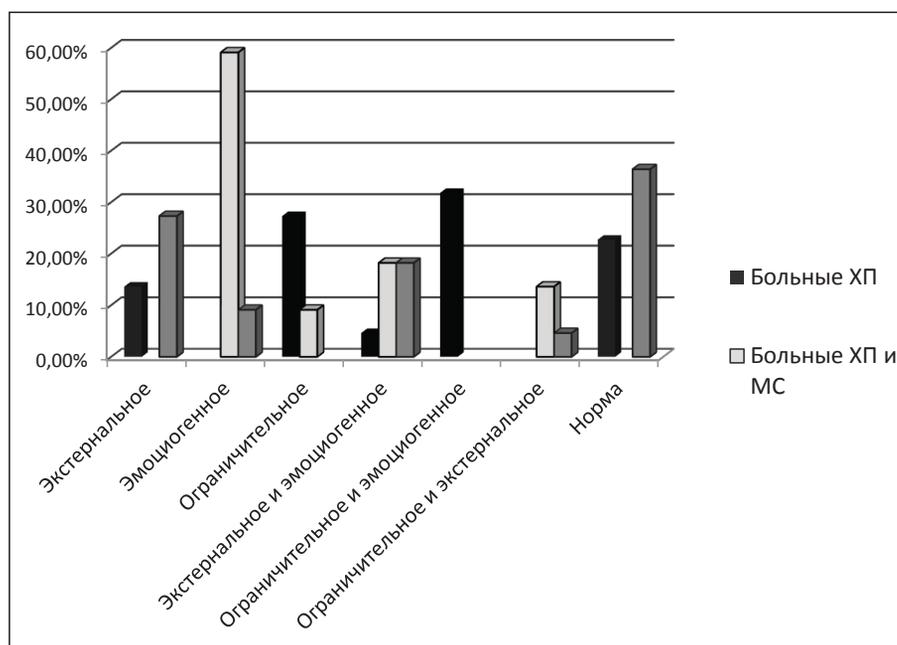


Рис. 2. Пищевое поведение у больных города

Блюда, употребляемые в пищу пациентами

Продукты и блюда	Респонденты сельской местности			Респонденты города		
	Больные с диагнозом ХП	Больные с диагнозом ХП в сочетании с МС	Контрольная группа	Больные с диагнозом ХП	Больные с диагнозом ХП в сочетании с МС	Контрольная группа
Мясо, жирные бульоны	18,2%	18,2%	18,2%	36,4%	45,5%	22,7%
Каша, нежирные бульоны	50%	36,4%	45,5%	22,7%	13,6%	27,3%
Бутерброды, макароны, выпечка	9,1%	31,8%	9,2%	22,7%	27,4%	27,3%
Овощи, фрукты, салаты	22,7%	13,6%	27,3%	18,2%	13,6%	22,7%

контрольной группы. ПП определялось по Голландскому опроснику DEBQ (1986 г.). Полученные результаты сравнивали с данными контрольных групп: по 44 практически здоровых человека в возрасте от 24 до 60 лет в городе и селе. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий хи-квадрат (χ^2).

Результаты и их обсуждение.

При оценке ПП у пациентов сельской местности не обнаружено его нарушений у 40,9% здоровых, у 13,6% больных с диагнозом ХП и у 22,7% больных с диагнозом ХП в сочетании с МС (рис. 1). У больных с диагнозом ХП достоверно чаще выявлялся экстернальный тип ПП (59,1%, $\chi^2=5,4$, $p=0,04$), при сочетании ХП и МС – ограничительный тип (31,8%) и экстернальный (22,7%). Для экстернального типа характерен прием пищи согласно ее приятному виду, запаху, а также по времени, а не по интернальному стимулу (низкий уровень глюкозы в крови, усиленная перистальтика и т.д.) [11].

Среди городских респондентов адекватным было ПП у 36,7% здоровых (рис. 2) и у 22,7% больных с диагнозом ХП, в группе больных с диагнозом ХП в сочетании с МС ПП было нарушено у всех пациентов, существенно чаще у них выявлялся эмоциогенный тип (у 59,1%, $\chi^2=6,7$, $p=0,05$). У больных с диагнозом ХП отмечен ограничительный тип ПП у 27,3% и сочетание его с эмоциогенным – у 31,8% опрошенных. Преобладание эмоциогенного типа поведения либо его сочетания у городских пациентов свидетельствует о привычке употреблять пищу для снятия напряжения, при тревожных состояниях,

страхе, гнев [1], что может быть связано с более высоким уровнем стресса в условиях урбанизации [4].

При изучении рациона пациентов города и сельской местности выявлены некоторые различия (табл. 1). В селе как здоровые, так и пациенты обеих групп в 2 раза чаще, чем в городе, употребляют в пищу каши и нежирные бульоны. Жители города чаще едят мясо и жирные бульоны, причем среди больных с диагнозом ХП в сочетании с МС таких 45,5% (ОР – 2,0, CI95% – 1,05...2,64, $p<0,05$). Выпечку, бутерброды и макаронные изделия здоровые и пациенты с диагнозом ХП и его сочетания с МС в городе употребляют в пищу одинаково часто, в селе же – значительно реже, чаще их используют больные с диагнозом ХП в сочетании с МС (ОР – 2,0, CI95% – 1,26...2,62, $p<0,05$). Овощи и фрукты пациенты и села, и города употребляют реже, чем здоровые.

Выявлено, что наиболее значимыми факторами в развитии ХП в целом являются употребление мяса и жирных мясных бульонов ($\chi^2=34,9$, $p=0,001$), выпечки ($\chi^2=20,98$, $p=0,01$), а для формирования ХП в сочетании с МС – употребление жирного мяса ($\chi^2=36,73$, $p=0,001$), каш ($\chi^2=25,14$, $p=0,001$), макаронных изделий ($\chi^2=19,35$, $p=0,01$).

В городе чаще употребляют молочные каши, тогда как в селе сваренные на воде. Здоровые респонденты как в селе (54,6%), так и в городе (40,9%) чаще употребляют каши, сваренные на воде. В селе 50% больных с диагнозом ХП и 45,5% больных с диагнозом ХП в сочетании с МС также чаще едят безмолочные каши, а сваренные на молоке предпочитают 36,4% пациентов с диагнозом ХП в сочетании с МС (ОР-2,0, CI95% – 1,03...2,27, $p<0,05$). В городе же больные имеют тенденцию к более частому употреблению молочных каш. Кроме того, в сельской местности как здоровые, так и пациенты обеих групп чаще варят супы на нежирном мясном бульоне, тогда как городские жители предпочитают жирные супы, особенно пациенты с диагнозом ХП в сочетании с МС. Интересно, что больные с диагнозом ХП молочные продукты используют с высокой жирностью как в городе (72,7%), так и в селе (59,1%), в целом же в сельской местности

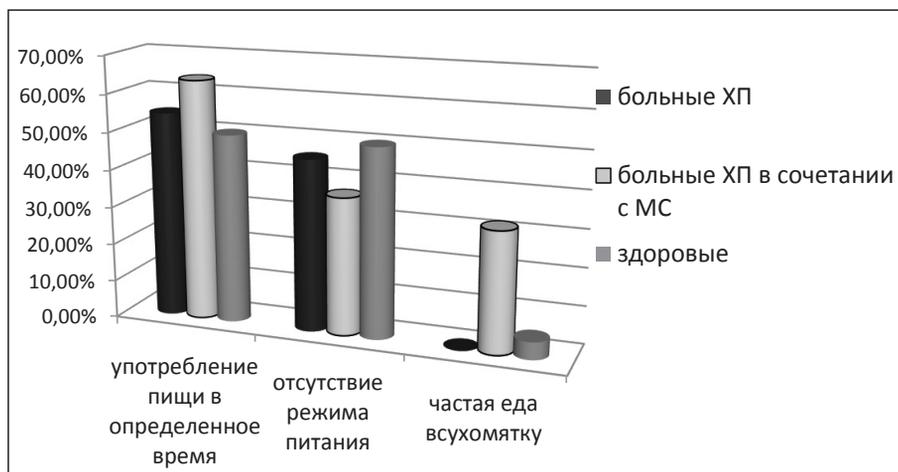


Рис. 3. Соблюдение режима питания пациентами в селе

Способы обработки пищи

Способ обработки	Жители села			Жители города		
	Больные с диагнозом ХП	Больные с диагнозом ХП в сочетании с МС	Контрольная группа	Больные с диагнозом ХП	Больные с диагнозом ХП в сочетании с МС	Контрольная группа
Варка, паровая обработка	68,2%	50%	59,1%	22,7%	54,6%	36,4%
Жарка, копчение	4,6%	22,7%	4,6%	9,1%	27,3%	-
Выпечка	4,6%	4,6%	4,6%	9,1%	-	18,2%
Бутерброды	-	4,6%	-	9,1%	-	4,6%
Свежие овощи, фрукты	9,1%	13,6%	18,2%	-	-	18,2%
Употребляют одинаково часто все названное выше	13,6%	4,6%	13,6%	50%	18,2%	22,7%

чаще употребляют продукты низкой жирности ($p > 0,05$).

При изучении способов обработки пищи отмечено, что в сельской местности все группы респондентов чаще, чем в городе, используют варку либо паровую обработку (табл. 2). При этом в селе этот способ приготовления чаще применяют больные с диагнозом ХП, а в городе – пациенты с диагнозом ХП в сочетании с МС. Жарку и копчение предпочитают всего 4,6% здоровых в сельской местности и не используют в городе, тогда как больные сочетанной патологией применяют его в 22,7% и 27,3% соответственно. Выпечку пациенты едят достаточно редко, возможно, потому что она вызывает диспепсические явления. Овощи и фрукты в свежем виде, без обработки, чаще употребляют пациенты в сельской местности, тогда как здоровые – в равной степени в городе и селе. В отношении способов обработки пищи достоверными факторами риска развития ХП являются использование жарки ($\chi^2=15,61$, $p=0,001$), для развития ХП в сочетании с МС – употребление сырых овощей ($\chi^2=82,82$, $p=0,001$), жарки ($\chi^2=8,08$, $p=0,004$).

При изучении привычек, связанных с питанием (рис. 3, 4), выявлено, что по 31,2% здоровых и больных с диагнозом ХП в городе часто едят всухомятку, а среди пациентов с диагнозом ХП в сочетании с МС таких 50%, тогда как в селе больные с диагнозом ХП не имеют такой привычки, а при ХП в сочетании с МС она является фактором риска (ОР-2,4; CI95% –

1,68...3,29, $p < 0,05$). Употребление пищи в определенное время и в определенном месте больше характерно для респондентов сельской местности (рис. 3, 4): 50% здоровых, 54,6% больных ХП и 63,6% больных с диагнозом ХП в сочетании с МС. Городским жителям не удается соблюдать режим питания – 68,2% здоровых, 81,8% пациентов с ХП и 50% больных с диагнозом ХП в сочетании с МС отметили, что не принимают пищу в определенное время.

Интересно, что опрошенные сельские жители чаще принимают пищу за столом, в спокойной обстановке, тогда как в городе 54,6% здоровых и по 59,1% больных с диагнозом ХП и ХП с сопутствующим МС могут сочетать с едой просмотр телевизора и чтение книги, что может быть обусловлено более высоким темпом жизни городского населения [4].

Большинство больных с диагнозом ХП как в селе (81,8%), так и в городе (86,4%) знакомы с правилами рационального питания, при ХП в сочетании с МС таких меньше (по 68,2% в городской и сельской местности), но, учитывая изложенное выше, не все их придерживаются. Важно, что свое здоровье и самочувствие связывают именно с питанием 81,8% больных ХП в селе и 77,3% – в городе, 77,3% пациентов с диагнозом ХП в сочетании с МС в селе и 100% – в городе. Среди здоровых таких несколько больше половины: 54,6% в сельской местности и 59,1% жителей города.

Таким образом, полученные данные показали, что в развитии ХП, особенно ХП в сочетании с МС, важным способствующим фактором являются нарушения режима питания и ПП, при этом значение их в условиях города и сельской местности не идентично.

Выводы

1. У большинства больных с диагнозом ХП и ХП в сочетании с МС нарушено пищевое поведение, при этом в сельской местности преобладает экстернатальный тип либо его сочетание с ограничительным,



Рис. 4. Соблюдение режима питания больными в городе

в городской – эмоциогенный либо его сочетание с ограничительным.

2. Пациенты, проживающие в сельской местности, питаются более рационально: чаще, чем в городе, употребляют в пищу каши, нежирные бульоны и молочные продукты низкой жирности, а также свежие овощи и фрукты.

3. Факторами риска для развития ХП в сочетании с МС являются частое употребление мяса и жирных бульонов (ОР-2,0), выпечки и макаронных изделий (ОР-2,0), молочных каш (ОР-2,0), а также еда сухомятку (ОР-2,4), что необходимо учитывать при составлении диетических рекомендаций.

4. Результаты проведенных исследований могут быть использованы в терапевтическом обучении пациентов как для первичной, так и для вторичной профилактики ХП и ХП в сочетании с МС.

Список литературы

1. Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ различных форм эмоциогенного пищевого поведения // Альманах клинической медицины. 2001. № 4. С. 127–130.
2. Губергриц Н.Б. Практическая панкреатология. 2008. 318 с.
3. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколин И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: Литера. 2012. 128 с.
4. Карташова К.К. Жизнедеятельность населения в условиях урбанизации // Экология урбанизированных территорий. 2006. № 1. Электронная версия.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рус. мед. журнал. 2005. Т. 13 № 26. С. 1706–1712.
6. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. М.: Эксмо. 2007. 1040 с.
7. Михайлова О.Д., Тухватуллина А.А., Коротаева К.А. Пищевое поведение больных хроническим панкреатитом в сочетании с метаболическим синдромом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 5. Материалы 21-й Объединенной российской гастроэнтерологической недели 12–14 октября 2015 г., Москва. С. 56.
8. Основные показатели состояния здоровья населения Удмуртской Республики за 2004–2015 гг. Ижевск, 2005–2016.
9. Руководство по аддиктологии / Под ред. проф. В.Д. Менделевича. СПб.: Речь, 2007. 768 с.
10. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б., Мельничук З.А. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома // Сучасна гастроентерол. 2004. № 1. С. 10–16.
11. Braet C., Van Strien T. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and nonobese children // Behav. Res. Ther. 1997. Vol. 35(9). P. 863–873.
12. Devlin M.J., Walsh B.T., Spitzer P.L. Is there another binge eating disorder? A review of the literature

on overeating in the absence of bulimia nervosa // Am. J. Psychiatry. 1992. Vol. 11(4). P. 333–340.

13. Polivy J., Herman C.P. Distress and eating: Why do dieters overeat? // Int. J. Eat. Disord. 1999. Vol. 26(2). P. 153–164.

14. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior // Int. J. Eat. Disord. 1986. Vol. 5(2). P. 295–315.

References

1. Vahmistrov A.V. Clinical-psychological analyze of different forms of emotiogen nutrition behavior. *Al'manah klinicheskoy meditsiny*. 2001;(4):127–130 (in Russ.).
2. Gubergric N.B. *Practichtskaya pancreatologiya*. 2008. 318 p. (in Russ.).
3. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolin I.A. *Hronicheskiy pancreatit i steatoz podzheludochnoy zhelezy*. Moscow: Litera. 2012. 128 p. (in Russ.).
4. Kartashova K.K. Vital activity of population in urban condition. *Ekologiya urbanizirovannyh territoriy*. 2006;1. Electron version (in Russ.).
5. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A., Egorova E.G. Metabolic syndrome from gastroenterologist view. *Rus. med. zhurnal*. 2005;13(26):1706–1712 (in Russ.).
6. Malkina-Pyh I.G. *Terapiya pishevoego povedeniya*. Moscow: Eksmo. 2007. 1040 p. (in Russ.).
7. Mihaylova O.D., Tuhvatullina A.A., Korotaeva K.A. et al. Nutrition behavior in patients with chronic pancreatitis combined with metabolic syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;25(5). Materials of 21 Russian Gastroenterology week, 12–14 October 2015, Moscow. p.56 (in Russ.).
8. Main data of heath condition of Udmurt republic population for 2004–2015gg. Izhevsk, 2005–2016 (in Russ.).
9. *Rukovodstvo po addictologii*. Mendelevich V.D. (ed). Sankt-Petersburg: Rech', 2007. 768 p. (in Russ.).
10. Hristich T.N., Kendzerskaya T.B., Mel'nichuk Z.A. The role of pancreas (neuroendocrinologyc system) in pathogenesis of metabolic syndrome. *Suchasna gastroenterol*. 2004;(1):10–16.
11. Braet C., Van Strien T. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and nonobese children. *Behav. Res. Ther*. 1997;35(9): 863–873.
12. Devlin M.J., Walsh B.T., Spitzer P.L. Is there another binge eating disorder? A review of the literature on overeating in the absence of bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry*. 1992;11(4):333–340.
13. Polivy J., Herman S.P. Distress and eating: Why do dieters overeat? *Int. J. Eat. Disord*. 1999;26(2):153–164.
14. Van Strien T., Frijters J.E.R., Bergers G.P.A. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *Int. J. Eat. Disord*. 1986;5(2):295–315.

ОБЗОРЫ

УДК 616.329-007-053.3-089

БОЛЬШОЙ ДИАСТАЗ ПРИ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

^{1,2}Аксельров М.А., ²Емельянова В.А., ³Разин М.П., ³Галкин В.Н., ³Сухих Н.К.

¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

²ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75), e-mail: oria@yandex.ru

³ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (610027, г. Киров, ул. К.Маркса, д.112), e-mail: nauka@kirovgma.ru

Проблема хирургической коррекции атрезии пищевода с большим диастазом является одной из обсуждаемых в детской хирургии. Перед хирургами стоит задача сохранить функциональную полноценность восстановленного пищевода. Успешное лечение атрезии пищевода с большим диастазом зависит от многих причин, в том числе и от выбора рационального метода коррекции. Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта и возможности питаться через рот – важная медико-социальная задача, при решении которой существенно повышается качество жизни пациентов. Для удлинения собственного пищевода предложены различные методики. Наибольшее распространение в настоящее время получили миотомия, бужирование верхнего сегмента пищевода и отсроченный анастомоз. Одной из перспективных в настоящее время является наружная тракция, предложенная в 1997 г. J.E. Foker и соавторами. Бурное развитие эндоскопической хирургии привело к тому, что коррекцию атрезии пищевода тоже стали выполнять торакоскопически. Возможности торакоскопии очевидны даже при атрезии с большим диастазом. Так как при данном виде порока зачастую выполняются многоэтапные коррекции, их торакоскопическое выполнение улучшает прогноз заболевания. При невозможности удлинить пищевод для наложения прямого анастомоза показана его замена. Для этой цели используют ободочную толстую кишку, желудок, тонкокишечный трансплантат, а также выполняют различные пластические операции на желудке.

Ключевые слова: атрезия пищевода, большой диастаз, новорожденные, замена пищевода, торакоскопия.

LONG DIASTASE OF ESOPHAGEAL ATRESIA: WAYS OF SOLVING THE PROBLEM (REVIEW OF LITERATURE)

^{1,2}Akselrov M.A., ²Emelyanova V.A., ³Razin M.P., ³Galkin V.N., ³Sukhikh N.K.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya Street, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

²Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikayte Street, 75), e-mail: oria@yandex.ru

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: nauka@kirovgma.ru

The problem of surgical correction of esophageal atresia with large diastasis is one of the issues discussed in pediatric surgery. Before surgeons the task is to preserve the functional usefulness of the restored esophagus. Successful treatment of esophageal atresia with large diastasis depends on many factors, including rational choice of the correction method. Restoring the continuity of the gastrointestinal tract and the ability to eat through the mouth is an important medical and social task, in the solution of which the quality of life of patients significantly improves. Various methods have been proposed for lengthening their own esophagus. The most widespread at the present time are myotomy, bougie of the upper segment of the esophagus and delayed anastomosis. One of the most promising at present is the external traction proposed in 1997 by J.E. Foker and co-authors. Rapid development of endoscopic surgery led to the fact that correction of atresia of the esophagus also began to be performed thoracoscopically. The possibilities of thoracoscopy for atresia with large diastasis are obvious. Since this type of defect often performs multi-stage correction, performing them thoracoscopically improves the prognosis for the patient. If it is not possible to lengthen the esophagus for the application of direct anastomosis, its replacement is indicated. For this purpose use: colon, stomach, small intestine graft, and also various plastic operations on the stomach.

Key words: esophageal atresia, long diastasis, newborns, esophagus replacement, thoracoscopy.

Атрезия пищевода (АП) – порок развития, встречаемый с частотой 1 случай на 3000–4500 новорожденных, при котором проксимальный и дистальный концы пищевода не сообщаются между собой [5, 56]. Атрезия пищевода в 60-70% случаев сочетается с

другими пороками развития. Ассоциированные аномалии снижают выживаемость пациентов и увеличивают инвалидность среди детей, оперированных по поводу АП [6, 10]. Этиология заболевания до сих пор не выявлена. Известно, что возникает АП между 20 и

40 днем гестации и связана с нарушением направления и скорости роста пищевода и трахеи [5, 8].

Впервые АП описал Durston в 1670 г. Он обнаружил порок развития, при котором оральный конец пищевода заканчивался слепо, у одного из сиамских близнецов (торакопагов). В 1696 г. Thomas Gibson дал подробное описание наиболее часто встречающегося варианта АП с дистальным трахеопищеводным свищом. Длительное время врачи лишь констатировали наличие порока у младенцев. Началом эпохи хирургического лечения можно считать 1869 г., когда Т. Holmes из Лондона первым предположил возможность анастомоза между сегментами пищевода. G. Steel в 1888 г. впервые предпринял попытку создать анастомоз между атрезированными участками пищевода. В 1899 г. W. Hoffman выполнил первую гастростомию при атрезии пищевода с целью кормления. В последующие годы это вмешательство стало единственным методом лечения новорожденных с АП. В 1913 г. H. Richter предложил следующую тактику лечения: закрытие трахеопищеводной фистулы через трансторакальный доступ и наложение гастростомы. В 1925 г. в учебнике по торакальной хирургии было указано, что хирургическое лечение должно включать пересечение трахеопищеводной фистулы и анастомоз атрезированных сегментов пищевода путем их сшивания на резиновой трубке – стенке. Летальность при этой патологии в начале XX века составляла практически 100%, а редчайшие случаи выживаемости были наградой за виртуозное хирургическое мастерство. Достижения в анестезиологии, появление принципиально новых групп медикаментов (особенно антибиотиков) шли параллельно достижениям в хирургии, что в целом сыграло положительную роль в исходах лечения в последующие годы. Удачная попытка этапной коррекции аномалии была выполнена в 1939 г. Ladd и Leven независимо друг от друга получили по одному благоприятному результату. В 1941 г. Haight и Towsley впервые успешно прооперировали ребенка с АП радикально. Операция заключалась в разделении и ушивании свища и в первичном анастомозе пищевода [9]. В современное время выживаемость прооперированных детей с атрезией пищевода достигает более 90% [6, 16, 52]. Прогностически неблагоприятными факторами являются недоношенность, малая масса тела при рождении, наличие сопутствующих пороков развития (особенно врожденных пороков сердца), развитие аспирационной пневмонии и большой диастаз между сегментами [11, 18].

