

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 3(25)
2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- ДОСТИЖЕНИЯ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ

- УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ

- ФАРМАЦИЯ
НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 3(25) 2016 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Выходит 4 раза в год

Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
The First Sechenov Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of Russian Federation
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Почтовый адрес редакции

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон редакции

8 (499) 766-44-28

e-mail: vestnik@mma.ru

Заведующий редакцией: Г.В. Кондрашов

Редактор: Ж.В. Логунова

Корректор: В.В. Прокопенко

Переводчик: канд. полит. наук А.Е. Тарасов

Верстка: Е.В. Комарова

Издатель

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Телефон: 8 (499) 766-44-28

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной
медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>,
входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» — 29124

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 9.5. Печать цифровая.

Тираж 1 000 экз. Заказ № 160954

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова: г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и
иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский
вестник» допускается только с письменного разрешения
учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор

П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора

С.Б. Шевченко

Ответственный секретарь

Ю.В. Несвижский

Редакционная коллегия

Н.И. Брико

Н.А. Геппе

С.В. Грачев

В.Т. Ивашкин

А.И. Ищенко

В.Р. Кучма

П.Ф. Литвицкий

В.И. Подзолков

В.П. Сергиев

В.П. Фисенко

А.Ф. Черноусов

В.И. Чиссов

Редакционный совет

О.И. Адмакин

Е.И. Алексеева

Е.И. Аляев

Е.И. Баранов

Г. Барбали

Ю.Н. Беленков

Л.А. Бокерия

А.И. Вьялков

Э.И. Гальперин

С.В. Готье

И.И. Дедов

А.А. Замятнин

М.А. Кинкулькина

И.И. Краснюк

Т.М. Литвинова

Е.Н. Морозов

Н.А. Мухин

Д.А. Напалков

Г.Г. Онищенко

В.И. Покровский

А.В. Решетников

В.А. Решетников

Р. Риемюллер

Х.Э. Санер

А.А. Свистунов

С.В. Смердин

А.И. Стрижаков

Г.Т. Сухих

А.Л. Сыркин

Й.-М. Танген

С.К. Терновой

В.В. Фомин

И.М. Чиж

Е.В. Ших

Б. Эдвин

Б. Ян

Н.Н. Яхно

Editor-in-Chief

P.V. Glybochko

Deputy Editor-in-Chief

S.B. Shevchenko

Executive Secretary

Yu.V. Nesvizhsky

Editorial Collegium

N.I. Briko (Россия)

N.A. Geppe (Россия)

S.V. Grachev (Россия)

V.T. Ivashkin (Россия)

A.I. Ishenko (Россия)

V.R. Kuchma (Россия)

P.F. Litvitskiy (Россия)

V.I. Podzolkov (Россия)

V.P. Sergiev (Россия)

V.P. Fisenko (Россия)

A.F. Chernousov (Россия)

V.I. Chissov (Россия)

Editorial Board

O.I. Admakin (Россия)

E.I. Alekseeva (Россия)

Yu.G. Alyaev (Россия)

A.A. Baranov (Россия)

G. Barbagli (Италия)

Yu.N. Belenkov (Россия)

L.A. Bokeriya (Россия)

A.I. Vyalkov (Россия)

E.I. Galperin (Россия)

S.V. Gotje (Россия)

I.I. Dedov (Россия)

A.A. Zamyatnin (Россия)

M.A. Kinkulkina (Россия)

I.I. Krasnyuk (Россия)

T.M. Litvinova (Россия)

E.N. Morozov (Россия)

N.A. Mukhin (Россия)

D.A. Napalkov (Россия)

G.G. Onishchenko (Россия)

V.I. Pokrovsky (Россия)

A.V. Reshetnikov (Россия)

V.A. Reshetnikov (Россия)

R. Riemmuller (Австрия)

H.E. Saner (Швейцария)

A.A. Svistunov (Россия)