В клинической практике принято выделять три основных формы АП: свищевая форма атрезии пищевода (один сегмент пищевода или оба имеют сообщение с трахеей), бессвищевая форма атрезии пищевода (оба сегмента не имеют сообщения с трахеей) и изолированный трахеопищеводный свищ (пищевод проходим, но имеется его сообщение с трахеей) [8]. Наиболее частый подтип аномалии – атрезия пищевода с дистальным трахеопищеводным свищом – встречается в 84% всех случаев. Второй по частоте встречаемости тип – изолированная или «чистая» форма атрезии пищевода – составляет 8% случаев. Третий подтип порока развития пищевода (Н-тип, трахеопищеводный свищ без атрезии пищевода) – 4% наблюдений [1, 4, 56].

До настоящего времени нет общепринятой тактики лечения детей с так называемым большим,

непреодолимым диастазом. Летальность среди этой когорты пациентов колеблется от 27 до 35%. Встречается большой диастаз в 16% всех АП [21]. Нет единого определения большого диастаза. Имеется мнение, что большой диастаз – это расстояние между сегментами пищевода, при котором создание первичного анастомоза для хирурга трудно или невозможно. Вполне вероятно, что величина диастаза, определяемая некоторыми авторами как благоприятная для наложения первичного анастомоза, не является таковой для других. Таким образом, критическое значение величины диастаза напрямую зависит от опыта и навыков оперирующего хирурга [18]. Высокий процент ранних и поздних послеоперационных хирургических осложнений делает актуальным поиск наиболее оптимальной хирургической тактики при большом диастазе [13, 57].

Согласно мнению международного общества изучения атрезии пищевода большой диастаз – это все случаи, когда на рентгенограмме нет воздуха в кишечнике, т.е. это соответствует определению атрезии без свища [57]. Однако известно, что при АП со свищом, даже после пересечения последнего и его полной мобилизации, не всегда удается наложить первичный анастомоз [2, 3, 4].

Оценка величины диастаза производится после максимальной мобилизации как дистального, так и проксимального сегмента пищевода [4, 13, 57]. Ранее не рекомендовалось мобилизовывать нижний сегмент, т.к. предполагалось, что это может ухудшить кровоснабжение и привести к несостоятельности анастомоза [16]. В настоящее время некоторые авторы считают, что даже полная мобилизация аборального отдела вплоть до диафрагмы не приводит к значительному нарушению кровоснабжения пищевода и не сопровождается повышением частоты послеоперационных осложнений. За счет снижения натяжения в области анастомоза мобилизация аборального сегмента пищевода способствует уменьшению частоты послеоперационных осложнений. Кроме того, достаточная длина аборального отдела пищевода позволяет проводить его пластику для увеличения диаметра анастомоза, что способствует профилактике стеноза пищевода в области анастомоза [15, 16, 59].

Долгое время единственным способом помощи детям при АП с большим диастазом было наложение гастростомы для кормления. Однако это не решало проблемы аспирации из слепо заканчивающегося верхнего сегмента. Для этого было предложено наложение эзофагостомы. В нашей стране впервые подобное вмешательство выполнил Г.А. Баиров в 1959 г. [9]. В настоящее время не рекомендуется выполнение двойной эзофагостомы, т.к. она может затруднить в дальнейшем выполнение анастомоза и/или замены пищевода, а для санации слюны из верхнего сегмента достаточно использование вакуум-аспиратора [57, 59].

При всех формах АП целесообразно предпринимать попытки наложения анастомоза пищевода, первичного или отсроченного, с использованием методов удлинения пищевода. Сохранение собственного пищевода – важная хирургическая задача [18, 31, 57].

Пути решения проблемы большого диастаза искали давно. Для удлинения собственного пищевода у пациентов с большим диастазом предлагались различные методики. Единого мнения о том, какая из методик предпочтительнее, нет. Некоторые центры используют сочетание разных методов.

Мобилизация дна желудка была одним из первых методов для удлинения пищевода при большом диастазе. Суть его – в перемещении дна желудка в грудную полость. Предложил это впервые в 1948 г. Sweet et al. Затем в нашей стране Г.А. Баиров провел подобную операцию в 1959 г. [9]. В Европе распространил эту методику в 80-х годах XX века Lewis Spitz [45].

Наибольшее распространение в настоящее время получили миотомия, бужирование верхнего сегмента пищевода и отсроченный анастомоз. Циркулярная [42] или спиралевидная миотомия [35] применяются для удлинения верхнего сегмента пищевода. Эта методика представляет собой циркулярное или спиралевидное рассечение мышечной оболочки. Удлинение сегмента пищевода достигается путем вытягивания его подслизистой и слизистой оболочек. Миотомия позволяет удлинить сегменты на 2,5–5 мм за одно рассечение [7]. Впервые эту процедуру предложил А. Livaditis в 1973 году [7, 42]. Из некоторых публикаций следует, что данная методика имеет ряд недостатков, наиболее грозное из которых развитие дивертикулов в местах рассеченных мышц [26]. Дивертикулы могут вызывать дисфагию и, как следствие, быть причиной истощения. При больших размерах могут вызвать нарушения дыхания и трахеомалацию [7].

Бужирование верхнего сегмента пищевода: при этом удлинении проксимального сегмента пищевода достигается его бужированием по 10 минут в течение 3 месяцев. Процедура выполняется после перевязки и пересечения трахеопищеводного свища и наложения гастростомы [7, 34]. Авторы методики довольно легко выполняли прямой анастомоз. Недостатками способа являются риск перфорации стенки пищевода, так как бужирование осуществляется «вслепую», а также длительный, в течение 3 месяцев, срок нахождения детей в стационаре, где производится постоянное отсасывание слизи и слюны из ротовой полости и проксимального сегмента пищевода, технические трудности оперирования, связанные с отысканием пищеводных сегментов из многочисленных спаек после первого этапа хирургического вмешательства.

Наложение отсроченного анастомоза предложил Puri с соавторами в 1981 г. При большом диастазе между сегментами пациентам накладывают гастростому для питания и обеспечивают аспирацию слизи и слюны из ротовой полости и проксимального отрезка пищевода. Удлинения проксимального и дистального сегментов пищевода происходят в результате их самостоятельного роста в течение этого времени. Затем выполняют прямой анастомоз. Однако получить достаточный рост сегментов как правило не удается [7, 25]. В анализе, проведенном А.Ю. Разумовским с соавторами, у детей с отсроченным анастомозом послеоперационные осложнения возникали чаще [13]. Выполнение отсроченного анастомоза в настоящее время планируется при тяжелом общем состоянии пациента. Как правило, это глубоконедоношенные дети с выраженными респираторными проблемами, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими пороками сердца [7, 13].

Выкраивание лоскута из верхнего сегмента – еще один из способов удлинения проксимального отрезка пищевода при атрезии [7]. Суть методики – в выкраивании из верхнего сегмента языкообразного лоскута, который отбрасывают книзу и из него формируют

трубку, восполняющую диастаз между пищеводными сегментами. После этого сшивают удлиненный проксимальный сегмент пищевода с дистальным. Недостатками способа являются следующие моменты: в качестве питающей ножки выкроенного лоскута оставляют не магистральные, а мелкие сосуды проксимального отрезка пищевода, в большинстве случаев не способные обеспечить достаточное кровоснабжение лоскута, в результате чего нередко весь лоскут или его часть подвергается некрозу.

Эволюция техники удлинения пищевода привела к появлению работ, посвященных удлинению пищевода за счет его тяги.

В 1994 г. Kimura предложил методику внеторакального удлинения пищевода. При этом способе удлинения пищевода выполняют мобилизацию верхнего сегмента и выводят его в виде шейной эзофагостомы. Каждые 2–3 недели пищевод вместе с кожной стомой мобилизуют и перемещают на передней грудной стенке до тех пор, пока не появятся условия для наложения анастомоза [36]. Мобилизация проксимального сегмента пищевода и выведение его на шею с попытками удлинить являются сложными процедурами. Процедуры растянуты во времени. Наложение анастомоза требует возвращение пищевода в грудную клетку, что так же является сложной процедурой. Все это доставляет значительный дискомфорт для пациентов, подвергающихся данному вмешательству [7, 13].

В 1997 г. J.E. Foker впервые предложил удлинять пищевод путем его тракции за нити [31]. В различных исследованиях показано, что данная методика имеет большой потенциал. Длительность тяги строго не регламентирована, сам автор выполнял ее до месяца. В исследовании van der Zee и соавт. было показано, тяга продолжительностью более 10 дней не будет добавлять что-либо к увеличению длины отрезков [59]. Хотя процедура элонгации по Фокеру требует второй торакотомии, временной интервал между 2 процедурами минимальный по сравнению с другими подходами [32]. В последние годы опубликовано несколько сообщений, показывающих хорошие результаты процедуры элонгации пищевода, предложенной Foker и соавторами [18, 55, 60]. Одна из значимых проблем методики заключается в том, что часто наблюдается несостоятельность швов на сегментах пищевода, что приводит к нарушению тяги и развитию медиастенита [20, 31, 44]. Для решения данной проблемы было предложено использование силиконовых трубок в качестве дополнительных фиксаторов-прокладок [32]. Сам автор методики считает, что возможность роста пищевода при осевом натяжении есть практически у всех пациентов. Foker и соавторы описывали, что у пациентов происходит истинный рост пищевода в длину и ширину. Они считали, что этот рост не является следствием простого растяжения. На основании чего ими был сделан вывод, что вся необходимая для роста информация заложена даже в самых маленьких сегментах. Этот вывод они подтверждали гистологической оценкой строения стенки и толщины пищевода – обнаружением ответных реакций гипертрофии и гиперплазии для увеличения клеточной массы. Однако в других исследованиях при минимальной мобилизации сегментов значительного роста сегментов не было обнаружено [59]. В зарубежной и отечественной литературе отмечено, что после процедуры вытяжения, как правило, необходимо выполнение фундопластики [57, 58, 59].

При невозможности после всех попыток удлинения пищевода наложить прямой анастомоз показана замена пищевода. Для замены пищевода используют ободочную толстую кишку, желудок (транспозиция в грудную полость), тонкокишечный трансплантат (свободный или на сосудистой ножке), а также выполняют различные пластические операции на желудке.

В 2017 г. Molinaro F. с соавторами опубликовали результаты европейского многоцентрового исследования, посвященного сравнению различных трансплантатов для замены пищевода. В исследовании в группе пациентов, которым замена проводилась тощей кишкой, был низкий уровень осложнений, никому не потребовалась повторная операция, и в долгосрочной перспективе ни у кого не отмечалась дисфагия. Кроме того, в этой группе большее количество детей имели массо-ростовые показатели выше 50-го перцентиля. Исходя из полученных данных, авторы исследования рекомендуют в качестве выбора замену пищевода тощей кишкой [45]. В ряде других сообщений так же предпочтение отдается замене пищевода тощей кишкой [58]. В нашей стране чаще отдают предпочтение замене пищевода толстой кишкой [7].

Бурное развитие эндоскопической хирургии привело к тому, что коррекцию атрезии пищевода тоже стали выполнять торакоскопически. Первое сообщение о торакоскопическом анастомозе при атрезии пищевода появилось в 1999 г. (T. Lobe) [43]. А затем S. Rothenberg в 2000 г. продемонстрировал первого пациента после успешной торакоскопической реконструкции атрезии в сочетании с дистальным свищем [47]. В 2002 г. D.C. van der Zee и К.М.А. Вах опубликовали результаты лечения уже 8 пациентов [24]. Эти сообщения способствовали более широкому распространению мининвазивных методов лечения. В настоящее время многие хирургические центры во всем мире применяют минимально агрессивный подход в лечении атрезии пищевода, показывая (с применением этого способа) улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения [46]. Торакокопия является инструментом в руках хирурга, который способствует достижению оптимального результата лечения детей с атрезией пищевода, даже родившихся недоношенными или с сочетанными пороками развития [15].

В специальной литературе имеются единичные сообщения о торакоскопической коррекции атрезии пищевода с большим диастазом и формированием отсроченного анастомоза [1–4, 57–59]. Однако возможности торакокопии при атрезии с большим диастазом очевидны. Так как при данном виде порока зачастую выполняются многоэтапные коррекции, выполнение их торакоскопически улучшает прогноз для пациента [15, 48]. Несмотря на то, что имеются сообщения о том, что после торакокопии у детей чаще развивается ацидоз, который оказывает на организм негативное влияние [49], последние публикации опровергают эту точку зрения [15, 59].

Проблема хирургической коррекции атрезии пищевода с большим диастазом у детей является одной из обсуждаемых в детской хирургии. Связано это со множеством предлагаемых методов лечения. Большое разнообразие видов оперативного лечения определяется полифоничностью задачи, стоящей перед хирургами: сохранить функциональную полноценность восстановленного пищевода. Успешное лече-

ние атрезии пищевода с большим диастазом зависит от многих причин, в том числе и рационального выбора метода коррекции. Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта и возможности питаться через рот – это важная медико-социальная задача, при решении которой существенно повышается качество жизни пациентов [14]. Снижение летальности и повышение качества жизни в группе детей, оперированных по поводу АП, лежат в плоскости улучшения оказания им специализированной и высокотехнологичной помощи, совершенствования лечебной тактики и методов послеоперационного выхаживания.

Список литературы

1. Аксельров М.А., Емельянова В.А. Атрезия пищевода. Есть ли еще нерешенные вопросы // Материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского Федерального округа». Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. С. 12–14.
2. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Миняев С.В., Супуренц С.Н., Сергиенко Т.В., Карлова М.Н., Киселева Н.В., Столяр А.В. Успешное применение торакокопии (элонгация по Фокеру и формирование отсроченного анастомоза) у ребенка со множественными пороками развития, один из которых атрезия пищевода с непреодолимым диастазом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12, № 2. С. 138–141 doi: 10.14300/mnnc.2017.12039.
3. Аксельров М.А., Емельянова В.А. Атрезия пищевода с непреодолимым диастазом. Торакокопия или торакотомия? // Хирургия детского возраста. 2017. № 3(56). С. 38–43.
4. Аксельров М.А., Емельянова В.А. Результаты лечения детей с атрезией пищевода по данным Областной клинической больницы № 2 г. Тюмени. Эволюция хирургического подхода. Остались ли проблемы? // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 3(91). С. 5–9.
5. Атрезия пищевода. Клинические рекомендации. Москва, 2015.
6. Ахмадеева Э.Н., Латыпова Ф.М., Латыпова Г.Г., Неудачин А.Е. Особенности здоровья детей первого года жизни, родившихся с атрезией пищевода // Практическая медицина. 2013. № 6(75). С. 90–92.
7. Гебекова С.А. Отсроченный эзофаго-эзофаго-анастомоз при атрезии пищевода: Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 2017.
8. Козлов Ю.А., Немилова Т.К., Караваева С.А., и др. История лечения атрезии пищевода // Вестник хирургии. 2016. Т. 175, № 2. С. 115–120.
9. Интенсивная терапия. Национальное руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 671–674.
10. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А. Атрезия пищевода и генетические заболевания – взгляд детского хирурга // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. VII, № 1. С. 70–81.
11. Машков А.Е., Щербина В.И., Тарасова О.В., Филошкин Ю.Н., Ермилова Е.А., Полякова О.В. Хирургическая тактика при различных формах атрезии пищевода у детей // Детская хирургия. 2013. № 4. С. 29–31.
12. Подкаменев В.В., Новожилов В.А., Козлов Ю.А., Валеев В.В., Подкаменев А.В. Клиническое

- прогнозирование при атрезии пищевода у новорожденных // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. Т. 1, № 5. С. 49–54.
13. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Мокрушина О.Г., Куликова Н.В., Гебекова С.А. Отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз при атрезии пищевода // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. VII, № 1. С. 17–23.
14. Разумовский А.Ю., Гуз В.И., Веровский В.А., Полюдов С.А., Трамова Ж.Д., Сальников А.С., Герасимова Н.В., Михопулос А.М. Пластика пищевода желудком после многократных попыток формирования трансплантата из толстой кишки по поводу атрезии пищевода // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 5, № 2. С. 129–135.
15. Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г., Голоденко Н.В., Беляева И.Д., Левитская М.В., Шумихин В.С., Ханвердиев Р.А. Сравнительный анализ лечения новорожденных с атрезией пищевода после пластики открытым и эндоскопическим способами // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011. № 1. С. 40–47.
16. Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г., Ханвердиев Р.А., Беляева И.Д., Кошко О.В., Геодакян А.С. Эволюция метода торакоскопической коррекции атрезии пищевода у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т. II, № 1. С. 92–98.
17. Разумовский А.Ю., Чумакова Г.Ю. Пластика пищевода желудком // Детская хирургия. 2017. Т. 21, № 3. С. 153–157. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-3-153-157>.
18. Фокер Дж., Козлов Ю.А. Процедура Фокер – стратегия индукции роста пищевода путем его вытяжения // Детская хирургия. 2016. Т. 20, № 2. С. 102–109.
19. Ханвердиев Р.А., Разумовский А.Ю. Сравнительный обзор методов пластики пищевода у детей с атрезией пищевода // Детская хирургия. 2012. № 2. С. 47–50.
20. AL-Qahtani A., Yazbeck S., Rosen N., et al. Lengthening technique for long gap esophageal atresia and early anastomosis // J Pediatr Surg. 2003. Vol. 38, № 5. P. 737–739.
21. Al-Shanafey S, Harvey J. Long gap oesophageal atresia: an Australian experience // 2008. Vol. 43. P. 597–601.
22. Bairdain S., Hamilton T.E., Smithers C.J. et al. Foker process for the correction of long gap esophageal atresia: Primary treatment versus secondary treatment after prior esophageal surgery // J Pediatr Surg. 2015. Vol. 50, № 6. P. 933–937. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2015.03.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.03.010).
23. Bax K.M.A., Georgeson K.E., Rothenberg S.S. et al. Endoscopic surgery in infants and children. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. – P. 199–221, 253–281
24. Bax K.M.A., van der Zee D.C. Feasibility of Thoracoscopic Repair of Esophageal Atresia With Distal Fistula // J. Pediatr. Surg. 2002. Vol. 37, № 2. P. 192–196.
25. Boyle E.M. Jr, Irwin E.D., Foker J.E. Primary Repair of Ultra-Long-Gap Esophageal Atresia: Results Without a Lengthening Procedure *Ann Thorac Surg*, 1994.
26. Burgos L., Barrena S., Andrés A.M. et al. Colonic interposition for esophageal replacement in children remains a good choice: 33-year median follow-up of 65 patients // J Pediatr Surg. 2010. Vol. 45. P. 341–345.
27. Chang E.Y., Chang H.K., Han S.J., Choi S.H., Hwang E.H., Oh J.T. Clinical characteristics and treatment of esophageal atresia: a single institutional experience // J. Korean Surg. Soc. 2012. Vol. 83, № 1. P. 43–49.
28. Connor M.J., Springford L.R., Kapetanakis V.V., Giuliani S. Esophageal atresia and transitional care – step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems // Am J Surg. 2015. Vol. 209. P. 747–759. doi: [10.1016/j.amjsurg.2014.09.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.09.019).
29. Dittrich R., Stock P., Rothe K., Degenhardt P. Pulmonary outcome of esophageal atresia patients and its potential causes in early childhood // J Pediatr Surg. 2017. Vol. 52, № 8. P. 1255–1259.
30. Felix J.F., Tibboel D., de Klein A. Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula // Eur J Med Genet. 2007. Vol. 50. P. 163–175.
31. Foker J.E., Linden B.C., Boyle E.M. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia // Ann Surg. 1997. Vol. 226. P. 533–541.
32. Hadidi A.T., Hosie S., Waag K-L. Long gap esophageal atresia: lengthening technique and primary anastomosis, *Journal of Pediatric Surgery*. 2007. Vol. 42. P. 1659–1662.
33. Holscher A.C., Laschat M., Choinitzki V. et al. Quality of Life after Surgical Treatment for Esophageal Atresia: Long-Term Outcome of 154 Patients // Eur J Pediatr Surg. 2017. Vol. 27, № 5. P. 443–448. doi: [10.1055/s-0036-1597956](http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597956).
34. Howard R., Myers N.A. Esophageal atresia: a technique for elongating the upper pouch // *Surgery*. 1965. Vol. 8. P. 725–727.
35. Kimura K., Nishijima E., Tsugawa C. et al. A new approach for salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: A spiral myotomy and delayed definitive operation // J. Pediatr. Surg. 1987. Vol. 22. P. 981–983.
36. Kimura K., Soper R. Multistaged extrathoracic esophageal elongation for long gap esophageal atresia // J. Pediatr. Surg. 1994. Vol. 29. P. 566–568.
37. Klaas M.A. Bax. Jejunum for bridging long-gap esophageal atresia // *Seminars in Pediatric Surgery*. 2009. Vol. 18. P. 34–39 doi: [10.1053/j.sempedsurg.2008.10.007](http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.10.007)
38. Koivusalo A.I., Sistonen S.J., Lindahl H.G., Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of oesophageal atresia without or with proximal tracheoesophageal fistula – Gross types A and B // J Pediatr Surg. 2017. Vol. 52, № 10. P. 1571–1575 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.04.021>.
39. Lemmers P.M., Molenschot M.C., Evens J., Toet M.C., van Bel F. Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus? // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010. Vol. 95. P. 429–434. doi: [10.1136/adc.2009.180117](http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.180117)
40. Lindahl H., Louhimo I. Livaditis myotomy in long-gap esophageal atresia // J Pediatr Surg. 1987. Vol. 22. P. 109–112.
41. Lindahl H., Rintala R. Long-term complications in cases of isolated esophageal atresia treated with esophageal anastomosis // J Pediatr Surg. 1995. Vol. 30. P. 1222–1223.

42. *Livaditis A., Radberg L., Odensjo G.* Esophageal end to end anastomosis. Reduction of anastomotic tension by circular myotome // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1972. Vol. 6. P. 206–214.
43. *Lobe T.E., Rothenberg S.S., Waldschmidt J.* Thoracoscopic repair of esophageal atresia in an infant: A surgical first // *Pediatr Endosurg Innovative Tech.* 1999. Vol. 3. P. 141–148.
44. *Lopes M.F., Reis A., Coutinho S. et al.* Very long esophageal atresia successfully treated by esophageal lengthening using external traction sutures // *J Pediatr Surg.* 2004. Vol. 39, № 8. P. 1286–1287.
45. *Molinaro F., Angotti R., Bindi E., Pellegrino C.* An European multicentric study of esophageal replacements: gastric pull-up, jejunal interposition, colonic interposition // *Allied J Clinicl Path.* 2017. Vol. 1, № 1. P. 1–4.
46. *Okuyama H., Koga H., Ishimaru T. et al.* Current Practice and Outcomes of Thoracoscopic Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula Repair: A Multi-institutional Analysis in Japan // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015. Vol. 25. P. 441–444. doi: 10.1089/lap.2014.0250.
47. *Rothenberg S.S.* Thoracoscopic repair of tracheoesophageal fistula in a newborn infant // *Pediatr. Endosurg. Innov. Tech.* 2000. Vol. 4. P. 289–294.
48. *Rothenberg S.S., Flake A.W.* Experience with Thoracoscopic Repair of Long Gap Esophageal Atresia in Neonates // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015. Vol. 25, № 11. P. 932–935. doi: 10.1089/lap.2015.0124.
49. *Sanders R.D., Hassell J., Davidson A.J., Robertson N.J., Ma D.* Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update // *Br J Anaesth.* 2013. Vol. 110. P. 53–72. doi: 10.1093/bja/aet054.
50. *Scott A.S.* Esophageal Atresia/Tracheoesophageal Fistula Overview / URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5192/> (дата обращения 11.09.2017).
51. *Sharma A.K., Mangal D.* Simple Technique of Bridging Wide Gap in Esophageal Atresia with Tracheoesophageal Fistula – «Surgical Innovation». *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2017. Jul-Sep; 22(3): 187–188. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_220_16.
52. *Sistonen S.* Long-Term Outcomes of Esophageal Atresia, Academic Dissertation, Helsinki, 2010.
53. *Smithers C.J., Hamilton T.E., Manfredi M.A. et al.* Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair // *J Pediatr Surg.* 2017. Vol. 52, № 3. P. 424–430. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.012.
54. *Sterlin A., Ötzmann von Sochaczewski Ch., Fotache G., Engel V., Gödeke J., Muensterer O.* Our experience of secondary multistage treatment for complex long-gap esophageal atresia // *Medical news of north Caucasus.* 2017. Vol. 12, № 3. P. 279–281. doi: doi.org/10.14300/mnnc.2017.12085.
55. *Teague W.J., Karpelowsky J.* Surgical management of oesophageal atresia *Paediatr Respir Rev.* 2016. Vol. 19. P. 10–15. doi: 10.1016/j.prrv.2016.04.003.
56. *Tewfik T.L., Karsan N., Laberge J-M., Talavera F., Meyers A.D., Faust R.A.* Congenital Malformations of the Esophagus. 2017. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/837879-overview> (дата обращения: 30.06.2017).
57. *van der Zee D.C., Bagolan P., Faure C. et al.* Position Paper of InOEA Working Group on Long-Gap Esophageal Atresia: For Better Care // *Front. Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 63– doi.org/10.3389/fped.2017.00063
58. *van der Zee D.C., Koivusalo A.I., Sistonen S.J., Lindah H.G., Rintala R.J., Pakarinen M.P.* Long-term outcomes of oesophageal atresia without or with proximal tracheoesophageal fistula – Gross types A and B *J Pediatr Surg* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.04.021>.
59. *van der Zee D.C., Gallo G., Tytgat S.H.A.* Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era // *Surg Endosc.* 2015. Vol. 29, № 11. P. 3324–3330. doi: 10.1007/s00464-015-4091-3.
60. *Wanaguru D., Langusch C., Krishnan U. et al.* Is fundoplication required after the Foker procedure for long gap esophageal atresia? // *J Pediatr Surg.* 2017. Vol. 52, № 7. P. 1117–1120. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.12.014.

References

1. Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A. Atresia of the esophagus. Are there issues haven't been resolved. (Conference proceedings). *Materialy Severo-Kavkazskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacionnye tekhnologii v meditsine detskogo vozrasta Severo-Kavkazskogo Federal'nogo okruga».* Stavropol': StGMU, 2017:12-14 (in Russ.).
2. Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A., Minaev S.V., Supurenc S.N., Sergienko T.V., Karlova M.N., Kiseleva N.V., Stolyar A.V. The successful application of thoracoscopy (the elongation by the formation of Foker and delayed anastomosis) in a child with multiple birth defects, one of which is esophageal atresia with insurmountable diastasis. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017;12(2):138-141. doi: 10.14300/mnnc.2017.12039 (in Russ.).
3. Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A. Esophageal atresia with insurmountable diastasis. Thoracoscopy or thoracotomy? *Hirurgiya detskogo vozrasta.* 2017;3(56):38-43 (in Russ.).
4. Aksel'rov M.A., Emel'yanova V.A. The results of treatment of children with esophageal atresia according to the Regional clinical hospital № 2 of Tyumen. Evolution of the surgical approach. If there are any problems? *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2017;3(91):5-9 (in Russ.).
5. *Atreziya pishchevoda. Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow, 2015 (in Russ.).
6. Ahmadeeva E.N., Latypova F.M., Latypova G.G., Neudachin A.E. Features of health of children of the first year of life born with esophageal atresia. *Prakticheskaya meditsina.* 2013;6(75):90-92 (in Russ.).
7. Gebekova S.A. Otsrochennyy ezofago-ezofagoanastomoz pri atreziy pishchevoda [dissertation]. Moscow, 2017 (in Russ.).
8. Kozlov Yu.A., Nemilova T.K., Karavaeva S.A., et al. The history of the treatment of esophageal atresia. *Vestnik hirurgii.* 2016;175(2):115-120 (in Russ.).
9. Gel'fand B.R., Saltanov A.I. (eds) *Intensivnaya terapiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russ.).
10. Kozlov Yu. A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A. Esophageal atresia and genetic diseases – the eye of a pediatric surgeon. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2017;VII(1): 70-81 (in Russ.).
11. Mashkov A.E., Shcherbina V.I., Tarasova O.V., Filyushkin Y.N., Ermilova E.A., Polyakova O.V. Surgical tactics in various forms of esophageal atresia in children. *Detskaya hirurgiya.* 2013;4: 29-31 (in Russ.).

12. Podkamenev V.V., Novozhilov V.A., Kozlov YU.A., Valeev V.V., Podkamenev A.V. Clinical prognosis for esophageal atresia in newborns. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2009;1(5):49–54 (in Russ.).
13. Razumovskij A.Yu., Alhasov A.B., Mokrushina O.G., Kulikova N.V., Gebekova S.A. Deferred esophago-esophagoanastomosis of esophageal atresia. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2017;VII(1):17–23 (in Russ.).
14. Razumovskij A. Yu., Guz V.I., Verovskij V.A., Polyudov S.A., Tramova ZH.D., Sal'nikov A.S., Gerasimova N.V., Mihopulos A.M. Plastic esophagus stomach after repeated attempts of formation of the graft from the colon about esophageal atresia. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2015;5(2):129–135 (in Russ.).
15. Razumovskij A. Yu., Mokrushina O.G., Golodenko N.V., Belyaeva I.D., Levitskaya M.V., Shumihin V.S., Hanverdiev R.A. Comparative analysis of treatment of newborns with esophageal atresia after plastic surgery by open and endoscopic methods. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2011;1:40–47 (in Russ.).
16. Razumovskij A. Yu., Mokrushina O.G., Hanverdiev R.A., Belyaeva I.D., Koshko O.V., Geodakyan A.S. Evolution thoracoscopically method of correction of esophageal atresia in newborns. *Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012; II(1):92–98 (in Russ.).
17. Razumovskij A. Yu., CHumakova G.Y. Gastric esophageal plastics *Detskaya hirurgiya*. 2017;21(3):153–157. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2017-21-3-153-157> (in Russ.).
18. Foker Dzh., Kozlov Y.A. Procedure the Foker – the strategy of induction of growth of the esophagus by traction. *Detskaya hirurgiya*. 2016;20(2):102–109 (in Russ.).
19. Hanverdiev R.A., Razumovskij A.Y. A comparative review of methods of plasty of the esophagus in children with esophageal atresia. *Detskaya hirurgiya*. 2012;2:47–50 (in Russ.).
20. AL-Qahtani A., Yazbeck S., Rosen N, et al. Lengthening technique for long gap esophageal atresia and early anastomosis. *J Pediatr Surg*. 2003. Vol. 38, № 5. P. 737–739.
21. Al-Shanafey S, Harvey J. Long gap oesophageal atresia: an Australian experience. 2008. Vol. 43. P. 597–601.
22. Bairdain S., Hamilton T.E., Smithers C. J, et al. Foker process for the correction of long gap esophageal atresia: Primary treatment versus secondary treatment after prior esophageal surgery. *J Pediatr Surg*. 2015. Vol. 50, № 6. P. 933–937. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.010.
23. Bax K.M.A., Georgeson K.E., Rothenberg S.S. et al. Endoscopic surgery in infants and children. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. P. 199–221, 253–281.
24. Bax K.M.A., van der Zee D.C. Feasibility of Thoracoscopic Repair of Esophageal Atresia With Distal Fistula. *J. Pediatr. Surg*. 2002. Vol. 37, № 2. P. 192–196.
25. Boyle E.M.Jr., Irwin E.D., Foker J.E. Primary Repair of Ultra-Long-Gap Esophageal Atresia: Results Without a Lengthening Procedure. *Ann Thorac Surg*, 1994.
26. Burgos L., Barrera S., Andrés A.M. et al. Colonic interposition for esophageal replacement in children remains a good choice: 33-year median follow-up of 65 patients. *J Pediatr Surg*. 2010. Vol. 45. P. 341–345.
27. Chang E.Y., Chang H.K., Han S.J., Choi S.H., Hwang E.H., Oh J.T. Clinical characteristics and treatment of esophageal atresia: a single institutional experience. *J. Korean Surg. Soc*. 2012. Vol. 83, № 1. P. 43–49.
28. Connor M.J., Springford L.R., Kapetanakis V.V., Giuliani S. Esophageal atresia and transitional care – step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems. *Am J Surg*. 2015. Vol. 209 P. 747–759. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.09.019.
29. Dittrich R., Stock P., Rothe K., Degenhardt P. Pulmonary outcome of esophageal atresia patients and its potential causes in early childhood. *J Pediatr Surg*. 2017. Vol. 52, № 8. P. 1255–1259.
30. Felix J.F., Tibboel D., de Klein A. Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Med Genet*. 2007. Vol. 50. P. 163–175.
31. Foker J.E., Linden B.C., Boyle E.M. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia *Ann Surg*. 1997. Vol. 226. P. 533–541.
32. Hadidi A.T., Hosie S., Waag K-L., Long gap esophageal atresia: lengthening technique and primary anastomosis, *Journal of Pediatric Surgery*. 2007. Vol. 42. P. 1659–1662.
33. Holscher A.C., Laschat M., Choinitzki V. et al. Quality of Life after Surgical Treatment for Esophageal Atresia: Long-Term Outcome of 154 Patients *Eur J Pediatr Surg*. 2017. Vol. 27, № 5. P. 443–448. doi: 10.1055/s-0036-1597956.
34. Howard R., Myers N.A. Esophageal atresia: a technique for elongating the upper pouch *Surgery*. 1965. Vol. 8. P. 725–727.
35. Kimura K., Nishijima E., Tsugawa C, et al. A new approach for salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: A spiral myotomy and delayed definitive operation *J. Pediatr. Surg*. 1987. Vol. 22. P. 981–983.
36. Kimura K., Soper R. Multistaged extrathoracic esophageal elongation for long gap esophageal atresia *J. Pediatr. Surg*. 1994. Vol. 29. P. 566–568.
37. Klaas M.A. Bax, Jejunum for bridging long-gap esophageal atresia *Seminars in Pediatric Surgery*. 2009. Vol. 18, P. 34–39 doi:10.1053/j.sempedsurg.2008.10.007
38. Koivusalo A.I., Sistonen S.J., Lindahl H.G., Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of oesophageal atresia without or with proximal tracheoesophageal fistula – Gross types A and B. *J Pediatr Surg*. 2017. Vol. 52, № 10. P. 1571–1575 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.04.021>.
39. Lemmers P.M., Molenschot M.C., Evens J., Toet M.C., van Bel F. Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010. Vol. 95. P. 429–434. doi: 10.1136/dc.2009.180117.
40. Lindahl H., Louhimo I. Livaditis myotomy in long-gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 1987. Vol. 22. P. 109–112.
41. Lindahl H., Rintala R. Long-term complications in cases of isolated esophageal atresia treated with esophageal anastomosis. *J Pediatr Surg*. 1995. Vol. 30. P. 1222–1223.

42. Livaditis A., Radberg L., Odensjo G. Esophageal end to end anastomosis. Reduction of anastomotic tension by circular myotome. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1972. Vol. 6. P. 206–214.
43. Lobe T.E., Rothenberg S.S., Waldschmidt J. Thoracoscopic repair of esophageal atresia in an infant: A surgical first. *Pediatr Endosurg Innovative Tech.* 1999. Vol. 3. P. 141–148.
44. Lopes M.F., Reis A., Coutinho S. et al. Very long esophageal atresia successfully treated by esophageal lengthening using external traction sutures. *J Pediatr Surg.* 2004. Vol. 39, № 8. P. 1286–1287.
45. Molinaro F, Angotti R, Bindi E, Pellegrino C, An European multicentric study of esophageal replacements: gastric pull-up, jejunal interposition, colonic interposition. *Allied J Clinicl Path.* 2017. Vol. 1, № 1. P. 1–4.
46. Okuyama H., Koga H., Ishimaru T. et al. Current Practice and Outcomes of Thoracoscopic Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula Repair: A Multi-institutional Analysis in Japan. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015. Vol. 25. P. 441–444. doi: 10.1089/lap.2014.0250.
47. Rothenberg S.S. Thoracoscopic repair of tracheoesophageal fistula in a newborn infant. *Pediatr. Endosurg. Innov. Tech.* 2000. Vol. 4. P. 289–294.
48. Rothenberg S.S., Flake A.W. Experience with Thoracoscopic Repair of Long Gap Esophageal Atresia in Neonates. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015. Vol. 25, № 11. P. 932–935. doi: 10.1089/lap.2015.0124.
49. Sanders R.D., Hassell J., Davidson A.J., Robertson N.J., Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth.* 2013. Vol. 110. P. 53–72. doi: 10.1093/bja/aet054.
50. Scott A.S. Esophageal Atresia/Tracheoesophageal Fistula Overview. Available at: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5192/> (accessed 11.09.2017).
51. Sharma A.K., Mangal D. Simple Technique of Bridging Wide Gap in Esophageal Atresia with Tracheoesophageal Fistula – «Surgical Innovation». *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2017. Jul-Sep; 22(3):187–188. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_220_16.
52. Sistonen S., Long -Term Outcomes of Esophageal Atresia, Academic Dissertation, Helsinki, 2010.
53. Smithers C.J., Hamilton T.E., Manfredi M.A. et al Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair *J Pediatr Surg.* 2017. Vol. 52, № 3. P. 424–430. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.012.
54. Sterlin A., Ötzmann von Sochaczewski Ch., Fotache G., Engel V., Gödeke J., Muensterer O. Our experience of secondary multistage treatment for complex long-gap esophageal atresia. *Medical news of north Caucasus.* 2017. Vol. 12, № 3. P. 279–281. doi: doi.org/10.14300/mnnc.2017.12085.
55. Teague W.J., Karpelowsky J. Surgical management of oesophageal atresia *Paediatr Respir Rev.* 2016. Vol. 19. P. 10–15. doi: 10.1016/j.prrv.2016.04.003.
56. Tewfik T.L., Karsan N., Laberge J-M., Talavera F., Meyers A.D., Faust R.A. Congenital Malformations of the Esophagus. 2017. Available at: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/837879-overview> (accessed 30.06.2017).
57. van der Zee D.C., Bagolan P., Faure C. et al Position Paper of INoEA Working Group on Long-Gap Esophageal Atresia: For Better Care. *Front. Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 63 doi.org/10.3389/fped.2017.00063.
58. van der Zee D.C., Koivusalo A.I., Sistonen S.J., Lindah H.G., Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of oesophageal atresia without or with proximal tracheoesophageal fistula – Gross types A and B *J Pediatr Surg* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.04.021>.
59. van der Zee D.C., Gallo G., Tytgat S.H.A. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc.* 2015. Vol. 29, № 11. P. 3324–3330. doi: 10.1007/s00464-015-4091-3.
60. Wanaguru D., Langusch C., Krishnan U. et al. Is fundoplication required after the Foker procedure for long gap esophageal atresia? *J Pediatr Surg.* 2017. Vol. 52, № 7. P. 1117–1120. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.12.014.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 340.6:616-001.34-053.2

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА «ВСТРЯХНУТОГО РЕБЕНКА»

Зыков В.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112); e-mail: zikov.77@mail.ru

В статье, по данным зарубежных источников, проведен анализ этиологии, морфологических особенностей и частоты встречаемости редкой причины насильственной смерти – синдрома «встряхнутого ребенка». Произведено судебно-медицинское исследование трупа ребенка в возрасте 5 месяцев, поступившего из городской больницы. Изучена медицинская карта стационарного больного. По результатам исследования установлены классические повреждения, подтверждающие наличие синдрома «встряхнутого ребенка»: кровоизлияния под оболочки и в вещество головного мозга, выраженный отек головного мозга, внутриглазные кровоизлияния при отсутствии повреждений в области головы. Вместе с тем, учитывая описанный случай из практики, указанные признаки могут быть дополнены наличием кровоподтеков в области груди, образующихся в результате сдавливающих воздействий пальцев рук взрослого при встряхивании тела ребенка. Установлена возможность образования повреждений при энергичном встряхивании тела ребенка с его фиксацией за грудь с резкими повторными ускорительно-замедлительными и ротационными движениями головы.

Ключевые слова: судебная медицина, синдром «встряхнутого ребенка», внутричерепная травма, особенности диагностики.

MEDICOLEGAL AND CLINICAL ASPECTS OF SHAKEN BABY SYNDROME DIAGNOSTICS

Zykov V.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: zikov.77@mail.ru

The article below analyses etiology, morphological features and incidence of shaken baby syndrome, a rare reason of violent death, based on foreign data. Post-mortem examination of the corpse of a 5-month-old child from the city hospital was performed. The medical chart of the patient was studied. The research suggested signs typical of shaken baby syndrome: hemorrhages in the substance of the brain and under the meninges, severe brain edema, intraocular hemorrhages. Head injuries were not found. Bruised chest area may be a result of pressure to this region. The study suggests that the injuries may be a result of energetic shaking of the child's body with fixation of the thorax and violent repeated rotational movements of the head.

Key words: forensic medicine, shaken baby syndrome, intracranial injury, diagnostics features.

Введение

В судебно-медицинской практике в Российской Федерации диагноз «Синдром “встряхнутого ребенка”» выставляется редко. Вместе с тем частота встречаемости синдрома по зарубежным литературным данным представляется весьма значительной. В США ежегодно регистрируется от 750 до 3750 подобных случаев, в Канаде этот показатель составляет 30 случаев на 100 000 детей в возрасте до 1 года [6]. В отдельных случаях синдром остается недиагностированным ввиду отсутствия повреждений мягких тканей у пострадавшего, свидетелей причинения травмы и обстоятельств, указывающих на получение ребенком повреждений. Факт причинения повреждений ребенку был отмечен всего в 46% случаев [3]. Возраст пострадавших детей варьировал от нескольких месяцев до 2 лет [1].

Впервые термин «whiplash shaken infant syndrome» (WSIS) – синдром «резкого встряхивания младенца» ввел в 1974 г. J. Caffey. В дальнейшем среди множества используемых обозначений данного симптомокомплекса наиболее популярным и при-

емлемым оказался термин «shaken baby syndrome» (SBS) – «синдром “встряхнутого ребенка”». Было установлено, что основным провоцирующим фактором для причинения травмы была негативная реакция родителей на крик ребенка. Наиболее частыми виновными травм являлись отцы и отчимы, доля участия которых составила 68–83%; реже причастными к причинению повреждений оказывались матери (9–13%) и няни (8–17%). Причиной повреждений являются энергичные колебания тела ребенка с фиксацией его за грудь или плечи. Проявления синдрома возникают в результате повторных ускорительно-замедлительных и ротационных движений головы. В ряде случаев могут выявляться повреждения со стороны шейного отдела позвоночника и спинного мозга. У части детей с травмой головы были установлены и переломы ребер [1].

Субдуральное и субарахноидальное кровоизлияния – наиболее распространенный морфологический субстрат внутричерепной травмы при SBS. Внутричерепные кровоизлияния могут иметь как одностороннюю, так и двустороннюю локализацию.

Диффузное аксональное повреждение, возникающее вследствие ускорительно-замедлительных движений, встречается нечасто. Двусторонние кровоизлияния в сетчатку и клетчатку глазниц были отмечены в 85% случаев [1, 4, 5].

В настоящее время в России синдром «встряхнутого ребенка» упоминается редко и литературные данные представлены единичными работами. В нашей практике имел место случай диагностики синдрома встряхнутого ребенка, установленный с учетом клинических и морфологических данных.

Материал и методы

Работа выполнена на практическом судебно-медицинском материале. Проведено судебно-медицинское исследование трупа ребенка в возрасте 5 месяцев, поступившего из городской больницы. Изучена медицинская карта стационарного больного. На основании морфологических и клинических данных установлены признаки синдрома «встряхнутого ребенка». При выполнении данной работы использованы следующие методы: морфологический, изучения медицинских документов и экспертно-аналитический.