S.V. Smerdin (Россия)

A.I. Strizhakov (Россия)

G.T. Sukhikh (Россия)

A.L. Syркин (Россия)

J.-M. Tangen (Норвегия)

S.K. Ternovoi (Россия)

V.V. Fomin (Россия)

I.M. Chihz (Россия)

E.V. Shih (Россия)

B. Edwin (Норвегия)

B. Yan (Китай)

N.N. Yakhno (Россия)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ HEALTH MANAGEMENT

*Шевченко С.Б., Пузин С.Н.,
Шургая М.А., Осадчук М.А.*

4

*Shevchenko S.B., Puzin S.N.,
Shurgaya M.A., Osadchuk M.A.*

Социально значимые заболевания
в нозологической структуре
инвалидности граждан пожилого
возраста в Российской Федерации

Socially significant diseases
in the disability nosological structure
in the elderly in the Russian Federation

*Шевченко С.Б., Пузин С.Н.,
Чандирли С.А., Гончарова О.В.*

12

*Shevchenko S.B., Puzin S.N.,
Chandirli S.A., Goncharova O.V.*

Основные тенденции и особенности
структуры общей инвалидности вследствие
ИБС в Российской Федерации (2006–2014 гг.)

Trends in the structure of CAD-related
disability in Russia (2006–2014)

ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ FUNDAMENTAL MEDICAL STUDIES

Байбаков С.Е., Бахарева Н.С.

18

Baibakov S.Y., Bakhareva N.S.

Гендерновозрастные особенности
морфометрической характеристики мозгового
черепя детей периода первого детства

Gender and age variation of cranial
morphometric characteristics
in pre-school age children

Морозова О.Л., Яковлев В.В., Сушенцев Н.А.

23

Morozova O.L., Yakovlev V.V., Sushentsev N.A.

Перспективы генетического
программирования Т-клеток
в адоптивной иммунотерапии
злокачественных новообразований

Prospectives of T-cells genetic programming
in adoptive immunotherapy of malignancies

*Байбаков С.Е., Горбов Л.В.,
Алексеенко Т.С., Чекалин К.П.*

29

*Baybakov S.Y., Gorbov L.V.,
Alekseenko T.S., Chekalin K.P.*

Вариабельность геометрической формы
дистального эпифиза бедренной кости

Geometrical variability
of the femoral distal epiphysis

Фудин Н.А., Вагин Ю.Е.

34

Fudin N.A., Vagin Yu.E.

Анализ спортивной деятельности с позиции
теории функциональных систем

Sports activity in functional
systems theory

*Шахмарданова С.А., Паршина Л.Н.,
Трофимов Б.А., Галенко-Ярошевский П.А.,
Тарасов В.В., Максимов М.Л., Сологова С.С.*

46

*Shakhmardanova S.A., Parshina L.N.,
Trofimov B.A., Galenko-Yaroshevsky P.A.,
Tarasov V.V., Maksimov M.L., Sologova S.S.*

Изучение антигипоксической активности
комплексов ацетата цинка с N-алленил-
и N-изопропенилимидазолами
на моделях гипоксии разного генеза

Antihypoxic activity of zinc acetate complexes
with N-allenyl- and N-isopropenylimidazoles
on hypoxia models of various ethiology

УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ CLINICAL MEDICINE

- | | | |
|--|------------------|---|
| <p><i>Гордеева Е.К., Каде А.Х., Занин С.А.</i></p> <p>Динамика уровня провоспалительных цитокинов при лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса</p> | <p>51</p> | <p><i>Gordeeva E.K., Kade A.H., Zanin S.A.</i></p> <p>Dynamics of proinflammatory cytokines level in stable angina (II–III functional class)</p> |
| <p><i>Юзбашева А.И., Хардигов А.В.</i></p> <p>Структура врожденных пороков развития у новорожденных в Курской области в 2014 г. и пути оптимизации диагностики</p> | <p>56</p> | <p><i>Yuzbasheva A.I., Khardikov A.V.</i></p> <p>Structure of congenital malformations in Kursk Region in 2014 and ways of optimization of diagnostic</p> |
| <p><i>Алексанян К.В., Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Николаева М.Н.</i></p> <p>Положительный опыт применения препарата метотрексат в терапии пациента с псориатическим артритом</p> | <p>59</p> | <p><i>Aleksanyan K.V., Zholobova E.S., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Nikolaeva M.N.</i></p> <p>Methotrexate in a psoriatic arthritis patient</p> |
| <p><i>Винник Ю.Ю., Карачева Ю.В., Максимов А.С.</i></p> <p>Соматотипическая характеристика больных хроническим простатитом</p> | <p>63</p> | <p><i>Vinnik Yu.Yu., Karacheva J.V., Maximov A.S.</i></p> <p>Somatotopical characteristics of chronic prostatitis patients</p> |
| <p><i>Мнацаканян М.Г., Погрямова А.П., Зуева В.М., Дюкова Г.М., Ташчан О.В.</i></p> <p>Синдром раздраженного кишечника у женщин репродуктивного и менопаузального возраста</p> | <p>70</p> | <p><i>Mnatsakanyan M.G., Pogromova A.P., Zueva V.M., Diukova G.M., Tashchayn O.V.</i></p> <p>Irritable bowel syndrome in women of reproductive and menopausal age</p> |
| <p><i>Тимофеева Л.А., Шарафутдинова Д.Р., Шакая М.Н., Лазарева В.В.</i></p> <p>Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор)</p> | <p>79</p> | <p><i>Tymofeeva L.A., Sharafutdinova D.R., Shakaya M.N., Lazareva V.V.</i></p> <p>Late preterm infants: main risk factors and outcomes (review)</p> |

ФАРМАЦИЯ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ PHARMACY

- | | | |
|--|------------------|---|
| <p><i>Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А.</i></p> <p>Металлокомплексные соединения цинка с N-алкенилимидазолами: биологическая активность и применение в медицине (обзор)</p> | <p>84</p> | <p><i>Shakhmardanova S.A., Galenko-Yaroshevsky P.A.</i></p> <p>Zinc complex compound with N-alkenylimidazoles: biological activity and application in medicine (review)</p> |
|--|------------------|---|

УДК 616-036.865

С.Б. Шевченко,

д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе и профессиональному образованию
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

С.Н. Пузин,

д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач
РФ, заведующий кафедрой гериатрии и медико-
социальной экспертизы ФГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России

М.А. Шургая,

канд. мед. наук, доцент кафедры гериатрии и медико-
социальной экспертизы ФГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России

М.А. Осадчук,

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки
РФ, заведующий кафедрой поликлинической терапии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

S.B. Shevchenko,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Prorector of science, I.M. Sechenov First MSMU

S.N. Puzin,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Member of the Russian Academy of Sciences, Honored
scholar of the Russian Federation, Honored Doctor
of the Russian Federation, Head of the Department
of Geriatrics and Medical and Social Expertise,
the Russian Medical Academy of Postgraduate Education

M.A. Shurgaya,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Department of Geriatrics and Medical and Social
Expertise, the Russian Medical Academy of Postgraduate
Education

M.A. Osadchuk,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored scholar
of the Russian Federation, Head of the Department
of outpatient therapy, I.M. Sechenov First MSMU