Результаты исследования

Согласно данным направления участкового уполномоченного полиции труп гр-ки П. 5 месяцев был доставлен на судебно-медицинское исследование из городской больницы. На основании изучения представленной медицинской карты стационарного больного было установлено, что гр-ка П. доставлена в реанимационное отделение бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: «Эписиндром? Сахарный диабет, впервые выявленный». Из анамнеза заболевания было известно, что за сутки до наступления смерти отмечалась сонливость, приступы клонических судорог, двукратная рвота. Бригадой скорой медицинской помощи больная была доставлена в инфекционную больницу с подозрением на менингоэнцефалит. После консультации врача-инфекциониста менингоэнцефалит был исключен. Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, первых родов, беременность и роды протекали нормально, нервно-психическое развитие протекало без особенностей. В приемном отделении был установлен диагноз: «Сахарный диабет, впервые выявленный. Эписиндром». По тяжести состояния ребенок был госпитализирован в отделение реанимации. При поступлении в лечебное учреждение общее состояние оценивалось как крайне тяжелое, тонические судороги конечностей, сужение зрачков, заторможенность. В области груди округлые кровоподтеки диаметром до 1 см. Факт травмы родители ребенка отрицали. Повреждений в области лица и волосистой части головы не обнаружено. Дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхания 12 в минуту, тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений до 180 в минуту, нарушение ритма сердца. Неврологический статус: кома I, большой родничок напряжен, выбухает, лицо симметричное, сухожильно-перистоальные рефлекссы более выражены слева, менингеальных симптомов нет, двигательная активность снижена, крик монотонный, мышечный тонус повышен. По результатам нейросонографии было установлено кровоизлияние в вещество правой лобной доли, наличие субдуральной гематомы в лобной области справа, внутрижелудоч-

ковое кровоизлияние, смещение срединных структур головного мозга. Согласно данным компьютерной томографии головного мозга установлены кровоизлияния в зрительный нерв с двух сторон; субдуральная и внутримозговая гематомы слева, наличие крови в боковых, III и IV желудочках головного мозга. При консультации офтальмологом были обнаружены обширные кровоизлияния в сетчатку. Через 5 часов после поступления была проведена декомпрессивная костно-пластическая трепанация черепа справа с частичным удалением субдуральной и внутримозговой гематом. В ходе проведения операции был отмечен выраженный отек головного мозга. Проведена консультация гематолога, учитывая результаты гемограммы с данными коагулограммы и функции тромбоцитов, выполненные в НИИ гематологии, была исключена врожденная коагулопатия (тромбоцитопатия, болезнь Виллебранда).

За период лечения состояние ребенка оценивалось как крайне тяжелое, с отрицательной динамикой ввиду прогрессирующего отека головного мозга. Отмечалась кома III, косвенные ультразвуковые признаки гибели вещества головного мозга в виде отсутствия пульсации сосудов, сохраняющаяся запредельная кома, нарастание явлений сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, кишечной недостаточности, вегетативной регуляции в виде пареза кишечника, нарушения терморегуляции. Ребенок находился на искусственной вентиляции легких, производилось кормление смесью через зонд. На основании наличия внутрочерепного кровоизлияния, а также двусторонних кровоизлияний в сетчатку, кровоподтеков в области груди был заподозрен синдром «встряхнутого ребенка». Через 53 дня после поступления была констатирована биологическая смерть ребенка. Заключительный клинический диагноз: «Основной: закрытая черепно-мозговая травма. Синдром «встряхнутого ребенка». Перелом основания черепа? Ушиб правой лобной доли. Массивное внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияние. Двусторонний гемофтальм. Осложнения: дислокационный синдром. Судорожный синдром. Двусторонняя пневмония. Полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность 2 степени, сердечно-сосудистая недостаточность 3 степени, почечная недостаточность. Геморрагический синдром. Отек головного мозга. Кома III. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Сопутствующий: кровоподтеки грудной клетки справа».

При проведении судебно-медицинского исследования трупа были установлены признаки закрытой внутрочерепной травмы:

1. Деструкция вещества головного (в мозолистом теле, белом веществе, подкорковых областях, стволе головного мозга) и шейного отдела спинного мозга с последующим развитием грануляционной ткани, «зернистых шаров» и наличием макроплазматических астроцитов.
2. Двусторонние кровоизлияния в области дна глазных яблок с отслойкой оболочек.
3. Выраженный деструктивный отек и набухание головного мозга с деструкцией и вторичной воспалительной инфильтрацией из лимфоцитов и плазматических клеток с фокусами микотического поражения.

На основании морфологических и клинических данных, учитывая возраст и анатомо-функциональ-

ные особенности пострадавшей (выраженность развития черепа и головного мозга, пропорции тела и соотношение массы частей тела (голова–туловища), а также локализацию, характер, морфологические особенности обнаруженных повреждений, не исключена возможность их возникновения при энергичном встряхивании тела ребенка с его фиксацией за грудь с резкими повторными ускорительно-замедлительными и ротационными движениями головы.

Таким образом, смерть гр-ки П. наступила в результате закрытой внутричерепной травмы, с кровоизлиянием под твердую и мягкую оболочки и в вещество головного мозга, с прорывом крови в желудочки, осложнившейся отеком и набуханием головного мозга.

Обсуждение результатов

В России проблема «встряхнутого ребенка» является неизученной, а литературные данные представлены единичными работами [2].

Проведенное исследование подтвердило классическую триаду повреждений при синдроме «встряхнутого ребенка»: внутричерепные кровоизлияния, отек головного мозга, внутриглазные кровоизлияния при отсутствии повреждений в области головы. Вместе с тем, учитывая описанный случай из практики, указанные признаки могут быть дополнены наличием кровоподтеков в области груди и плеч, образующихся в результате сдавливающих воздействий пальцев рук взрослого при встряхивании тела ребенка, что соответствует мнению других авторов [2].

Кровоизлияниям в сетчатку и область глазницы при SBS придается особое значение. В связи с этим, изучение содержимого глазниц и глазных яблок при судебно-медицинском и патолого-анатомическом исследовании трупов детей должно быть обязательным.

Заключение

Таким образом, в судебно-медицинской практике при исследовании трупов детей младшего возраста необходимо иметь определенную настороженность в отношении синдрома «встряхнутого ребенка», особенно в случаях наличия внутричерепных кровоизлияний и отсутствия повреждений мягких тканей головы. Вместе с тем необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику SBS с патологическими состояниями, имеющими сходную клиническую картину, например, с гипоксико-ишемическим поражением головного мозга, которое может мани-

фестировать после минимального встряхивания ребенка, что было бы неверно относить к жестокому обращению. Следовательно, для подтверждения SBS необходимо использовать весь комплекс методов доказательной медицины и тщательно анализировать обстоятельства происшествия.

Список литературы

1. Румянцев А.Г., Древал О.Н., Фениксов В.М. Синдром «Shaken Baby»: диагностика, лечение, профилактика // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т. 2 № 2. С. 23–9.
2. Сырчин Э.Ф., Разин М.П. Синдром «SHAKEN BABY» // Детская хирургия. 2013. № 4. С. 44–46.
3. King W.J., MacKay M. Shaken baby syndrome in Canada: clinical characteristics and outcomes of hospital cases. *Can. Med. Assoc. J.* 2003; 168 (2): 155–9.
4. Serbanescu I., Brown S.M., Ramsay D., Levin A.V. Natural animal shaking: a model for non-accidental head injury in children? *J. Emerg. Med.* 2009; 37 (1): 92–7.
5. Togioka B.M., Arnold M.A., Bathurst M.A. et al. Retinal hemorrhages and shaken baby syndrome: an evidence-based review. *J. Emerg. Med.* 2009; 37 (1): 98–106.
6. Wyszynski M.E. Shaken baby syndrome: identification, intervention, and prevention. *Clin. Excell. Nurse Pract.* 1999; 3 (5): 262–7.

References

1. Rummyantsev A.G., Dreval O.N., Feniksov V.M. Sindrom «Shaken Baby»: diagnostika, lechenie, profilaktika. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2007; 2(2): 23–9 (in Russ.).
2. Syrchin E.F., Razin M.P. Sindrom «SHAKEN BABY». *Detskaya khirurgiya.* 2013;(4):44–46 (in Russ.).
3. King W.J., MacKay M. Shaken baby syndrome in Canada: clinical characteristics and outcomes of hospital cases. *Can. Med. Assoc. J.* 2003;168 (2):155–9.
4. Serbanescu I., Brown S.M., Ramsay D., Levin A.V. Natural animal shaking: a model for non-accidental head injury in children? *J. Emerg. Med.* 2009;37(1):92–7.
5. Togioka B.M., Arnold M.A., Bathurst M.A. et al. Retinal hemorrhages and shaken baby syndrome: an evidence-based review. *J. Emerg. Med.* 2009;37(1):98–106.
6. Wyszynski M.E. Shaken baby syndrome: identification, intervention, and prevention. *Clin. Excell. Nurse Pract.* 1999;3(5):262–7.

УДК 616-006.441:616-002.155

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

¹Игнатъев С.В., ¹Лянгузов В.А., ¹Докшина И.А., ²Янченко В.А., ¹Лагунова О.Р., ¹Поздеев Н.М.

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: feb74@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf9@kirovgma.ru

Современные стратегии лечения и использование новых лекарственных препаратов значительно увеличили частоту полных ремиссий и общую выживаемость больных гемобластозами. Однако проведение интенсивных программ полихимиотерапии (ПХТ) всегда сопряжено с возникновением нежелательных явлений. Так, например, по литературным данным, частота инфекционных осложнений у данной категории пациентов на фоне гранулоцитопении и иммунодепрессии составляет более 80%. В связи с этим

разработаны принципы сопроводительной терапии, которая начинается с первого дня ПХТ, основанные на эмпирическом назначении антибактериальных и противогрибковых препаратов, что обуславливает высокий риск развития резистентности микроорганизмов и возникновения суперинфекций. В работе представлено описание клинического случая фульминантного течения тотального антибиотик-ассоциированного колита у больной лимфомой Ходжкина, развившегося на фоне массивной антибактериальной терапии в состоянии глубокой гипоплазии кроветворения после курса высокодозной химиотерапии. Несмотря на редкость, летальность при данной патологии может достигать 58%, что свидетельствует о необходимости более ранней диагностики, поиска новых подходов к терапии и разработке критериев прогноза возникновения и тяжести течения инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированный колит, лимфома Ходжкина, осложнения антибактериальной и химиотерапии.

ANALYSING CLINICAL CASES OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED COLITIS IN A PATIENT WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

¹Ignatev S.V., ¹Lyanguzov V.A., ¹Dokshina I.A., ²Yanchenko V.A., ¹Lagunova O.R., ¹Pozdeev N.M.

¹Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: feb74@yandex.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf9@kirovgma.ru

Modern treatment strategies and the use of new drugs has significantly increased the rate of complete remissions and overall survival of patients with hemoblastosis. However, intensive polychemotherapy (PCT) schemes are always associated with adverse situations. For example, according to the published data, the frequency of infectious complications in these patients in the background of granulocytopenia and immunodepression is higher than 80%. To prevent infectious complications some principles of supportive therapy have been developed beginning on the first day of PCT. It includes the empirical use of antibacterial and antifungal drugs that result in a high risk of progressive resistance to microbes and to occurrence of superinfections.

This article describes a clinical case of the fulminant course of total antibiotic-associated colitis in a patient with Hodgkin's lymphoma. It developed in the background of massive antibacterial therapy in the status of deep hypoplasia of hematopoiesis after a course of high-dosage chemotherapy. Despite the rarity of this pathology lethality can reach 58% which indicates the need for earlier diagnosis, search for some new approaches to therapy, and development of criteria to carry out prognosis of occurrence and severity in infectious complications in immune-compromised patients.

Key words: antibiotic-associated colitis, Hodgkin's lymphoma, complications of antibiotic therapy and chemotherapy.

Введение

В настоящее время в литературе все большее внимание уделяется проблеме антибиотик-ассоциированных колитов (ААК), что прежде всего связано с увеличением встречаемости этой патологии в клинической практике [1, 2, 3]. Разнообразный видовой спектр антибиотикорезистентной микрофлоры при ААК обуславливает степень выраженности клинических симптомов от незначительных проявлений до приводящих к фатальным последствиям. Наиболее значимым из ААК является псевдомембранозный колит (ПМК), причем несмотря на редкость заболевания, летальность может достигать 30% [4, 5]. Считается, что причиной патологии является колонизация кишечника *Clostridium difficile* (CD); вырабатываемый этим микроорганизмом энтеротоксин А повреждает колоноциты и вызывает альтерацию сосудов, сопровождающуюся развитием кровоизлияний, воспалением и некрозом. Выделение из кала данного токсина является диагностическим критерием этого заболевания, так как CD характеризуется медленным ростом и в большинстве случаев в посевах не верифицируется, что значительно затрудняет диагностику. Морфологические изменения при ПМК характеризуются наличием эритемы и отека слизистой, образованием беловато-желтых псевдомембран на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений; в тяжелых случаях при колоноскопии мо-

гут быть видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией [6]; диагностической ценностью обладает ультразвуковое исследование – визуализируется утолщение стенки кишечника, которая со временем приобретает слоистую структуру с четкой дифференцировкой всех слоев (гиперэхогенная слизистая и гипоэхогенная подслизистая оболочки), и увеличение просвета кишки [7].

В литературе описаны случаи молниеносного течения ПМК у больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, на фоне лейкопении. Клиническая картина при этом может быть атипична: отмечаются задержки стула и признаки кишечной непроходимости, температура тела повышается до фебрильных значений, несмотря на появление перитонеальных симптомов; свободный газ в брюшной полости на обзорной рентгенографии отсутствует. По данным литературы, летальность при фульминантном течении ПМК достигает 58% [8]. Считается, что медикаментозная терапия при фульминантном течении ПМК малоэффективна, что требует радикального хирургического вмешательства – колонэктомии пораженных участков кишечника.

Описание клинического случая

Пациентка Г., 46 лет, поступила в гематологическую клинику ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

19.01.16 с диагнозом «Лимфома Ходжкина, 4А стадия, нодулярный склероз с поражением периферических внутригрудных лимфоузлов, печени, селезенки, ткани легких; первично-резистентная форма, прогрессирующее течение».

Из анамнеза: диагноз установлен в июне 2015 г. на основании данных гистологии, иммуногистохимического исследования шейного лимфоузла, данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (гепатоспленомегалия: размеры печени – 231×104 мм, селезенки – 126×74 мм, увеличенные лимфоузлы средостения до 22 мм, интерстициальные изменения в нижней доле обоих легких, двусторонний гидроторакс); по данным миелограммы и трепано-биопсии костный мозг интактный. Было проведено 4 курса химиотерапии по схеме «BEACOPP-14» (этопозид 100 мг/м^2 , доксорубин 35 мг/м^2 , циклофосфамид 1250 мг/м^2 , винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$, блеомицин 10 мг/м^2 , прокарбазин 100 мг/м^2 , преднизолон 40 мг/м^2). По данным контрольной КТ, положительная динамика отсутствовала; была проведена вторая линия терапии – 2 курса высокодозной терапии ДНАР (дексаметазон 40 мг в/в , цисплатин 100 мг/м^2 , цитарабин 2 г/м^2). С ноября 2015 г. получила третью линию терапии – 2 курса В-GEV (дексаметазон 40 мг , бендамустин 100 мг/м^2 , винорельбин 20 мг/м^2 , гемцитабин 800 мг/м^2).

При поступлении в стационар состояние больной оценивалось как удовлетворительное. Аксилярная температура $36,7^\circ\text{C}$. Кожные покровы бледно-розового цвета, высыпаний, патологических образований и отеков не наблюдалось. Шейные, надключичные и подмышечные лимфоузлы увеличены до $1,0 \times 1,0$ см, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. При аускультации дыхание в легких везикулярное, в нижних отделах справа отмечалось ослабление, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД $120/70$ мм рт.ст., пульс 80 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Результаты лабораторных методов исследования от 19.01.16: общий анализ крови (ОАК): эритроциты (RBC) – $3,34 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин (HGB) – 101 г/л , тромбоциты (PLT) – $220 \cdot 10^9/\text{л}$, гематокрит (HCT) – $30,1\%$, лейкоциты (WBC) – $5,11 \cdot 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы (с/я) – 70% , эозинофилы (э) – 8% , базофилы (б) – 1% , моноциты (м) – 9% , лимфоциты (лф) – 12% , скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 26 мм/ч ; в биохимическом анализе крови (БАК) выявлено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 286 ед/л (нормальные значения – $135\text{--}214 \text{ ед/л}$); диспротеинемия за счет увеличения $\alpha 1$ -фракции и гипогаммаглобулинемии; в коагуляционном звене гемостаза установлены гиперкоагуляционные сдвиги – увеличение концентрации растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) – 45 мкг/мл и D-димеров – $0,77 \text{ мкг/мл}$.

По данным ультразвукового исследования, диагностирована желчнокаменная болезнь и правосторонний гидроторакс в объеме 1200 мл , увеличения печени и селезенки не обнаружено. Проведена пункция плевральной полости справа, эвакуировано $1,1 \text{ л}$ экссудативной жидкости. Роста микрофлоры при посевах пунктата выявлено не было.

В целях достижения ремиссии и возможности проведения высокодозной химиотерапии (ВХТ) с

аутотрансплантацией периферических стволовых клеток была проведена циторедуктивная терапия – 3 курса В-GEV (схема терапии указана выше). С первого дня ВХТ проводилась сопроводительная терапия, включающая в себя комбинированный противомикробный препарат из группы сульфаниламидов: ко-тримоксазол 480 мг 2 раза в день, ингибитор ксантиноксидазы (аллопуринол), антагонист серотониновых рецепторов (ондансетрон) и ингибитор протонной помпы (омепразол) в рекомендованных дозах.

На 5 сутки ВХТ появились признаки энтеропатии без гипертермии: выраженные боли в животе без симптомов раздражения брюшины, двукратный жидкий стул без примесей зелени и слизи. Была проведена коррекция сопроводительной терапии, назначен ципрофлоксацин 400 мг и ванкомицин $1,0 \text{ г}$ 2 раза в сутки, эубиотики (лебенин и бактисубтил) в целях гепатопротекции и профилактики полинейропатии добавлена тиоктовая кислота. На 6 сутки на фоне глубокой гипоплазии кроветворения (ОАК от 27.01.16: RBC – $2,89 \cdot 10^{12}/\text{л}$, HGB – 87 г/л , PLT – $81 \cdot 10^9/\text{л}$, HCT – 24% , WBC – $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$, с/я – 2 , э – 2 и лф – 1 клетка в поле зрения, СОЭ – 15 мм/ч) проявления энтеропатии усилились – многократный жидкий стул, интенсивность болей в животе увеличилась. Осмотрена хирургом – данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, выявлено не было. В БАК от 27.01.16 отмечена гипербилирубинемия – $37,8 \text{ мкмоль/л}$ за счет прямой фракции – $20,0 \text{ мкмоль/л}$, снижение содержания общего белка – 56 г/л и увеличение концентрации С-реактивного белка до $0,064 \text{ г/л}$. Ввиду прогрессирования энтеропатии и высокого риска развития септического состояния произведена смена антибактериальной терапии – имипенем $0,5 \text{ г}$ с циластатином $0,5 \text{ г}$ 4 раза в сутки, линезолид $0,6 \text{ г}$ 2 раза в сутки и амикацин $1,0 \text{ г}$ 1 раз в сутки; назначен противогрибковый препарат — амфотерицин В 30000 ЕД 1 раз в сутки, проводилась стимуляция лейкопоеза (филграстим 480 мкг 1 раз в сутки). Несмотря на терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: на фоне глубокой гипоплазии кроветворения (ОАК от 28.01.16: RBC – $2,54 \cdot 10^{12}/\text{л}$, HGB – 77 г/л , PLT – $43 \cdot 10^9/\text{л}$, HCT – 21% , WBC – $0,06 \cdot 10^9/\text{л}$) жидкий стул более 25 раз в сутки с примесью зелени, интенсивные боли в животе, появилась фебрильная лихорадка. В БАК от 29.01.16 гипербилирубинемия – $51,3 \text{ мкмоль/л}$ за счет прямой фракции – $30,5 \text{ мкмоль/л}$, значительное увеличение концентрации С-реактивного белка до $0,303 \text{ г/л}$ и прокальцитонина $0,796 \text{ нг/мл}$ (норма $0\text{--}0,5$). В тяжелом состоянии и с признаками синдрома системного воспаления пациентка переведена в палату интенсивной терапии и реанимации. При микробиологическом исследовании каловых масс была высеяна синегнойная палочка с тотальной резистентностью к антибактериальным препаратам (аминогликозидам, тетрациклинам, фторхинолонам, карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином и хлорамфениколу).

На 12 сутки ВХТ у пациентки в состоянии гипоплазии кроветворения (ОАК от 02.02.16: RBC – $2,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, HGB – 64 г/л , PLT – $4 \cdot 10^9/\text{л}$, HCT – 18% ,

WBC – $0,03 \times 10^9/\text{л}$) помимо клинической картины энтеропатии, сепсиса – поражение легких и сердечно-сосудистой системы, токсического гепатита появились симптомы раздражения брюшины. В коагулограмме обнаружены гипокоагуляционные нарушения, характерные для дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, вырабатываемых в печени (АПТВ – 38,1 с. (N 24 – 35 с.), протромбин по Квику – 46% (N 70–120%)). По данным УЗИ брюшной полости выявлены: гепатоспленомегалия, дилатация селезеночной и портальной вены, утолщение стенок толстого кишечника до 6–12 мм, отсутствие кишечной перистальтики, скопление жидкости в малом тазу. Осмотрена хирургом, заподозрено течение ПМК. После предварительной подготовки – заместительной терапии компонентами крови (эритроцитная масса, концентрат тромбоцитов и свежезамороженная плазма) и коррекции водноэлектролитных нарушений, по жизненным показаниям, несмотря на сохраняющуюся полиорганную недостаточность, гипокоагуляцию (по данным тромбозластографии), тромбоцитопению (PLT – $56 \times 10^9/\text{л}$) и анемию (RBC – $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB – 87 г/л), была выполнена лапаротомия. Из протокола операции: при ревизии брюшной полости получено до 1,5 литров асцитической жидкости без признаков инфицирования, визуальное петли тонкой кишки спаившиеся и инъецированы сосуда, толстая кишка на всем протяжении со значительным утолщенной и ригидной стенкой (толщина до 1,5–2 см), видимая перистальтика кишечника не определяется. Данное состояние расценено как тотальный ПМК. Ввиду крайней степени тяжести состояния пациентки, угнетения витальных функций и невозможности полной коррекции показателей гемостаза решено ограничить объем операции до санации и дренирования брюшной полости. В ранний послеоперационный период состояние пациентки прогрессивно ухудшалось – нарастали явления полиорганной недостаточности, и на вторые сутки после операции констатирована остановка сердечной деятельности; сердечно-легочная реанимация и интенсивная терапия эффекта не принесли. От проведения посмертного вскрытия родственники больной отказались.

В представленном клиническом случае описано фульминантное течение тотального колита на фоне гипоплазии кроветворения после курса ВХТ у пациентки с лимфомой Ходжкина, ассоциированно с синегнойной палочкой. В данном случае нельзя исключить сочетанную инфекцию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa* и *Clostridium difficile*, так как выделить из кала энтеротоксин А CD на тот момент в клинике было невозможно, а морфологические изменения, установленные в ходе операции, соответствовали ПМК. Позднее появление перитонеальной симптоматики, угнетение кроветворения (анемия, тромбоцитопения, выраженный иммунодефицит), молниеносное течение инфекции с развитием полиорганной недостаточности, которое сопровождалось гипокоагуляционными нарушениями, не позволили выполнить радикальную хирургическую операцию – колонэктомии.

Рассмотренный клинический случай свидетельствует о необходимости более ранней диагностики, поиска новых подходов к терапии и разработке критериев прогноза возникновения и тяжести течения инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных.

Список литературы

1. Немцов Л.М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема // Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13, № 3. С. 6–19.
2. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотик-ассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. 2007. № 3. С. 65–70.
3. Шульпекова Ю.О. Антибиотик-ассоциированная диарея // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 6. С. 1–6.
4. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника: проблема и пути решения // Поликлиника 1. 2005. № 1. С. 48.
5. Белинская Е.И. Патологоанатомическая характеристика псевдомембранозного колита: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. 16 с.
6. Дорофеев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Газета «Новости медицины и фармации», гастроэнтерология, 2011 (375). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20536>. (Дата обращения: 30.01.2017).
7. Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я., Владимировна Е.С., Пинчук Т.П., Титова Г.П. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. № 2. С. 29–35.
8. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранозный колит. Лечащий врач, 1999, № 02-03. URL: <http://www.lvrach.ru/1999/02-03/4527414/>. (Дата обращения: 30.01.2017).

References

1. Nemptov L.M. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. *Vestnik VGMU*. 2014;13(3):6-19 (in Russ.).
2. Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-Associated colitis: pathomorphology, clinic, treatment. *Natsional'naya shkola gastroenterologov, gepatologov*. 2007;(3):65–70 (in Russ.).
3. Shulpekova Yu.O. Antibiotic-Associated diarrhea. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;15(6):1–6 (in Russ.).
4. Belmer S.V. Antibiotic-associated dysbacteriosis of the intestine: the problem and solutions. *Poliklinika 1*. 2005;(1):48 (in Russ.).
5. Belinskaya E.I. Patologoanatomicheskaya kharakteristika psevdomebranoznogo kolita. [dissertation]. St. Petersburg, 2016. 16 p. (in Russ.).
6. Dorofeev A.E., Djadyk E.A., Rassokhina O.A. Pseudomembranous colitis: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20536>. (Accessed 30 January 2017) (in Russ.).
7. Alekseyechkina O.A., Dubrov E.Ya., Vladimirova E.S., Pinchuk T.P., Titova G.P. Ultrasound investigation in diagnostics of pseudomembranous colitis in surgical patients. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;(2):29–35 (in Russ.).
8. Malov V.A., Pak S.G., Belikov D.V. Pseudomembranous colitis (Pseudomembranous colitis) Available at: <http://www.lvrach.ru/1999/02-03/4527414/>. (Accessed 30 January 2017) (in Russ.).

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.314-0.89.28-77-07

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПРОТЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

¹Мартюшева М.В., ²Мальцева О.А.

¹ФГБОУ ПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия (614090, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: martyushevamari@mail.ru.

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: oadoc@mail.ru.

В работе проанализирована частота встречаемости дефектов зубных рядов в сочетании с повышенной стираемостью твердых тканей зубов, заболеваниями пародонта и дисфункцией ВНЧС и мышц. Стоматологическое обследование 26 пациентов включало анкетирование, клиническое обследование, анализ контрольно-диагностических моделей, изучение окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубных рядов, результатов лучевых методов исследования, анализ полученных данных в комплексе. Данная патология чаще встречается у женщин (84,62%). Преобладали жалобы на нарушение осанки, нарушение функции жевания, боль в мышцах. В анамнезе выявлена высокая распространенность дорсопатий различных отделов позвоночника, заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поливалентных аллергических реакций. Не предъявляли жалобы на отсутствие зубов 55,56% из числа нуждающихся в протезировании. У 83,33% дефекты зубных рядов сопровождались вторичными деформациями, у 26,92% – повышенной стираемостью твердых тканей зубов, у трети пациентов – хроническими заболеваниями пародонта. Признаки окклюзионной травмы были выявлены у всех пациентов. Проведенное исследование свидетельствует о необходимости повышения эффективности диагностического процесса у данной категории пациентов.

Ключевые слова: дефекты зубных рядов, вторичные деформации зубных рядов, окклюзионная травма, дисфункция ВНЧС и мышц, диагностика, мотивация.

DENTAL STATUS OF PATIENTS REQUIRING PROSTHETIC TREATMENT

¹Martyusheva M.V., ²Maltseva O.A.

¹Perm State Medical University named after academic E. Vagner, Perm, Russia (614090, Perm, Petropavlovskaya Street, 26), e-mail: martyushevamari@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: oadoc@mail.ru.

This paper analyzes the frequency of occurrence of defects of dentition in combination with increased abrasion of hard tissues of teeth, periodontal diseases and dysfunction of the temporomandibular joint and muscles. Dental examination 26 patients included questionnaires, clinical examination, analysis of control and diagnostic models, the study of occlusal-articulation relationships of dentition, the results of radiological methods of investigation, analysis of the obtained data. This pathology is more common in women (84,62%). Complaints on the violation of posture, dysfunction of mastication, pain in the muscles. History revealed a high prevalence of dorsopathies different parts of the spine, diseases of the gastrointestinal tract, cardiovascular and respiratory systems, polyvalent allergic reactions. Not complained of the absence of teeth 55,56% of those in need of prosthetics. Have 83,33% of the defects of dentition was accompanied by secondary deformation, 26,92% – increased abrasion of hard tissues of teeth, a third of patients with chronic periodontal disease. Signs of occlusal trauma were identified in all patients. This study demonstrates the need to improve the efficiency of the diagnostic process in this group of patients.

Key words: defects of dentition, secondary deformation of dentition, occlusal trauma, temporomandibular joint dysfunction and muscles, diagnosis, motivation.

Введение

Частичное вторичное отсутствие зубов является одним из самых распространенных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность данной патологии в различных регионах земного шара составляет до 75% населения, в нашей стране – от 40 до 75% и встречается во всех возрастных группах пациентов [5].

Утрата зубов влечет за собой снижение качества жизни пациента, следствием которого является снижение коммуникативной способности пациента, вплоть до самоизоляции и развития психических заболеваний [5].

Потеря зубов-антагонистов приводит к разрушению целостности зубного ряда, нарушению функции жевания, в результате чего происходит смещение функционального центра и формирование нового динамического стереотипа жевания, изменяется направление и концентрация давления на костную ткань, а следовательно, создаются предпосылки для изменения формы зубных дуг и окклюзионных кривых, артикуляционных взаимоотношений в новых условиях функционирования. Это может приводить к функциональной перегрузке твердых тканей зубов, пародонта, жевательных мышц и ВНЧС, усугубляя

клиническую картину. Нарушение функции зубочелюстной системы в результате приспособительных реакций может компенсироваться на первоначальных этапах, а затем вызывать тяжелые осложнения. Необходимо также учитывать связь выявленных дисфункций с изменениями лицевого скелета, осанки, т.к. зубочелюстная система, голова и шея являются функционально единой системой прямоходящего человека [6-8, 10].

По данным В.В. Трезубова (2012), частота распространения аномалий прикуса и деформаций зубных рядов у лиц, нуждающихся в протезировании, составила соответственно 14,64% (прогнатия – 1,84%, прогения и макрогнатия – 2,18%, глубокий – 5,05%, перекрестный – 3,32% и открытый прикус – 3,13%) и 8,52%, распространенность заболеваний пародонта – 22,49%. Частота встречаемости вторичных деформаций у пациентов с частичным отсутствием зубов, по данным разных авторов, колеблется от 14 до 73% [9]. По данным различных исследователей, распространенность аномалий окклюзии зубных рядов у пациентов на фоне нарушений опорно-двигательного аппарата составляет 70,08% [1-3].

Качество оказания стоматологической помощи данной группе пациентов в современных условиях зависит от очень многих факторов. Прежде всего это умение врача провести качественную диагностику заболевания и на основании полученных данных поставить диагноз, спланировать лечение. Условно оказание ортопедической стоматологической помощи можно разделить на четыре этапа: планирование лечения, подготовительные мероприятия, изготовление ортопедических конструкций, профилактика осложнений.

Лечебное планирование – очень важный и сложный этап оказания стоматологической помощи. Оно состоит из формулирования логического хода лечения, нацеленного на восстановление здорового

состояния зубного ряда пациента с оптимальными функциональными и эстетическими характеристиками, профилактики возможных осложнений, учитывая соматический статус, проводимую медикаментозную терапию, экономическую целесообразность того или иного вида протезирования [5]. Пациенту необходимо предоставить минимум два комплексных плана лечения (основного и альтернативного), которые будут отражать логический ход лечения, информировать пациента о существующем состоянии полости рта, об объеме предполагаемого стоматологического лечения, о длительности и стоимости лечения, информировать о возможных рисках при выборе того или иного плана лечения, об уровне домашнего ухода и профессионального последующего контроля. План должен быть представлен в письменной форме, детально обсужден и подписан пациентом. При этом в обязанности врача и пациента входит следование выбранному плану, внося необходимые и своевременные коррективы в двухстороннем порядке.

Алгоритм стоматологической реабилитации пациента с дефектами зубных рядов регламентируется клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе «Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита), утвержденными Советом ассоциаций общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» 30 сентября 2014 года. Согласно данному протоколу факторами, препятствующими немедленному протезированию, являются: несанированная полость рта, наличие экзостозов, опухолеподобных заболеваний, воспалительных процессов в мягких тканях и пародонте, заболеваний и поражений слизистой оболочки полости рта, аномалий развития, деформаций зубных рядов, повышенной стираемости твердых тканей зубов, выраженной патологии жевательных мышц и ВНЧС.

Рис.1. Жалобы, предъявляемые пациентами с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов

Рис. 2. Данные пальпации ВНЧС

Существующие протоколы оказания стоматологической помощи недостаточно четко отображают алгоритмы ведения больных с частичными дефектами зубных рядов в сочетании с различными заболеваниями зубочелюстной системы, функциональными нарушениями и осложнениями, нет прописанных алгоритмов диагностики, что представляет определенную трудность для практикующих врачей. Существующие цифровые и функциональные методы диагностики зачастую материально затратны для пациентов и клиник (в плане приобретения оборудования и программного обеспечения) и поэтому не всегда достижимы, особенно в условиях глобального экономического кризиса.

Цель исследования: Совершенствование ортопедической стоматологической помощи и профилактики осложнений у лиц с дефектами зубов и зубных рядов.

Задачи – проанализировать частоту встречаемости функциональных нарушений у пациентов, нуждающихся в ортопедической стоматологической реабилитации, и определить объемы необходимой диагностики и стоматологического лечения.

Материал и методы

Обследование пациентов проводилось в стоматологической клинике Клинического многопрофильного медицинского центра и на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Обследовано 57 пациентов (23 (40,35%) мужчины и 34 (59,65%) женщины) в возрасте от 21 до 66 лет, из них было отобрано 26 пациентов (4 (15,38%) мужчин и 22 (84,62%) женщины), имеющих жалобы на повышенную стираемость твердых тканей зубов, подвижность зубов, мышечные или суставные боли.

Стоматологическое обследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе проводилось анкетирование пациента с целью уточнения жалоб и анамнестических данных, клиническое исследование зубочелюстной системы, в том числе обследование полости рта и тканей пародонта, мышц и ВНЧС.

На втором этапе анализировались контрольно-диагностические модели, проводился денситометрический анализ, изучались функциональные и статические окклюзионно-артикуляционные взаимоотношения зубных рядов в артикуляторе, оценива-

лись данные ортопантомографии, телерентгенографии в боковой проекции, компьютерной томографии, проводился анализ полученных данных в комплексе.

Расчет частоты встречаемости признака в процентном соотношении и построение диаграмм проводились с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования

Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на боль при широком открывании рта или зевании, нарушение функции жевания, в том числе односторонний тип жевания, боль в области мышц челюстно-лицевой области, нарушение осанки, реже на боль и акустические явления в области ВНЧС, стискивание зубов, дефекты зубных рядов, нарушение дикции, поиск более комфортного положения челюсти, гиперчувствительность в области отдельных зубов или групп зубов, головные боли (рис. 1). Длительность существования жалоб колебалась от 0,5 мес. до 3–4 лет.

В анамнезе жизни заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 12 (33,33%), желудочно-кишечного тракта (язва ДПК, гастриты) – у 10 (38,46%), дыхательной системы (хронические бронхиты, трахеиты, бронхиальная астма) – у 9 (34,61%), аллергическая реакция – у 10 (38,46%), заболевания мочеполового тракта – у 3 (11,54%), заболевания центральной и периферической нервной системы – у 4 (15,38%), психологические расстройства (депрессия, истерия) – у 6 (23,08%), ревматические заболевания (ревматоидный артрит, ревматизм, в том числе в семейном анамнезе) – у 5 (19,23%), остеопороз – у 2 (7,69%), панкреатит – у 4 (15,38%), нейродермит – у 1 (3,85%), дорсопатия различных участков позвоночника – у 10 (38,46%), межпозвоночная грыжа – у 2 (7,69%), мигрени – у 4 (15,38%).

При внешнем осмотре и пальпации ВНЧС выявлены следующие изменения: девиация нижней челюсти, акустические явления в области сустава, асинхронное смещение мышечков, ступенеобразное перемещение, боль при открывании и закрывании рта (рис. 2).

При пальпации мышц болезненность преимущественно определялась в области плеч и шеи в 15 (57,69%) клинических случаях, атлантозатылочного сочленения – у 3 (11,54%), височных мышц – у 3

Рис. 3. Признаки окклюзионной травмы

(11,54%), жевательных поверхностных – у 7 (26,92%), глубоких – у 6 (23,07%), медиальных крыловидных – у 19 (73,07%), латеральных крыловидных – у 19 (73,07%), лопаточно-подъязычных – у 8 (30,76%), грудино-ключично-сосцевидных – у 7 (26,92%). Никаких патологических изменений в области ВНЧС и жевательных мышц не выявлено у 7 пациентов (26,92%).

При объективном обследовании КПУ составил $15,82 \pm 5,92$. Дефекты зубных рядов, не замещенные ортопедическими конструкциями, выявлены у 18 (69,23%) пациентов, в том числе осложненные вертикальными вторичными деформациями зубных рядов – у 5 (19,23%), горизонтальными – у 4 (15,38%), сагиттальными – у 6 (23,08%). Подвижность зубов в пределах 1-й степени обнаружена у 2 (7,69%) пациентов, десневые карманы от 1 до 5 мм – у 7 (26,92%), оголение корня зуба – у 9 (34,61%), кровоточивость – у 4 (15,38%), воспаление краевого пародонта – у 5 (19,23%). При обследовании выявлено 7 признаков окклюзионной травмы, описанных Вох, Р. Stillmann (рис. 3) [4].

7 (26,92%) пациентов было направлено на телерентгенографическое исследование в боковой проекции, в результате которого выявлено снижение высоты прикуса у 3 (42,86%), повышение – у 1 (14,28%). Высота прикуса не изменена у 3 (42,86%) обследованных. Ретроинклинация обеих челюстей выявлена у 3 больных, ретроинклинация одной челюсти выявлена в 3 (42,86%) случаях, антеинклинация – в 2 (28,57%), нормаинклинация – в 3 (42,86%). Рентгенологически подтвержден диагноз артроза в 3 (11,53%) клинических ситуациях.

В консультации и лечении стоматологов смежного профиля нуждалось 25 (96,15%) пациентов, из них в консультации ортодонта – 3 (11,54%), терапевта – 15 (57,69%), хирурга – 4 (15,38%), пародонтолога – 2 (7,69%), гигиениста – 1 (3,85%). В консультации невролога для определения этапности лечения нуждалось 7 (26,92%) обследованных, ревматолога –

1 (3,85%), психотерапевта – 1 (3,85%), мануального терапевта – 4 (15,38%).

В ортопедическом лечении нуждалось 20 (76,92%) пациентов, в том числе в коррекции окклюзионных соотношений путем шлифования твердых тканей зубов – 6 (23,08%), сплент-терапии – 7 (26,92%), шинирования – 2 (7,69%), в несъемном протезировании – 14 (53,85%), съемном протезировании – 7 (26,92%). Ранее не протезировались 3 (11,54%) пациента, отсутствуют протезы у 5 (19,23%). Из числа обследованных 21 пациент (80,77%) осознавал необходимость медицинского вмешательства, из них лишь 15 (57,69%) пациентов считали свое состояние серьезным, что говорит о недостаточной внутренней мотивации на соблюдение врачебных рекомендаций.

Обсуждение результатов

Необходимость комплексного подхода при лечении пациентов с дефектами зубных рядов в сочетании с повышенной стираемостью твердых тканей зубов, вторичными деформациями зубных рядов, хроническими заболеваниями пародонта, дисфункциями ВНЧС и жевательных мышц диктуется высокой нуждаемостью в стоматологической помощи и требует от врача-стоматолога и зубного техника высокого профессионализма. Недостаточная информированность пациента о заболеваниях челюстно-лицевой области, низкая мотивация создают предпосылки для развития осложнений.

Частичные дефекты зубных рядов в сочетании с повышенной стираемостью твердых тканей зубов, заболеваниями пародонта и дисфункцией ВНЧС и мышц чаще встречались у женщин (84,62%). Выявлено, что пациенты в большинстве случаев не осознают необходимости в стоматологическом лечении. При анализе жалоб выявлено преобладание «не стоматологических», на взгляд пациента, жалоб, таких как нарушение осанки, нарушение функции жевания (односторонний тип жевания), боль в мышцах. Треть пациентов страдает дорсопатиями различных отделов

позвоночника, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, аллергическими реакциями, чаще поливалентными. Интересным представляется тот факт, что на долю заболеваний неврологического профиля приходится 76,91% всех заболеваний. Наличие психологических расстройств отмечают 23,08% пациентов, что влияет на мотивацию к лечению и адаптационные механизмы. Не предъявляли жалобы на отсутствие зубов 10 обследованных, что составило 55,56% из числа нуждающихся в протезировании. У 83,33% дефекты зубных рядов сопровождались вторичными деформациями, у 26,92% – повышенной стираемостью твердых тканей зубов, у трети пациентов хроническими заболеваниями пародонта. Признаки окклюзионной травмы были выявлены у всех пациентов.

Назначение рентгенологических методов обследования, таких как телерентгенография в боковой проекции, ортопантомография, компьютерная томография, позволило нам частично понять этиологию заболевания и правильно спланировать дальнейшую реабилитацию пациентов, прогнозировать результат лечения.

В специализированной стоматологической подготовке к дальнейшему протезированию нуждалось 96,15% пациентов. Дополнительная консультация и лечение невролога требовались в 26,92% случаев, ревматолога – в 3,85%, психотерапевта – в 3,85%.

Заключение

Таким образом, совершенствование ортопедической стоматологической помощи должно быть направлено на повышение эффективности диагностического процесса у данной категории пациентов. Проведение минимального объема диагностических мероприятий не позволяет в полной мере оценить клиническую ситуацию и провести качественную эстетико-функциональную реабилитацию пациентов данной категории.

Список литературы

1. Гюева Ю.А., Сулейманова Л.М., Гордина Е.С. Многофакторный анализ результатов исследования пациентов с сагиттальными аномалиями окклюзии // Ортодонтия. 2005. № 2. С. 21.
2. Гюева Ю.А., Цветкова М.А., Порохина Е.В. Анализ размеров и положения языка у пациентов с сагиттальными аномалиями окклюзии // Ортодонтия. – 2010. № 2(50). С. 28–31.
3. Гюева Ю.А., Каландия А.Р., Манасян Р.А. Влияние положения тяжести тела на формирование сагиттальных аномалий окклюзии у детей 6–12 лет // Ортодонтия. 2010. № 3(51). С. 89.
4. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2003. 278 с.

5. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе «Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита)» // http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/

6. Рестрепо К., Гомез С., Манрике Р. Терапия бруксизма у детей. Систематизированный обзор // Квинтэссенция. Русское издание. 2010. № 2. С. 141–149.

7. Рубинов И.С. Физиологические основы стоматологии. Л.: Медицина, 1970. 334 с.

8. Славичек Р. Жевательный орган. Функции и дисфункции. Изд. дом «Азбука». М., СПб., Киев, Алматы, Вильнюс, 2008. 544 с.

9. Трезубов В.Н., Щербakov А.Н., Фадеев Р.А. Ортодонтия. М.: Медицинская книга, 2005. 148 с.

10. Dawson P.E. Evaluation, diagnosis and treatment of occlusal problems, Ed. 2. – St. Louis: Mosby, 1989. 180 p.

References

1. Gioeva Ju.A., Sulejmanova L.M., Gordina E.S. Multivariate analysis of the study results for patients with sagittal anomalies of occlusion. *Ortodontiya*. 2005;2:21 (in Russ.).
2. Gioeva Ju.A., Cvetkova M.A., Porohina E.V. Analysis of the size and position of the tongue in patients with sagittal anomalies of occlusion. *Ortodontiya*. 2010;2(50):28-31 (in Russ.).
3. Gioeva Ju.A., Kalandija A.R., Manasjan R.A. Position Influence of body weight on the formation of sagittal occlusion abnormalities in children 6–12 years. *Ortodontiya*. 2010;3(51):89 (in Russ.).
4. Zhulev E.N. *Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zabolevaniy parodonta*. Nizhniy Novgorod: NGMA, 2003. 278 p. (in Russ.).
5. Klinicheskie rekomendacii (protokoly lecheniya) pri diagnoze Chastichnoe otsutstvie zubov (chastichnaya vtorichnaya adentiya, poterya zubov, vsledstvie neschastnogo sluchaya, udaleniya ili lokalizovannogo parodontita) Available at: // http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ (in Russ.)
6. Restrepo K., Gomez S., Manrike R. Therapy of bruxism in children. A systematic review. *Kvintessentsiya. Russkoe izdanie*. 2010;2:141–149.
7. Rubinov I.S. *Fiziologicheskie osnovy stomatologii*. L.: Medicine, 1970. 334 p. (in Russ.).
8. Slavichек R. *Zhevatel'nyy organ. Funktsii i disfunktsii*. Izd. dom «Azбуka». M, SPb., Kiev, Almaty, Vil'nyus, 2008. 544 p. (in Russ.).
9. Trezubov V.N., Shherbakov A.N., Fadeev R.A. *Ortodontiya*. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2005. 148 p. (in Russ.).
10. Dawson P.E. Evaluation, diagnosis and treatment of occlusal problems, Ed. 2. St. Louis: Mosby, 1989. 180 p.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕД ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83), e-mail: ip-c@yandex.ru
Белорусский сотрудничающий центр ЕАСМФС (220170, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Кунцевщина, 22)

Цель работы – систематизировать имеющиеся данные о возможности использования показателей биологических сред организма человека для прогнозирования осложнений дентальной имплантации на современном этапе.