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ИНВАЛИДНОСТИ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES IN THE DISABILITY NOSOLOGICAL STRUCTURE IN THE ELDERLY IN THE RUSSIAN FEDERATION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шургая Марина Арсеньевна, канд. мед. наук, доцент
кафедры гериатрии и медико-социальной экспер-
тизы ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
Тел.: +7 (910) 455-66-58
e-mail: daremar@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 07.07.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Marina Shurgaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise,
the Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Address: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 123995
Tel.: +7 (910) 455-66-58
e-mail: daremar@mail.ru
The article received: July 7, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Инвалидность является важнейшим критерием общественного здоровья, который определяет высокие показатели смертности, низкую продолжительность и качество жизни. В статье анализируется проблема повторной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации с акцентом на многочисленную категорию лиц пожилого возраста. Представлены результаты изучения удельного веса пожилых инвалидов в структуре повторной инвалидности, динамика и уровень повторной инвалидности вследствие всех классов болезней по МКБ-10 за длительный период (2005–2014 гг.). Результаты проведенного анализа свидетельствуют о динамике увеличения повторного выхода граждан пожилого возраста на инвалидность вследствие основных социально значимых заболеваний в Российской Федерации при снижении данного показателя среди лиц молодого и среднего возраста. Определены лидирующие нозологии в структуре

повторной инвалидности: болезни системы кровообращения (1-е ранговое место), злокачественных новообразований (2-е ранговое место), болезней костно-мышечной системы (3-е ранговое место), болезней органа зрения (4-е ранговое место), болезней эндокринной и нервной систем (5–6-е ранговые места), психических расстройств (7-е ранговое место), последствий травм, отравлений (8-е ранговое место). Особенно нарастающая динамика уровня инвалидности прослеживается в категории пожилых инвалидов вследствие злокачественных новообразований, за десятилетний период показатель повысился с 10,1 до 41,6 на 10 тысяч соответствующего населения.

Abstract. Disability is an essential criterion for public health, which identifies high mortality rates, low longevity and quality of life. The article analyzes the problem re disability in the adult population in the Russian Federation with focus on the major category of elderly persons. The results of the study in the proportion of older people with disabilities in the disability re-structure, dynamics and level of the repeated disability due to all classes of diseases according to ICD 10 for a long period (2005–2014). The results of the analysis indicate about the dynamics of increase of re-entry for senior citizens on disability due to basic socially significant diseases in the Russian Federation by reducing this rate among young and middle-age. Determined the leading nosologies in the structure of the secondary disablement: diseases of the circulatory system (1 rank), malignant neoplasms (rank 2), illnesses of bone-muscular system (rank 3), diseases of the organ of vision (4 rank), diseases of the endocrine and nervous systems (5th – 6th ranking place), mental disorders (7 rank), the effects of trauma and poisoning (8 rank). Especially the growing dynamics of the level of disability seen in the categories of older people with disabilities due to malignant neoplasms, over a ten-year period increased from 10.1 to 41.6 per 10 thousand of the relevant population.

Ключевые слова. Повторная инвалидность, классы болезней, динамика, пожилой возраст.

Keywords. Recurring disability, classes of disease, dynamics, advanced age.

Актуальность. Инвалидность является важнейшим критерием общественного здоровья, который определяет высокие показатели смертности, низкую продолжительность и качество жизни [1–8]. Проблема инвалидности ассоциируется с проблемой социально значимых заболеваний, основным признаком и одновременно ключевой характеристикой которых является массовость [9–10]. Несмотря на то, что в соответствии с Перечнем социально значимых заболеваний [11] ряд нозологий не включен в данный Перечень, на сегодняшний день по своему влиянию на заболеваемость и инвалидность они ассоциируются со значительными медико-социальными и экономическими последствиями. Примером является класс заболеваний костно-мышечной и соединительной ткани, который в настоящее время не определяется как социально значимые заболевания, однако является таковым по факту вклада в заболеваемость и инвалидность [2–3, 12, 13].

Цель исследования. Определение показателей, характеризующих повторный выход на инвалидность взрослого населения в Российской Федерации в период 2005–2014 гг. с акцентом на пожилой возраст.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ повторной инвалидности взрослого населения в Российской Федерации по принятым в форме № 7-собес трем возрастным группам:

- 1 группа: – инвалиды молодого возраста – это женщины и мужчины до 44 лет;
- 2 группа: – инвалиды среднего возраста – 45–54 лет женщины и 45–59 лет мужчины;
- 3 группа: – инвалиды пенсионного возраста

(пожилые) – это женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше.