Проанализировано 60 источников специальной медицинской литературы (51 – на русском языке и 9 – на английском языке) по вопросам исследования физических показателей биологических сред организма человека (скорости саливации, вязкости, pH, микрокристаллизации) и возможности использовать их для прогнозирования заболеваний, в том числе и прогнозирования осложнений дентальной имплантации.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что до сих пор не проведено исследований по изучению точного соотношения данных показателей относительно друг друга, в зависимости от исходного возраста, соматического статуса пациентов, состояния костной ткани челюстей, стандартных сроков ремоделирования костной ткани, развившихся осложнений, тех или иных специфических клинических ситуаций в полости рта. Это убеждает в актуальности проведения исследования в указанном направлении и обосновывает его целесообразность.

Ключевые слова: прогнозирование, дентальная имплантация, ротовая жидкость, физические показатели, осложнения.

PROGNOSTICATION OF DENTAL IMPLANTATION COMPLICATIONS BY PHYSICAL INDICES OF BIOLOGICAL ENVIRONMENT IN OUR DAYS

Pokhodenko-Chudakova I.O., Karsyuk Yu.V.

Belarusian State Medical University (220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskiy Ave., 83),
e-mail: ip-c@yandex.ru
Belarusian Collaborating Center of EACMFS (220170, Republic of Belarus, Minsk, Kuntsevshchina Street, 22)

The aim of the research was to systematize the information about the application of human biological environments indicators for prognostication of the dental implants complications in our days.

We studied 60 medical literature resources (51 in Russian and 9 – in English) on the investigation of the physical indices of human biological environments (speed of salivation, viscosity, pH, microcrystallization) and opportunity to use them for the prognostication of diseases as well as complications after dental implantations. The results demonstrate that their correlation has't yet examined as to the age, somatic status of the patients, bone tissue condition of the mandible, standard terms of the bone tissue remodeling, developed complications, some clinical situations of the oral cavity. It accentuates the relevance of the investigation performed and justifies its topicality.

Key words: prognostication, dental implantation, oral fluid, physical indices, complications.

Введение

На данный момент частота осложнений дентальной имплантации варьирует в пределах от 6% до 23% [38, 53]. Имеются данные эпидемиологических исследований, в ходе которых было установлено, что у пациентов, длительно пользующихся протезами с опорой на дентальные имплантаты, признаки мукозита присутствуют в 80% наблюдений, а периимплантита – в 28–56% [41].

Успех реабилитации пациентов с частичной и полной адентией при помощи ортопедических конструкций с опорой на дентальные имплантаты во многом определяет тщательность проведения предимплантационного этапа, связанного с планированием оперативно-го вмешательства, выбором имплантационной системы и ортопедической конструкции, а также прогнозирова-

нием исхода избранного комплекса мероприятий. При этом важное значение имеет объективная оценка исходного состояния и особенностей морфофункциональных характеристик состояния мягких тканей и костных структур, прилежащих к дентальному имплантату. Это позволяет предотвратить ошибки, которые способны приводить к нарушению процессов остеоинтеграции в системе челюсть – дентальный имплантат и способствуют развитию как ранних, так и поздних воспалительно-деструктивных осложнений [25, 55]. В то же время такие диагностические и прогностические параметры, относящиеся к параклиническим методам обследования (состояние слизистой оболочки, покрывающей альвеолярные отростки, глубина зондирования, степень кровоточивости) из-за субъективности и недостаточной информативности, не позволяют использовать их с це-

лю прогнозированию развития периимплантита на доклиническом этапе развития последнего.

Достаточно часто у пациентов имеются «скрытые», бессимптомно протекающие соматические заболевания, а также ситуации, при которых пациент умышленно скрывает отдельные факты о состоянии своего здоровья или считает их малозначимыми для вопросов дентальной имплантации [29, 46, 57]. В то же время значительное число публикаций свидетельствует о большой информативности в оценке соматического статуса организма пациента качественных и количественных показателей ротовой жидкости [18, 59]. Имеется ряд работ, содержащих данные о возможности использовать показатели ротовой жидкости с прогностической целью при дентальной имплантации [17, 25, 52].

Однако до настоящего времени отсутствует четкая систематизация работ, посвященных возможности использования биологических сред организма человека для прогнозирования развития осложнений дентальной имплантации.

Цель работы – систематизировать имеющиеся данные о возможности использования показателей биологических сред организма человека для прогнозирования осложнений дентальной имплантации на современном этапе.

Материал и методы

Проанализировано 60 источников специальной медицинской литературы (51 – на русском языке и 9 – на английском языке) по вопросам исследования физических показателей биологических сред организма человека (скорости саливации, вязкости, pH, микрокристаллизации) и возможности использовать их для прогнозирования заболеваний, в том числе и прогнозирования осложнений дентальной имплантации.

Результаты и их обсуждение

Как правило, в биологических средах организма исследуют их физические и биохимические, а также иммунологические показатели [2, 12, 47, 58].

Ввиду того, что кровь является более стабильной биологической средой организма и менее подвержена изменениям [24], в том числе и при ранних функциональных (доклинических) проявлениях патологических процессов, основную роль при прогнозировании заболеваний (в том числе и осложнений дентальной имплантации) на основании показателей биологических сред следует отдавать ротовой жидкости. Кроме того, ротовая жидкость является оптимальным объектом исследования с точки зрения доступности. Ее забор для исследования не требует инвазивных вмешательств. Это делает тесты легко воспроизводимыми и обеспечивает возможность их повторения необходимое число раз [35, 60].

К наиболее часто исследуемым физическим показателям ротовой жидкости следует относить скорость саливации, вязкость, микрокристаллизацию и ее показатели, водородный показатель (pH).

Известно, что при воспалительных процессах челюстно-лицевой области и шеи изменяется скорость саливации [32]. В отдельных источниках информации указано, что скорость саливации возрастает при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта [21, 54], синусите верхнечелюстных пазух [15], повреждении тройничного нерва и его периферических ветвей после

проведения оперативных вмешательств в полости рта (операция удаления зуба, резекция верхушки корня, дентальная имплантация) [56], присутствии в полости рта ортопедических конструкций [20], а также других инородных тел, касающихся десны (плохо моделированные пломбы, виниры), при выполнении реставраций твердых тканей зубов. В то же время имеются работы, в которых сообщается о снижении скорости саливации при воспалительных процессах челюстно-лицевой области [26] и при нейростоматологических заболеваниях (глоссалгии) [13]. Указанные факты, даже с учетом многообразия нозологических форм воспалительных процессов челюстно-лицевой области, различий в этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, течении и прогнозе, убеждают в отсутствии единого мнения авторов по указанному вопросу.

Анализ доступной отечественной и зарубежной специальной литературы свидетельствует о единичных работах, содержащих результаты исследований о скорости саливации у пациентов, использующих ортопедические конструкции с опорой на дентальные имплантаты [20]. При этом по вопросу показателей скорости саливации у пациентов с осложнениями дентальной имплантации (мукозитом, периимплантитом) публикаций в открытой периодической печати отмечено не было.

На сегодня вопросы исследования вязкости крови как правило связаны с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом). Доказана роль вязкости крови и плазмы в прогнозировании летальных исходов и сердечно-сосудистого риска [30, 49]. Изменение вязкости синовиальной жидкости (снижение ее показателя) происходит при проникновении в суставную жидкость воспалительного экссудата и при нарушении выработки гиалуроновой кислоты, что характерно для артритов воспалительного генеза [45].

Известны работы, в которых представлены данные о вязкости ротовой жидкости и ее изменениях у пациентов с калькулезным холециститом [1] и у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [14].

В периодических изданиях стоматологического профиля отмечены публикации, содержащие информацию об изменении вязкости ротовой жидкости в процессе адаптации пациентов к ортопедическим конструкциям в полости рта [27]. Известны статьи, отражающие данные вязкости ротовой жидкости при диагностике факторов риска развития и прогнозирования кариеса [40]. Имеются сведения об изменении данного показателя при заболеваниях периодонта [11]. Отдельные статьи содержат результаты исследования вязкости РЖ при воспалительных заболеваниях слюнных желез [4, 50]. При этом в отечественной и зарубежной специальной литературе имеются единичные сведения об изменении вязкости ротовой жидкости в различные сроки после дентальной имплантации [16]. В то же время на современном этапе в источниках специальной информации отсутствуют данные о показателе вязкости при осложнениях дентальной имплантации, а также о возможности прогнозирования развития мукозита или периимплантита при помощи данного показателя.

Кислотно-щелочное равновесие крови человека (поддержание кислых и основных составляющих

в определенном динамическом равновесии в очень узких пределах) – один из наиболее стабильных показателей. Нормальные показатели кислотности плазмы артериальной крови человека находятся в пределах 7,37–7,43 рН, а венозной крови – 7,32–7,42, составляя в среднем 7,4 рН. Малейшее отклонение показателя от этих границ способно спровоцировать тяжелую патологию, а изменение кислотности более 7,8 рН или меньше 6,8 рН является несовместимым с жизнью [15]. Поэтому приоритетной биологической средой для исследования и прогнозирования при помощи рН является ротовая жидкость.

В специальной литературе имеется весьма внушительное число работ по исследованию рН ротовой жидкости при оценке стоматологического статуса пациентов [3, 9, 31], а также публикации, содержащие информацию об изменении водородного показателя РЖ при кариесе и периодонтите [6, 10]. Присутствуют работы, включающие оценку рН ротовой жидкости при адаптации пациентов к ортопедическим конструкциям в полости рта [51]. Также известны исследования водородного показателя РЖ при хирургической патологии челюстно-лицевой области [50]. При этом только единичные работы включают данные об изменении рН у пациентов после проведения дентальной имплантации [16], и отсутствуют публикации, содержащие результаты исследования возможности использования указанного показателя с прогностической целью.

Последние десятилетия ознаменованы значительным повышением интереса к исследованию морфологических характеристик биологических сред организма человека, наиболее распространенной из которых является микрокристаллизация [19, 34, 48].

На современном этапе среди всех исследуемых биологических сред, при определении микрокристаллических структур, предпочтение отдается ротовой жидкости. С помощью микрокристаллизации РЖ проводят оценку общего статуса организма пациента [28]. Данные исследования все чаще применяются в судебно-медицинской экспертизе [8, 33], так как способны обеспечить достаточно высокий уровень достоверности. При этом предложено значительное число способов оценки кристаллических структур и интерпретации их данных [5, 33, 43, 44].

Микрокристаллизация и ее динамика достоверно характеризуют развитие заболевания, а также его динамику в процессе применяемых методов лечения. Этот факт относится как к соматической патологии [1, 39], так и к стоматологическим болезням [7, 22, 40], в том числе хирургической патологии челюстно-лицевой области [23]. Кроме того, метод исследования микрокристаллизации РЖ применяется для прогнозирования развития и течения как патологии твердых тканей зубов [37], так и периодонта [42], инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и шеи [36]. При этом известны работы, в которых предприняты попытки прогнозирования течения и исходов дентальной имплантации с помощью теста микрокристаллизации ротовой жидкости [16, 17]. В то же время следует подчеркнуть, что на текущий момент отсутствует единая система оценки степени микрокристаллизации ротовой жидкости, нет стандартизованного цифрового показателя и тест в абсолютном большинстве исследований носит описательный и субъективный характер.

Отмечая активное начало исследовательской деятельности в направлении прогнозирования те-

чения и исходов дентальной имплантации на основании показателей ротовой жидкости, в том числе и биофизических, подробно рассмотренных в данной работе, необходимо указать, что до сих пор не проведено исследований в точном их соотношении относительно друг к другу в зависимости от характера исходного возраста, соматического статуса пациентов, состояния костной ткани челюстей, стандартных сроков ремоделирования костной ткани, развившихся осложнений, тех или иных специфических клинических ситуаций в полости рта.

Заключение

Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, убеждает в актуальности проведения исследования в указанном направлении и обосновывает его целесообразность.

Список литературы

1. Агапова Е.В., Потехина Ю.П., Страхов А.В. Вязкость и морфологическая картина слюны у больных калькулезным холециститом // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения: материалы 6-й Восточно-сибирской гастроэнтерологической конф. с междунар. уч./ под ред. проф. В.В. Цуканова, проф. А.Б. Салминой. Красноярск, 2006. С. 201–205.
2. Андюшкин А.И., Сапожников С.П., Карпунина А.В. Кристаллография биологических жидкостей (обзор литературы) // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 355–359.
3. Афанасьева И.А., Левин М.Я., Останина О.Н., Дальский Д.Д. Значение определения рН ротовой жидкости в профилактике стоматологических заболеваний у спортсменов // Ученые записки. – 2015. № 1 (119). С. 32–37.
4. Афонасьев В.В., Абдусаламов М.Р., Ткаленко А.Ф. Состав ротовой жидкости смешанной слюны в зависимости от результатов лечения пациентов со слюнокаменной болезнью с помощью метода сиалолитотрипсии // Стоматология. 2003. № 5. С. 36–38.
5. Бельская Л.В., Голованова О.А., Шукайло Е.С., Турманидзе В.Г. Экспериментальное исследование кристаллизации биологических жидкостей // Вестник ОНЗ РАН. 2011. Т. 3. NZ6012, doi: 10.2205/2011NZ000142.
6. Белясова Л.В., Бондарик Е.А., Городецкая О.С. Биохимические и биофизические свойства ротовой жидкости у пациентов с различным уровнем интенсивности кариеса зубов и болезней периодонта // Стоматологический журнал. 2005. № 4. С. 59.
7. Булкина Н.В., Поделинская В.Т., Полосухина Е.Н., Моргунова В.М. Количественная характеристика кристаллизации ротовой жидкости в динамике лечения воспалительных заболеваний пародонта // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 152.
8. Витер В.И., Поздеев А.Р., Чирков В.Е. Электропроводность и микрокристаллизация в исследовании биологических сред для постморальной клинико-фармакологической оценки // Проблемы экспертизы в медицине. 2002. Т. 2, № 4 (8). С. 21–24.
9. Высоцкая А.Г., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальная активность и морфология слюнной жидкости студентов различных этнических групп в условиях психоэмоционального стресса // Экология человека. 2016. № 6. С. 21–25.

10. Горкунова А.Р. Изменение биохимических показателей в ротовой жидкости при вторичной адентии на фоне хронического генерализованного пародонтита // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. С. 318.
11. Дедова Л.Н., Соломевич А.С., Латицкая А.В. Болезни пародонта с быстро прогрессирующим течением. (Часть 1) // Стоматолог. 2013. № 3 (10). С. 57–64.
12. Доменюк Д.А., Карслиева А.Г., Ташуева Л.В. Корреляция содержания микроэлементов и иммуноглобулина Е в смешанной слюне у детей на этапах ортодонтического лечения с использованием базисных материалов // Кубанский науч. мед. журн. 2014. № 2 (144). С. 54–65.
13. Дычко Е.Н., Ковач И.В., Самойленко А.В., Романюта И.А., Лейзерович А.В. Оценка характера слюноотделения при глоссалгии // Укр. стом. альманах. 2010. № 6. С. 8–10.
14. Емельянова Н.Ю. Корреляционный анализ физических свойств ротовой жидкости при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Укр. мед. альманах. 2010. Т. 13, № 2. С. 105–107.
15. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В., Бутенко Г.М., Горбань В.А., Данилова Л.Я., Михиев В.А., Пилла Л.А., Потоцкая И.И., Резников А.Г., Симеонова Н.К., Сукманский О.И. Патологическая физиология: учебник / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 640 с.
16. Зекий О.А. Физико-химическая и биохимическая характеристика смешанной слюны на различных сроках после дентальной имплантации // Вестник Волгогр. гос. ун-та. Сер. 11. Естеств. науки. 2015. № 4 (14). С. 22–29.
17. Козлова М.В., Белякова А.С., Козлова Л.С. Прогнозирование системного дисбаланса костного ремоделирования у пациентов с атрофией альвеолярного отростка (части) челюстей на этапе планирования дентальной имплантации // Cathedra – Кафедра. Стоматологическое обозрение. 2013. № 46. С. 24–26.
18. Колесов С.А., Корташвили Л.В., Языкова А.Б., Романова С.В., Грошовкина М.В. Активность аргиназы слюны и содержание этого фермента в крови у детей при хронических вирусных гепатитах В и С // Медицинский альманах. 2011. № 4 (17). С. 214–216.
19. Краевой С.А., Колтовой Н.А. Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей. Книга 2. Кристаллизация сыворотки крови методом закрытой капли (краевая дегидратация): монография. М.: Bookvika.ru, 2014. 108 с.
20. Куликов М.С., Колючкина Е.А., Колбасин П.Н. Показатели саливации у ортопедических пациентов при протезировании конструкциями с опорой на имплантаты // Таврический медико-биологический вестник. 2013. № 4 (64). С. 95–98.
21. Кульгина В.М., Теплая Т.А. Оценка скорости слюноотделения, pH ротовой жидкости, состояние тканей пародонта и гигиены полости рта у больных с поражением межпозвоночных дисков шейного отдела // Вестник проблем биологии и медицины. 2015. Вып. 2. Т. 3 (120). С. 363–367.
22. Лихорад Е.В., Шаковец Н.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии // Мед. журн. 2013. № 3. С. 7–11.
23. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Переверзев В.С. Характеристика микрокристаллизации смешанной слюны у взрослых людей, страдающих заболеваниями слюнных желез // Кубанский науч. мед. вестник. 2016. № 4. С. 71–75.
24. Максимович Н.Е., Маслаков Д.А., Эйсмонт К.А., Троян Э.И., Ходосовский М.Н., Лелевич А.В., Максимович Н.А. Патология системы крови и гемостаза: учеб. пособие. Гродно: ГрГМУ, 2010. 344 с.
25. Мащенко И.С., Гударьян А.А., Ширинкин С.В. Факторы риска и прогнозирования развития воспалительных осложнений и локального вторичного остеопороза в костных структурах челюстей при дентальной внутрикостной имплантации у здоровых пациентов // Медичні перспективи. 2013. Т. XVIII, № 1. С. 19–27.
26. Мирзакулова У.Р., Уразалин Ж.Б., Вансанов М.И., Актасов Н.Б., Оспанов М.Ж. Комплексное лечение гипосаливации с применением геля «Ксеростом» // Вестник КазНМУ. 2015. № 1. С. 96–99.
27. Миронова Л., Логинов А. Особенности адаптационного периода к полному съемным пластиночным протезам при различном состоянии ротовой жидкости // Cathedra – Кафедра. Стоматологическое образование. 2013. № 46. С. 64–65.
28. Молвинских В.С., Белоконова Н.А., Еловицова Т.М., Лелекова Р.П. Особенности микрокристаллизации ротовой жидкости у рабочих медеплавильного производства // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 2. С. 84–87.
29. Муллоджанов Г.Э., Султанов М.Ш., Ашуров Г.Г. Эффективность функционирования имплантационных протезов у соматических больных // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биохимических и медицинских наук. 2015. Т. 191, № 3. С. 75–81.
30. Никифоров В.С. Вязкость крови как мишень терапевтического воздействия при сердечно-сосудистой патологии // Фарматека. 2015. № 13. С. 59–62.
31. Орехов Д.В., Никулин В.О., Ячменева Л.А., Кубрушко Т.В. Показатели pH смешанной слюны у больных для сохранения интактных зубных рядов // Успехи современного естествознания. 2014. № 6. С. 52–53.
32. Панфилова Т.В. Физиология и патология слюнных желез: учеб. пособие. Оренбург: ОГМУ, 2009. 59 с.
33. Поздеев А.Р. Использование количественной оценки изображения микрокристаллов для посмертной скрининговой диагностики причин смерти // Проблемы экспертизы в медицине. 2008. Т. 8, № 29–1. С. 27–32.
34. Постникова И.В. Перспективы применения комплексного кристаллографического исследования биологических жидкостей // Успехи современного естествознания. 2007. № 6. С. 91–92.
35. Постунова М.В., Мулик Ю.А., Новочадов В.В., Мулик А.Б., Назаров Н.О., Фролов Д.М. Ротовая жидкость как объект оценки функционального состояния организма человека // Вестн. Волгогр. гос. ун-та. Сер. 3. Экон. Экол. 2011. № 1 (18). С. 246–253.
36. Походенько-Чудакова И.О., Рузин Г.П., Ваклуленко Е.Н., Крайняя В.О. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов прогнозирования течения инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области [Электронный ресурс] // Электронный периодический рецензируемый

научный журнал «SCI-ARTICLE.RU» 2015. № 27. С. 78–86. URL. http://sci-articale.ru/number/27_2015.pdf (дата обращения 31.12.2015).

37. Разумова С.Н., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Прогнозирование кариеса по морфологической картине ротовой жидкости подростков // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2007. Т. 6, № 2. С. 23–25.

38. Седов Ю.Г. Алгоритм виртуального планирования дентальной имплантации // *X-RAYART*. 2013. № 3 (02). С. 18–23.

39. Селифанова Е.И., Иванов С.Ю., Мкртумян А.М., Денисов А.Б., Чачиашивили М.В. Особенности кристаллизации компонентов ротовой жидкости у больных сахарным диабетом I типа // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 2005. Т. 139, № 1. С. 22–24.

40. Скрипкина Г.И., Суцов В.Г., Путаева А.Н. Типы микрокристаллизации слюны в совокупности с физико-химическими параметрами ротовой жидкости у кариесрезистентных детей школьного возраста // *Институт стоматологии*. 2011. № 1 (50). С. 118–120.

41. Соловьева А.М. Индивидуальная гигиена полости рта у пациентов с имплантатами // *Новое в стоматологии*. 2013. № 7. С. 102–104.

42. Соломатина Н.Н. Оценка кристаллограмм фракций ротовой жидкости при хроническом верхушечном периодонтите // *Вестник Волгогр. гос. мед. ун-та*. 2011. № 4. С. 46–49.

43. Способ оценки эффективности проведенного лечебного мероприятия при гнойно-воспалительном заболевании челюстно-лицевой области: пат. 14565 Респ. Беларусь: МПК G01N 33/48 (2006.01) / И.О. Походенько-Чудакова, Ю.М. Казакова, Н.Д. Походенько; дата публ. 23.03.2011.

44. Стрोगина А.С. Способ распознавания фигур микрокристаллизации ротовой жидкости для диагностических исследований // *Россия молодая: передовые технологии – в промышленность*. 2011. № 2. С. 263–265.

45. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости // *Медицинские новости*. 2012. № 4. С. 24–28.

46. Чертанова Д.Р., Поляков С.В., Чурсин Д.Н., Чигринцев О.В. Анализ тенденций преемственности периода у соматических больных // *Вестник Росздравнадзора*. 2012. № 6. С. 42–48.

47. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Уровень содержания цинка в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 6. С. 48–49.

48. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. – М.: Хризостом, 2001. 304 с.

49. Шаранова Н.В. Вязкость крови, время релаксации и напряжения крови у пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести // *Мир науки, культуры, образования*. 2012. № 1. С. 252–254.

50. Шахметов Д.Б. Изучение некоторых аспектов этиопатогенеза у больных с хроническим сиалоаденитом // *Вестник КРСУ*. 2014. Т. 14, № 12. С. 130–132.

51. Шемонаев В.И. Динамика параметров ротовой жидкости человека при моделировании адаптации к съемным зубным протезам // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 10. С. 403–405.

52. Alkan E.A., Tüter G., Parlar A., Yücel A., Kurtis B. Evaluation of peri-implant crevicular fluid prostaglandin E₂ levels in augmented extraction sockets by different biomaterials // *Acta Odontol. Scand*. 2016. Vol. 74, № 7. P. 532–538.

53. Aziz S.R. Hard and soft tissue surgical complications in dental implantology // *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am*. 2015. Vol. 27, № 2. P. 313–318.

54. Bookman A.A., Shen H., Cook R.J., Bailey D., Mc Comb R.J., Rutka J.A., Slomovic A.R., Caffery B. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca // *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63, № 7. P. 2014–2020.

55. Darabi E., Kadkhoda Z., Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants // *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol*. 2013. Vol. 12, № 1. P. 75–80.

56. Greenstein G., Carpentieri J.R., Cavallaro J. Nerve damage related to implant dentistry: incidence, diagnosis, and management // *Compend. Contin. Educ. Dent*. 2015. Vol. 36, № 9. P. 652–659.

57. Guobis Z., Pacauskiene I., Astramskaite I. General diseases influence on peri-implantitis development: a systematic review // *J. Oral Maxillofac. Res*. 2016. Vol. 7, № 5. P. 9–14.

58. Modi A., Morou-Bermudez E., Varqara J., Patel R.P., Nichols A., Joshipura K. Validation of two point-of-care tests against standard lab measures of NO in saliva and in serum // *Nitric. Oxide*. 2017. Vol. 30, № 64. P. 16–21.

59. Riega-Torres J.C., Villarreal-Gonzalez A.J., Cecenas-Falcon L.A., Salas-Alanis J.C. Sjögren's syndrome (SS), a review of the subject and saliva as a diagnostic method // *Gac. Med. Mex*. 2016. Vol. 152, № 3. P. 371–380.

60. Schafer C.A., Schafer J.J., Yakob M., Lima P., Camargo P., Wong D.T. Saliva diagnostics: utilizing oral fluids to determine health status // *Monogr. Oral Sci*. 2014. Vol. 24. P. 88–98.

References

1. Agapova E.V., Potehina Yu.P., Strahov A.V. *Vyazkost' i morfologicheskaya kartina slyuny u bol'nykh kal' kuleznymkholestistitom. Kliniko-epidemiologicheskie i etno-ekologicheskie problemy zabolevaniy organov pishchevareniya: materialy 6-oy Vostochno-sibirskoy gastroenterologicheskoy konf. s mezhdunar. uch.* [Materials of 6-th East-Siberian gastroenterology conference with international participation]. Tsukanova V.V., Salmina A.B. (eds). Krasnoyarsk, 2006: 201–205 (in Russ.).

2. Andyushkin A.I., Sapozhnikov S.P., Karpunina A.V. Crystallography of biological fluids (review of literature) *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2013;3: 355–359 (in Russ.).

3. Afanas'eva I.A., Levin M.Ya., Ostanina O.N., Dal'skiy D.D. Importance of determining the pH of oral fluid in the prevention of dental diseases in athletes. *Uchenye zapiski*. 2015;119(1):32–37 (in Russ.).

4. Afonas'ev V.V., Abdusalomov M.R., Tkalenko A.F. Composition of oral fluid mixed saliva depending on the results of treatment of patients with

- clonakenny disease using the method of sialolithiasis. *Stomatologiya*. 2003;5:36–38 (in Russ.).
5. Bel'skaya L.V., Golovanova O.A., Shukaylo E.S., Turmanidze V.G. Experimental study of crystallization of biological liquids. *Vestnik ONZ RAN*. 2011. Vol. 3. NZ6012. doi: 10.2205/2011NZ000142 (in Russ.).
 6. Belyasova L.V., Bondarik E.A., Gorodetskaya O.S. Biochemical and biophysical properties of oral fluid in patients with different level of intensity of dental caries and periodontal disease. *Stomatologicheskij zhurnal*. 2005; 4:59 (in Russ.).
 7. Bulkina N.V., Podelinskaya V.T., Polosuhina E.N., Morgunova V.M. Quantitative characterization of crystallization of oral fluid in dynamics of treatment of inflammatory periodontal diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3:152 (in Russ.).
 8. Viter V.I., Pozdeev A.R., Chirkov V.E. Electrical conductivity and microcrystallization in the study of biological fluids for postmortem clinical-pharmacological evaluation. *Problemy ekspertizy v meditsine*. 2002. Vol. 2, № 4 (8): 21–24 (in Russ.).
 9. Vysotskaya A.G., Shherbatyuk T.G. Free-Radical activity and morphology of salivary fluid students of different ethnic groups under conditions of psychoemotional stress. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 6:21–25 (in Russ.).
 10. Gorkunova A.R. Change of biochemical indices in oral fluid at secondary adentia on the background of chronic generalized periodontitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;4:318 (in Russ.).
 11. Dedova L.N., Solomevich A.S., Lapitskaya A.V. Periodontal disease with a rapidly progressive course. (Part 1). *Stomatolog*. 2013;10(3):57–64 (in Russ.).
 12. Domenyuk D.A., Karslieva A.G., Tashueva L.V. Correlation of the content of trace elements and immunoglobulin E in the mixed saliva in children at different stages of orthodontic treatment using base materials. *Kubanskiy nauch. med. zhurn.* 2014; 144(2): 54–65 (in Russ.).
 13. Dychko E.N., Kovach I.V., Samoilenko A.V., Romanyuta I.A., Leizerovich A.V. Assessment of the nature of salivation when glossalgia. *Ukrains'kiy stomatologichnij al'manah*. 2010; 6:8–10 (in Russ.).
 14. Emel'yanova N.Yu. Correlation analysis of physical properties of oral fluid in gastroesophageal reflux disease. *Ukrains'kiy meditsinskiy al'manah*. 2010; 13(2):105–107 (in Russ.).
 15. Zayko N.N., Byts' Yu.V., Ataman A.V., Butenko G.M., Gorban' V.A., Danilova L.Ya., Mihiev V.A., Plplva L.A., Pototskaya I.I., Reznikov A.G., Simeonova N.K., Sukmanskij O.I. *Patologicheskaya fiziologiya: uchebnik* [Pathological physiology: the textbook]. Zayko N.N., Byts Yu.V. (eds). Moscow: MEDpress-inform, 2008. 640 p. (in Russ.).
 16. Zekiy O.A. Physical-chemical and biochemical characterization mixed saliva at different periods after dental implants. *Vestnik Volgogr. gos. un-ta*. Ser. 11, Estestv. Nauki, 2015;14 (4):22–29 (in Russ.).
 17. Kozlova M.V., Belyakova A.S., Kozlova L.S. Prediction of a systemic imbalance in bone remodeling in patients with atrophy of the alveolar bone (part) jaws at the planning stage of dental implantation. *Sathedra-Kafedra. Stomatologicheskoe obozrenie*. 2013;46:24–26 (in Russ.).
 18. Kolesov S.A., Kortashvili L.V., Yazykova A.B., Romanova S.V., Groshovkina M.V. Activity of arginase of saliva and the content of this enzyme in the blood in children with chronic viral hepatitis b and C. *Medicinskiy al'manah*. 2011;17(4):214–216 (in Russ.).
 19. Kraevoy S.A., Koltovoy N.A. *Diagnostika po kaple krovi. Kristallizatsiya biozhidkostey. Kniga 2. Kristallizatsiya syvorotki krovi metodom zakrytoy kapli (kraevaya degidratatsiya): monografiy*. Moscow: Bookvika.ru. 2014. 108 p. (in Russ.).
 20. Kulikov M.S., Kolyuchkina E.A., Kolbasin P.N. Indicators salivation and orthopedic patients with prosthetic constructions based on implants. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2013;64(4):95–98 (in Russ.).
 21. Kulygina V.M., Teplaya T.A. Assessment of salivary flow rate, pH of oral fluid, state of periodontal tissues and hygiene of the oral cavity in patients with lesions of the intervertebral discs of the cervical. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2015;120(3):363–367 (in Russ.).
 22. Lihorad E.V., Shakovec N.V. Saliva: implications for organs and tissues in the oral cavity in health and disease. *Med. Zhurn*. 2013;3:7–11 (in Russ.).
 23. Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K., Pereverzev V.S. Characteristics of microcrystallization mixed saliva in adults suffering from diseases of the salivary glands. *Kubanskiy nauch. med. Vestnik*. 2016;4:71–75 (in Russ.).
 24. Maksimovich N.E., Maslakov D.A., Eysmont K.A., Troyan Ye.I., Hodosovskiy M.N., Lelevich A.V., Maksimovich N.A. *Patofiziologiya sistemy krovi i gemostaza: ucheb. posobie* [Pathophysiology of hematopoietic system and hemostasis: proc. allowance]. Grodno: GrGMU, 2010. 344 p. (in Russ.).
 25. Mashhenko I.S., Gudar'yan A.A., Shirinkin S.V. Risk factors and predict the development of inflammatory complications and local secondary osteoporosis in the bone structures of the jaws in dental endosteal implantation in healthy patients. *Medichni perspektivi*. 2013;18(1):19–27 (in Russ.).
 26. Mirzakulova U.R., Urazalin Zh.B., Vansvanov M.I., Aktasov N.B., Ospanov M.Zh. Comprehensive treatment of hyposalivation gel «Kserostom» *Vestnik KazNMU*. 2015;1:96–99 (in Russ.).
 27. Mironova L., Loginov A. Features of the adaptation period to the complete removable plate prostheses in different States of the oral fluid. *Cathedra – Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie*. 2013;46:64–65 (in Russ.).
 28. Molvinskih V.S., Belokonova N.A., Elovikova T.M., Lelekova R.P. Features of microcrystallization of oral fluid in workers of copper smelting production. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18, (2):84–87 (in Russ.).
 29. Mullodzhanov G.Ye., Sultanov M.Sh., Ashurov G.G. Effectiveness of implant prostheses in somatic patients. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadzhekistan. Otdelenie biohimicheskikh i meditsinskih nauk*. 2015;191(3):75–81 (in Russ.).
 30. Nikiforov V.S. Viscosity of blood as a target therapeutic effect in cardiovascular disease. *Farmateka*. 2015; 13:59–62 (in Russ.).
 31. Orehov D.V., Nikulin V.O., Jachmeneva L.A., Kubrushko T.V. The pH of mixed saliva in patients to preserve intact dentition. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014;6:52–53 (in Russ.).
 32. Panfilova T.V. *Fiziologiya i patologiya slyunnyh zhelez: ucheb. posobie* [Physiology and pathology of the salivary glands: proc. allowance]. Orenburg: OGMU. 2009. 59 p. (in Russ.).

33. Pozdeev A.R. The Use of quantitative assessment of images of microcrystals for screening post-mortem diagnosis of causes of death. *Problemy ekspertizy v meditsine*. 2008; 8 (29–1): 27–32 (in Russ.).
34. Postnikova I.V. Prospects of application of complex crystallographic research of biological liquids. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007; 6: 91–92 (in Russ.).
35. Postunova M.V., Mulik Yu.A., Novochadov V.V., Mulik A.B., Nazarov N.O., Frolov D.M. Oral fluid as an object of evaluation of the functional state of human organism. *Vestn. Volgogr. gos. un-ta*. Ser. 3, Ekon. Ekol, 2011;18(1):246–253 (in Russ.).
36. Pohoden'ko-Chudakova I.O., Ruzin G.P., Vakulenko E.N., Krainyaya V.O. Comparative evaluation of effectiveness of different variants of predicting the course of infectious-inflammatory processes of the maxillofacial region [Electronic resource]. *Elektronnyy periodicheskiy retsenziruemyy nauchnyy zhurnal «SCI-ARTICLE.RU»*. 2015; 27:78–86. available at: http://sci-articale.ru/number/27_2015.pdf (assessed 31.12.2015) (in Russ.).
37. Razumova S.N., Shatohina S.N., Shabalin V.N. Prediction of caries according to the morphological picture of oral liquid adolescents. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2007; 6(2):23–25 (in Russ.).
38. Sedov Yu.G. Algorithm for virtual planning of dental implantation. *H-RAYART*. 2013;3 (02):18–23 (in Russ.).
39. Selifanova E.I., Ivanov S.Ju., Mkrtumyan A.M., Denisov A.B., Chachiashvili M.V. Peculiarities of crystallization of the components of the oral fluid in patients with diabetes mellitus type I. *Byul. eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005; 139(1):22–24 (in Russ.).
40. Skripkina G.I., Suncov V.G., Pitaeva A.N. Types of microcrystallization saliva in combination with physico-chemical parameters of oral fluid in seriesresonant school-age children. *Institut stomatologii*. 2011;50(1):118–120 (in Russ.).
41. Solov'eva A.M. Individual oral hygiene in patients with implants. *Novoe v stomatologii*. 2013;7:102–104 (in Russ.).
42. Solomatina N.N. Estimation of crystals of oral fluid fractions in chronic apical periodontitis. *Vestnik Volgogr. gos. med. un-ta*. 2011;4: 46–49 (in Russ.).
43. *Sposob otsenki effektivnosti provedennogo lechebnogo meropriyatiya pri gnoyno-vospalitel'nom zabolevanii chelyustno-litsevoy oblasti: patent 14565 Resp. Belarus': MPK G01N 33/48 (2006.01)* [A method of evaluating the effectiveness of therapeutic measures for chronic inflammatory disease of the maxillofacial region: a patent.]. I.O. Pohoden'ko-Chudakova, Yu.M. Kazakova, N.D. Pohoden'ko; data publ. 23.03.2011 (in Russ.).
44. Strogina A.S. Method of recognition of figures of microcrystallization of oral fluid for diagnostic studies. *Rossiya molodaya: peredovye tehnologii – v promyshlennost'*. 2011;2: 263–265 (in Russ.).
45. Hodyukova A.B., Baturevich L.V. Laboratory examination of synovial fluid. *Meditsinskie novosti*. 2012; 4:24–28 (in Russ.).
46. Chertanova D.R., Polyakov S.V., Chursin D.N., Chigrinec O.V. Trend Analysis of the preimplantation period in somatic patients. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2012;6:42–48 (in Russ.).
47. Chuykin S.V., Akmalova G.M. The level of zinc content in blood serum and saliva in patients with lichen planus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;6:48–49 (in Russ.).
48. Shabalin V.N., Shatohina S.N. *Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka* [Morphology of human biological fluids] Moscow: Hrizostom, 2001. 304 p. (in Russ.).
49. Sharapova N.V. Blood viscosity, relaxation time and stresses the blood in patients with community-acquired pneumonia of various severity level. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2012;1: 252–254 (in Russ.).
50. Shayahmetov D.B. Study of some aspects of the etiopathogenesis in patients with chronic sialadenitis. *Vestnik KRSU*. 2014;14(12):130–132 (in Russ.).
51. Shemonaev V.I. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;10:403–405 (in Russ.).
52. Alkan E.A., Tüter G., Parlar A., Yücel A., Kurtis B. *Acta Odontol. Scand*. 2016;74(7):532–538.
53. Aziz S.R., *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2015; 27(2): 313–318.
54. Bookman A.A., Shen H., Cook R.J., Bailey D., Mc Comb R.J., Rutka J.A., Slomovic A.R., Caffery B. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2014–2020.
55. Darabi E., Kadkhoda Z., Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants. *Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol.* 2013;12(1):75–80.
56. Greenstein G., Carpentieri J.R., Cavallaro J. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2015;36(9):652–659.
57. Guobis Z., Pacauskiene I., Astramskaite I. Nerve damage related to implant dentistry: evidence, diagnosis, and management. *J. Oral Maxillofac. Res.* 2016;7(5):9–14.
58. Modi A., Morou-Bermudez E., Varqara J., Patel R.P., Nichols A., Joshipura K. Validation of two point-of-care tests against standard lab measures of NO in saliva and in serum. *Nitric. Oxide*. 2017;30(64):16–21.
59. Riega-Torres J.C., Villarreal-Gonzalez A.J., Cecenas-Falcon L.A., Salas-Alanis J.C. Sjögren's syndrome (SS), a review of the subject and saliva as a diagnostic method. *Gac. Med. Mex.* 2016;152(3):371–380.
60. Schafer C.A., Schafer J.J., Yakob M., Lima P., Camargo P., Wong D.T. Saliva diagnostics: using oral fluids to determine health status. *Monogr. Oral Sci.* 2014;24:88–98.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК» ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Общие положения

Журнал «Вятский медицинский вестник» представляет собой издание для публикации оригинальных исследований, обзоров, сообщений, отчетов о конференциях, рецензий на работы по актуальным вопросам, а также клинических наблюдений, случаев из клинической практики по таким группам научных специальностей, как: 14.01.00 – Клиническая медицина; 14.02.00 – Профилактическая медицина; 14.03.00 – Медико-биологические науки (более подробно с перечнем научных специальностей, входящих в данные группы, можно ознакомиться на сайте ВАК РФ, в разделе «Нормативно-справочная информация – Паспорта научных специальностей»).

С 2015 года журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Требования к оформлению рукописей обусловлены стремлением следовать общемировым тенденциям развития доказательной медицины и соответствовать международным стандартам качества научных изданий. Они составлены на основании «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» с учетом пересмотров (последняя версия выпущена в 2016 г. – Рекомендации ICMJE, www.icmje.org).

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его востребованность, а значит, и цитируемость статей наших авторов.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

2. Сроки подачи и порядок рассмотрения рукописей

Ориентировочные сроки для подачи рукописей в редакцию:

для 1 номера – не позднее 31 декабря года, предшествующего изданию;

для 2 номера – не позднее 31 марта;

для 3 номера – не позднее 30 июня;

для 4 номера – не позднее 30 сентября.

В случае нарушения сроков подачи рукописей редакция не может гарантировать опубликование ее в каком-то конкретном номере.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются проверке программой «Антиплагиат», а также тщательному рецензированию. В случае несоответствия проценту оригинальности и отрицательной рецензии на статью статья направляется авторам на доработку. Кроме того, редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Окончательным сроком для постановки в план печати считать дату поступления доработанного варианта

рукописи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

3. Порядок рецензирования

1. Рукопись статьи, направленная для опубликования, регистрируется по установленной форме, подвергается проверке программой «Антиплагиат».

2. Соответствие статьи профилю журнала, требованиям к оформлению рукописей определяется техническим редактором. Если рукопись отвечает профилю журнала, но не выдерживает требования к оформлению рукописей, она принимается на рецензирование после соответствующей доработки автором.

Если при первичном анализе выявлено, что содержание статьи не соответствует профилю журнала, заместитель главного редактора дает мотивированный отказ в опубликовании статьи автору в течение 30 дней по электронной почте.

В случае возникновения спорной ситуации в определении соответствия рукописи профилю журнала этот вопрос выносится на заседание редколлегии для обсуждения.

3. При соответствии представленной рукописи требованиям к материалам, направленным для опубликования в журнале, в соответствии с распоряжением заместителя главного редактора, ответственный секретарь журнала передает рукопись, а также форму рецензии назначенному рецензенту.

4. Рецензент обязан в срок не более 15 рабочих дней представить рецензию по утвержденной форме. Если рецензент по каким-либо причинам не может выполнить экспертизу, он обязан в течение трех дней с момента поступления статьи сообщить об отказе от рецензирования. В этом случае статья направляется на экспертизу другому рецензенту по рекомендации ответственного секретаря редакции.

5. Контроль за сроками рецензирования осуществляет ответственный секретарь журнала.

6. Рецензент несет полную ответственность за качество и объективность экспертизы рукописи статьи. Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Рецензентам не разрешается копировать рукописи для личных нужд. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Рецензия предоставляется автору рукописи по его запросу, без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента. Рецензия с указанием автора рецензии может быть предоставлена по запросу экспертных советов в ВАК Минобрнауки РФ. Рецензия должна содержать квалифицированный анализ материала, объективную аргументируемую его оценку и обоснованные рекомендации. Рецензент может рекомендовать рукопись статьи к опубликованию в настоящем виде; рекомендовать к опубликованию после внесения рекомендуемых изменений; рекомендовать доработать рукопись и повторно рас-

смотреть после доработки; не рекомендовать рукопись к опубликованию. Если рецензент рекомендует рукопись статьи к опубликованию после доработки с учетом замечаний, рекомендует доработать рукопись и повторно рассмотреть после доработки или не рекомендует рукопись к опубликованию, в рецензии должны быть указаны обоснованные причины такого решения (мотивированный отказ; рекомендации для доработки).

7. После получения отрицательной рецензии принимается окончательное решение об отказе в опубликовании статьи заместителем главного редактора, а в случае необходимости – редколлегией. В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ, указанный в рецензии. Редколлегия вправе направлять статьи на дополнительное рецензирование.

8. Ответственный секретарь журнала включает в план работы рукопись, получившую положительную рецензию.

9. В случае если в рецензии содержится ряд замечаний, требующих доработки, либо рукопись отклонена, ответственный секретарь журнала сообщает об этом автору. После доработки рукописи ответственный секретарь журнала отдает ее на повторное рецензирование, если это было рекомендовано рецензентом.

10. Редакция не должна раскрывать любую информацию о представленных рукописях никому, кроме соответствующего автора, рецензентов, потенциальных рецензентов, других членов редколлегии.

11. Редакция не вступает в переговоры с автором по поводу отрицательных рецензий или отклонения статей.

12. Редакция не берет на себя обязательств по срокам опубликования поступивших рукописей.

13. Оригиналы рецензий подлежат хранению в редакции журнала в течение 5 лет со дня публикации.

14. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются. Рукописи, получившие отрицательный отзыв от рецензента, не публикуются и также не возвращаются автору.

15. Общение редакции с авторами статей ведется через автора, ответственного за переписку с редакцией.

16. Авторы самостоятельно отслеживают информацию о ходе подготовки рукописи статьи к публикации по адресу электронной почты: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru.

4. Основные требования к статьям, представляемым для публикации в журнале

Рукописи и сопроводительную документацию к ним следует присылать в редакцию в электронном виде по адресу электронной почты: kf39@kirovgma.ru.

1. Рукопись – текст статьи в формате MS Word.doc. Текст печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,0 интервал. Не допускаются выделения по тексту: жирный, курсив, подчеркивание. Рукопись следует отправлять одним файлом (можно архивированным), названным по фамилии первого автора, к примеру: Иванов_А_И.doc или Ivanov_I_I.docx.

2. Сопроводительное письмо, подписанное всеми авторами (сканированная копия в электронном виде в формате PDF).

3. Рекомендация учреждения, в котором выполнялась данная работа (за подписью ректора/про-

ректора по НИР либо руководителя учреждения/заместителя руководителя), к статьям, выполненным по личной инициативе автора, должно прилагаться письмо с просьбой о публикации (сканированная копия в электронном виде в формате PDF).

4. При необходимости заключение этического комитета учреждения, в котором выполнялась данная работа (сканированная копия в электронном виде в формате PDF).

5. Для аспирантов и соискателей, направляющих рукопись на публикацию в моноавторстве, дополнительно к вышеперечисленным документам требуется сопроводительное письмо от руководителя диссертации с просьбой о публикации (сканированная копия в электронном виде в формате PDF).

Сопроводительное письмо в редакцию журнала «Вятский медицинский вестник» оформляется по следующей форме:

1. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией. Почтовый адрес для переписки (с указанием почтового индекса), телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку.

2. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность, место работы, почтовый адрес (с указанием почтового индекса), телефон и адрес электронной почты всех соавторов.

3. Полное название рукописи.

4. Количество страниц текста, количество таблиц и рисунков.

5. Авторы заверяют редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы и не находятся на рассмотрении в другом печатном издании.

6. Обязательно следует информировать о том, что какие-то части этих материалов были опубликованы ранее и могут рассматриваться как дублирующие. Копии таких материалов прилагаются к рукописи, чтобы редакция имела возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства.

7. Авторы согласны с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник», опубликованными в журнале и размещенными на официальном сайте журнала.

8. Авторы гарантируют, что опубликование их научной статьи не нарушает ничьих авторских прав, и передают на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование данной научной статьи путем опубликования статьи в номере и размещения полнотекстовых версий номеров либо их части в сети Интернет. Авторы несут ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности и авторского права в соответствии с действующим законодательством РФ.

9. Авторы также должны представить заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов. Например, если проводится клиническое испытание лекарственного средства, обязательно указать отношения исследователя и фармацевтической компа-

нии, производящей изучаемый препарат (если такое заявление не было сделано в тексте рукописи). Если конфликтов интересов нет, то авторы могут использовать формулировку: «Авторы подтверждают, что не имеют конфликтов интересов».

10. Дата отправления рукописи.

11. Подписи всех авторов.

Сопроводительное письмо может содержать также любую другую информацию, полезную редакции журнала.

Требования к содержанию статьи

1. Титульная страница

На титульной странице указывается:

а) УДК – уточняется любым удобным для авторов способом (например, по ссылке <https://teacode.com/online/udc/>).

б) Заглавие статьи (все буквы прописные) – должно быть информативным и достаточно кратким (на русском и английском языках).

в) Фамилии и инициалы каждого из авторов (на русском и английском языках).

г) Полное название и адреса всех организаций, к которым относятся авторы. Если авторы работают в разных учреждениях, то связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью цифры верхнего регистра (на русском и английском языках).

Пример оформления:

УДК 616.348-002-053.32-072.1

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИИ НЕДОНОШЕННЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ, СТРАДАЮЩИМ НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

^{1,2}Аксельров М.А., ²Емельянова В.А., ³Разин М.П., ²Сергиенко Т.В., ^{1,2}Супрунец С.Н., ¹Аксельров А.М., ²Киселева Н.В., ²Анохина И.Г.

¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

²ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, г. Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75), e-mail: oria@yandex.ru

³ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

FIRST EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC DIAGNOSTICS WITH THE UNEMPLOYED NEWBORN TESTED NECROTISING ENTERHEROLITE

^{1,2}Aksel'rov M.A., ²Emelyanova V.A., ³Razin M.P., ²Sergienko T.V., ^{1,2}Suprunets S.N., ¹Aksel'rov A.M., ²Kiseleva N.V., ²Anohina I.G.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya Street, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

²Regional Clinical Hospital №2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikayte Street, 75), e-mail: oria@yandex.ru

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

2. Аннотация/резюме и ключевые слова

Аннотация/резюме представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем аннотации/резюме должен быть от 150 до 250 слов. В ней кратко излагаются предпосылки и цель исследования, основные методы, включая тип исследования, размер выборки, методы обработки данных, основные результаты с их цифровым выражением и уровнем статистической значимости, а также основные выводы. Аннотация/резюме – часть статьи, которая доступна в электронном формате для широкого круга читателей, ее содержание побуждает читателя обратиться к полному тексту статьи, поэтому в интересах авторов обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы, что является одним из наиболее важных факторов, определяющих цитируемость работы.

Аннотация/резюме для оригинальных исследований должна иметь структурированный вид: цель; методы; результаты; выводы.

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него от 3 до 6 ключевых слов, отражающих проблемы, изучаемые в ходе исследования.

Аннотация/резюме и ключевые слова на английском языке прилагаются в конце рукописи. Редакция оставляет за собой право корректировать перевод без изменения смысла. При составлении англоязычной версии аннотации/резюме во избежание недоразумений рекомендуется воспользоваться помощью профессионального переводчика, владеющего медицинской терминологией. Для ключевых слов желательно использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings), используемых в Index Medicus (www.pubmed.com).

3. Содержание статьи

Общий объем статьи включает текст, таблицы, графики/рисунки, список литературы. Для оригинальных статей, лекций, обзоров литературы максимальный объем статьи составляет 12 стр. (20–22 тыс.

знаков); для описания клинических случаев, кратких сообщений – 4–5 стр. (6–10 тыс. знаков). Большой объем статей, описывающих оригинальные исследования, допускается в индивидуальном порядке по решению редколлегии по представлению главного редактора и/или заместителя главного редактора. Автоматический подсчет знаков в документе производится через меню Word «Сервис» – «Статистика».

Оригинальные статьи должны быть хорошо структурированы и содержать следующие разделы: введение (актуальность, краткая литературная справка, цель и задачи исследования), материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение (допускается объединение этих двух разделов), заключение или выводы.

А) Введение:

В разделе четко формулируются предпосылки проведения исследования: обозначается суть проблемы и ее значимость. Авторы должны ознакомить читателя с изучаемой проблемой, кратко описать, что известно по данной теме, упомянуть работы, проводившиеся другими авторами, обозначить недостатки предыдущих исследований, если таковые имеются, т.е. аргументированно доказать читателю необходимость проведения исследования. Не следует приводить все работы, опубликованные по данной теме, достаточно упомянуть наиболее значимые из них, только те, которые непосредственно относятся к теме. Рекомендуется ссылаться не только на отечественные, но и зарубежные исследования по изучаемой теме.

В конце раздела формулируется цель исследования. Здесь же перечисляются задачи, поставленные для достижения цели. Цель формулируется таким образом, чтобы у читателя имелось полное представление о том, что планируется изучить, у каких лиц и с помощью какого метода. Не следует включать в этот раздел данные, результаты или заключения, которые будут представлены далее в работе.

Б) Материалы и методы:

Раздел должен включать только те методы, которые предполагалось использовать на стадии планирования проекта согласно оригинальному протоколу исследования. Дополнительные методы, необходимость применения которых возникла в ходе выполнения исследования, должны представляться в разделе «Обсуждение результатов». Раздел должен быть написан настолько подробно, чтобы читатель мог не только самостоятельно оценить методологические плюсы и минусы данного исследования, но при желании и воспроизвести его.

В разделе рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов (выделение их в отдельные подразделы необязательно): тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления данных; статистическая обработка данных; этические принципы.

– Тип исследования – в данном подразделе четко обозначается тип проводимого исследования (экспериментальное, обзор литературы, и т.д.). В обзорах литературы следует четко указать, из каких баз данных и по каким критериям отбирались публикации для них.

– Способ отбора участников исследования – в этом подразделе четко указывается, каким образом отбирались пациенты или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов. Обозначаются

критерии для включения потенциальных участников в исследование и исключения из него. Рекомендуется указывать генеральную совокупность, из которой производится отбор участников исследования и на которую полученные результаты будут экстраполироваться. В обсервационных исследованиях следует указывать способ создания выборки (простой случайный, стратифицированный, систематический, кластерный, многоступенчатый и т.д.) и аргументировать включение в исследование именно этого количества участников. В экспериментальных исследованиях необходимо указывать на наличие или отсутствие процедуры рандомизации. Необходимо представлять описание процедуры рандомизации. Приветствуются расчеты минимального необходимого объема выборки для проверки статистических гипотез или ретроспективный расчет статистической мощности для основных расчетов. Для экспериментальных исследований расчет размера выборки считается обязательным.

– Методика проведения измерений – все процедуры измерения тех или иных параметров, сбора данных, проведения лечебных или диагностических вмешательств должны быть описаны достаточно детально. При необходимости можно сделать ссылку на детальное описание используемого метода. Если исследователь использует собственную модификацию ранее описанного метода или предлагает новый, то обязательно представляется краткое описание используемой модификации или предлагаемого метода, а также аргумент против использования общепринятых методов. Указываются названия лекарственных средств (как коммерческие, так и международные), химических веществ, дозы и способы введения препарата, применяемого в данном исследовании. Используемые аппараты, инструменты, лекарственные препараты и т.д. сопровождаются ссылкой на производителя.

– Способы представления и обработки данных – в этом подразделе следует дать определение всем статистическим терминам, символам и сокращениям, используемым в работе. Например, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего арифметического, Me – медиана, Mo – мода и т.д. Если в исследовании проверяются статистические гипотезы, то следует указывать принятый авторами критический уровень значимости (p). Гипотезы должны формулироваться четко и описываться понятным читателю языком. Рекомендуется представлять результаты с соответствующими показателями ошибок и неопределенности (доверительные интервалы). Помимо статистических процедур для проверки гипотез рекомендуется рассчитывать величину эффекта для наиболее важных сравнений. Если в исследовании применяется несколько статистических критериев, следует упомянуть их все и указать, в какой ситуации каждый из критериев использовался. Применение тех или иных методов обработки данных должно четко аргументироваться. Например, используя параметрические критерии, следует описывать, с помощью каких критериев проводилась процедура проверки распределения. Нужно указывать, как производилась проверка соблюдения условий применения методов, для которых эти условия необходимы. Каждый из применяемых критериев должен быть обозначен так, чтобы исключить варианты прочтения. Например, если сравнение выборок средних проводилось с помощью критерия Стьюдента, то следует указывать, какой из критериев

Стьюдента (для независимых выборок или для парных наблюдений) использовался в работе. Недостаточно сказать, что применялся корреляционный анализ, надо указать, какой из коэффициентов корреляции рассчитывался. При использовании многомерных методов обработки данных указывается, каким способом отбирались переменные для включения в модели и какие категории использовались в качестве категорий сравнения. Если применяется редко встречающийся метод обработки данных, надо указывать, почему был выбран именно этот метод, представить ссылку на литературный источник и кратко описать используемый метод. Если для обработки данных применяется пакет статистических программ, следует указывать его название и версию.

– **Этические принципы** – если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли эта процедура стандартам этического комитета. Не следует называть фамилии и инициалы пациентов, номера историй болезни, особенно если статья сопровождается иллюстрациями или фотографиями. При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указывать вид и количество животных, применявшиеся методы их обезболивания и умерщвления в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Необходимо представлять дату прохождения этической экспертизы и номер протокола. При отсутствии этической экспертизы необходимо представить обоснование. Рекомендуем при описании результатов научных исследований (оригинальных статей) пользоваться Этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации (2013): World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association. JAMA. 2013; 310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318#45015799>

В) Результаты:

Раздел предназначен только для представления основных результатов исследования. Результаты, полученные в ходе данного исследования, не сравниваются с результатами аналогичных исследований других авторов и не обсуждаются. Результаты следует представлять в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности исходя из очередности целей и задач исследования. Не рекомендуется дублировать в тексте результаты, представленные в таблицах или на рисунках, и наоборот. Описываются, выделяются и суммируются только те наблюдения, которые относятся к цели и задачам исследования. Последовательность изложения результатов должна соответствовать последовательности изложения методов. Общие характеристики выборки или исследуемых групп следует представлять в таблице с указанием основных изучаемых признаков. Необходимо указывать не только средние величины, но и меры рассеяния или доверительные интервалы для средних и долей. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

Правила оформления таблиц и иллюстративного материала:

Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ. Таблицы создаются в программе Excel и затем копируются в текст статьи (это

дает возможность внесения правок и корректировок). Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать звездочки в верхнем регистре (*).

Иллюстративный материал (фото, рисунки, схемы, графики): по тексту указывается их место расположения, а в конце статьи они прилагаются на отдельных страницах. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Если рисунков много, можно их прислать отдельным файлом, который следует поименовать соответственно. К примеру: Иванов_Рис1.jpg, Иванов_Рис2.jpg. и т.д. К каждому рисунку дается подпись, затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение. Фотографии представляют в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции с учетом черно-белой печати (в документе – «оттенки серого»). Просим делать соответствующие пометки в сопроводительном письме при необходимости цветной печати фотографий (в частности для морфологических исследований). Изображения представляют в форматах TIFF/JPG самого высокого качества и разрешения. Размер снимка должен быть не менее 1500×1500 пикселей. Объект съемки должен быть в центральном фокусе.

Г) Обсуждение результатов:

Рекомендуется придерживаться следующей структуры раздела «Обсуждение результатов» (выделять заголовки подразделов не нужно):

Краткое резюме результатов (не более 2–3 предложений)

Основные достоинства исследования

Недостатки исследования

а) Систематические ошибки

б) Случайные ошибки

Сравнение результатов с результатами других исследований с объяснением возможных причин при наличии расхождений

Объяснение результатов и их значения

Выводы

В статьях, описывающих оригинальные исследования, данный раздел начинается с краткого (не более 2–3 предложений) представления основных результатов исследования. Основными результатами считаются те, что относятся к ранее обозначенным целям и задачам исследования. Не стоит акцентировать внимание на побочных результатах только потому, что при проверке статистических гипотез были выявлены статистически значимые различия. Не следует повторять в данном разделе материал, который уже был описан в разделах «Введение» и «Методы». Необходимо выделить новые и важные аспекты исследования и, что не менее важно, попытаться объяснить причины получения именно таких результатов. Следует критически описать имеющиеся недостатки данного исследования, особенно если они способны оказать существенное влияние на полученные результаты или их интерпретацию. Кроме того, следует отметить сильные стороны исследования или чем оно лучше других по данной теме. Обсуждение достоинств и недостатков исследования является важной частью раздела и призвано помочь читателю в интер-

претации полученных результатов. В разделе описывается, как полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с результатами аналогичных исследований, проводимых другими авторами. Обсуждаются возможности применения полученных результатов, а также ограничения в их применении, если таковые имеются. Надо постараться определить направления для дальнейших исследований, которые логически следуют из результатов данного исследования. Можно сформулировать новые гипотезы, но только когда это оправдано, и четко обозначить, что это только гипотезы. В некоторых случаях в данном разделе могут быть представлены практические рекомендации по использованию результатов исследования на практике.

Заключения (выводы) необходимо делать исходя из целей исследования, избегая необоснованных заявлений и выводов, которые не следуют из представленных наблюдений или расчетов. Например, не стоит делать выводы об экономической целесообразности применения нового метода лечения пациентов с заболеванием X, если в статье не приводится анализ сравнительной экономической эффективности. Не стоит заявлять о приоритетах, ссылаясь на еще не законченную работу.

После раздела «Заклучение» (Выводы) следует раздел «Авторство» (при необходимости). Для соответствия критериям авторства должен быть указан конкретный вклад каждого из авторов. Согласно критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов автором может считаться только тот, кто:

1) внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных;

2) подготовил первый вариант статьи или ее существенно переработал на предмет важного интеллектуального содержания;

3) окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись. Авторы должны соответствовать всем трем условиям.

Привлечение источников финансирования, сбор данных или общее руководство исследовательской группой сами по себе не входят в понятие авторства.

Каждый автор должен принять в работе участие, достаточное для того, чтобы нести публичную ответственность за соответствующую часть содержания статьи.

Вклад каждого из авторов (представляются только инициалы) описывается в произвольной форме. Например, АМГ – внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; АБГ – подготовил первый вариант статьи; ЕВТ – участвовал в анализе данных, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Все лица, которые внесли вклад в данное исследование, но которые не соответствуют перечисленным критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». Примеры лиц, которым может быть выражена благодарность, включают тех, кто предоставил техническую помощь, помощь в написании текста. Признательность также может быть выражена руководителю кафедры или отдела, который осуществлял общую поддержку.

После раздела «Благодарности» указывается информация о возможном конфликте интересов и источниках финансирования исследования, грантах, патентах.

4. Список литературы

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ. Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Желательно ссылаться на более современные публикации (не старше 10 лет). Для оригинальных статей количество источников не должно превышать 15 (в исключительных случаях до 25), для обзорных статей – до 50, для лекций – до 20). Редакция рекомендует соблюдать баланс между российскими (~50%) и зарубежными (~50%) публикациями в списке литературы. Процент самоцитирования не более 20% от общего числа источников. Автор полностью несет ответственность за точность библиографических источников, в том числе в переводе на английский язык.

В соответствии с требованиями международных систем цитирования, библиографические списки должны быть представлены не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Русскоязычную часть библиографического описания следует оформлять в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части, в квадратных скобках ([...]).

Например: Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. 2011. № 1. С. 23–31. [Grigoryan O.R., Sheremet'eva E.V., Andreeva E.N., Dedov I.I. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23–31. (In Russ.)]

Правила оформления библиографического описания (References) русскоязычных источников для международных баз данных

1. Статья из журнала

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке указываются так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (стандарт BSI), затем следуют выходные данные в сокращенном варианте записи – год; том (номер): страницы. В круглых скобках дается ссылка на исходный язык публикации, например: (in Russ.). В конце англоязычной части библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Например: ... [Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Yu., Mel'nichenko G.A. et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):3–10. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl20135943–10.

Если у статьи нет официального перевода на английский язык, то приводится транслитерация всей ссылки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//».

Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в

MedLine, необходимо указать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя. Для описания выходных данных в англоязычных источниках следует использовать сокращенный вариант записи.

Например: Chandra-Mouli V., Camacho A.V., Michaud P.A. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescence in developing countries. *J. Adolesc. Health*. 2013;52(5):517–522.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI (автоматическая транслитерация в стандарте BSI производится на сайте: <http://ru.translit.net/?account=bsi>). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице указываются так, как они даны в оригинальной публикации. Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация. В круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Примеры оформления библиографических ссылок

Литература/ References

Статья из журнала

1. Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 58. № 4. С. 91–103. [Shestakova M.V. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;58(4):91–103. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201058491-103

2. Если автором статьи является организация (нет переводного варианта названия)

ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗСР РФ. Стандарты оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2001. Т. 3. № 4. С. 12–36. [FGBU Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr MZSR RF. Standarty okazaniya meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. *Sakharnyi diabet*. 2001;3(4):12–36. (In Russ.)]

3. У статьи нет отдельных авторов

Новые рекомендации по написанию статей в журнал «Психосоматика» // Психосоматика. 2012. Т. 31. № 1. С. 110–114. [Novye rekomendatsii po napisaniyu statei v zhurnal Psykhosomatika. *Psikhosomatika*. 2012;31(1):110–114. (In Russ.)]

4. Статья в приложении к тому журнала

Семенов С.В., Карпов В.О. Эффективность и безопасность интерферонотерапии острого гепатита С у молодых пациентов // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4 (приложение 1). С. 12–15. [Semenov S.V., Karpov V.O. Effektivnost' i bezopasnost' interferonoterapii ostrogo gepatita S u molodykh patsientov. *Infektsionnye bolezni*. 2006;4 suppl 1. 1:12–15. (In Russ.)]

Книги и монографии

У книги один или несколько авторов

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера, 2008. 324 с. [Gilyarevskii S.R. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. 324 p. (In Russ.)]

У книги один или несколько редакторов (Если в ссылке нет данных про авторов, но есть данные про редактора, то они выносятся в начало ссылки)

Инфекции, передаваемые половым путем. / Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. – М.: Издательство Медиа Сфера, 2007. 52 с. [Akovbyan V.A., Prokhorenkov V.I., Sokolovskiy E.V., editors. *Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Moscow: Media Sfera; 2007. 52 p. (In Russ.)]

Материалы конференции

Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе. / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko A.A., Deikhanova V.M. Okazanie meditsinskoj pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovno mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi»; 2014 nov. 13–14; Saratov. (In Russ.)]

Тезисы в материалах конференции

Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Распространенность переломов и факторы риска их возникновения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа /Сборник тезисов VII Всероссийского диabetологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»; Москва, 24–28 февраля 2015 г. М.: УП Принт, 2015. С. 334–335. [Yalochkina T.O., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y. et al. Rasprostranennost perelomov i faktory riska ikh vzniknoveniya u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. In: Proceedings of the VII Russian diabetology congress «Diabetes mellitus in XXI century – the time to unite efforts»; Moscow, 24–28 February 2015. Moscow: UP Print; 2015. P. 334–335. (In Russ.)]

Диссертации

Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006. 199 с. [Buzaev I.V. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. 199 p. (In Russ.)]

Патенты

Патент РФ на изобретение № 2193864/10.12.02. Бюл. № 34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. [Patent RUS № 2193864/10.12.02. Byul. № 34. Gazazyan M.G., Ponomareva N.A., Ivanova O.Y. Sposob rannei diagnostiki vtorichnoi platsentarnoi nedostatochnosti. (In Russ.)]

Законодательные документы

Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation № 323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)]

Описание интернет-ресурса (В ссылках на интернет-источники следует приводить полный URL-адрес и дату, когда ссылка стала доступной).

Scott A.S. Esophageal Atresia/Tracheoesophageal Fistula Overview. Available at: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5192/> (accessed 11.09.2017)