Источники информации – формы государственного статистического наблюдения № 7-собес, утвержденные Росстатом России, и статистические сборники Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации [8]. Исследовался период 2005–2014 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование удельного веса лиц пожилого возраста в структуре повторной инвалидности, а также изучение распространенности повторной инвалидности в данной многочисленной возрастной категории населения в сравнении с молодыми и лицами среднего возраста в Российской Федерации выявило следующее.

В структуре повторной инвалидности **вследствие туберкулеза** инвалидов пожилого возраста всего 5,2%, преобладают лица молодого возраста, которые составляют в среднем 57,7%, инвалидов среднего возраста 37,1%. Всего за 10 лет (2005–2014 гг.) повторно признаны инвалидами (ППИ) 66,4 тыс. человек. В течение этого периода число ППИ вследствие туберкулеза ежегодно уменьшается с 78,6 тыс. в 2005 г. до 43,3 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие туберкулеза у лиц пожилого возраста – 0,8 на 10 тысяч соответствующего населения, тогда как у лиц молодого возраста составляет 6,2, но выше среди лиц среднего возраста – 10,8 на 10 тысяч соответствующего населения. Таким образом, повторная инвалидность вследствие туберкулеза – это инвалидность лиц молодого возраста.

Таблица 1

Структура повторной инвалидности по возрасту с учетом классов болезней в Российской Федерации в 2014 г.

Класс болезней	Молодой возраст		Средний возраст		Пенсионный возраст		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез	25551	59,0	14939	34,5	2821	6,5	43311	100,0
ВИЧ	4032	83,6	709	14,7	83	1,7	4824	100,0
Злокачественные новообразования	31931	13,0	73641	29,9	140518	57,1	246090	100,0
Болезни эндокринной системы	13806	29,0	15965	33,5	17823	37,4	47594	100,0
Психические расстройства	101674	69,0	29746	20,2	15960	10,8	147380	100,0
Болезни нервной системы	32037	43,6	23979	32,6	17506	23,8	73522	100,0
Болезни глаза	16883	32,2	11578	22,1	23971	45,7	52432	100,0
Болезни уха	6593	38,0	4301	24,8	6447	37,2	17341	100,0
Болезни системы кровообращения, в том числе	34486	7,3	193320	40,7	247059	52,0	474865	100,0
Хронические ревматические болезни сердца	3997	33,5	4223	35,4	3705	31,1	11925	100,0
Гипертоническая болезнь	4275	14,2	16449	54,7	9374	31,1	30098	100,0
Ишемическая болезнь сердца	8101	4,0	91765	45,4	102318	50,6	202184	100,0
Цереброваскулярные болезни	9760	5,6	57396	33,2	105872	61,2	173028	100,0
Болезни органов дыхания	9244	23,9	15292	39,5	14189	36,6	38725	100,0
Болезни органов пищеварения	9346	36,9	10260	40,5	5711	22,6	25317	100,0
Болезни костно-мышечной системы	34476	21,3	58047	35,9	69268	42,8	161791	100,0
Болезни мочеполовой системы	8558	44,3	6006	31,1	4753	24,6	19317	100,0
Последствия травм, отравлений и др.	37495	46,9	27938	35,0	14475	18,1	79908	100,0
Производственная травма	3013	36,6	3730	45,3	1495	18,1	8238	100,0
Профессиональные болезни	1044	13,8	4595	60,9	1906	25,3	7545	100,0
Прочие болезни	6296	30,4	6259	30,3	8123	39,3	20678	100,0
Всего	388673	26,1	505811	34,0	593188	39,9	1487672	100,0

В структуре повторной инвалидности **вследствие ВИЧ** ППИ пожилого возраста — всего 1,2%. Преобладают лица молодого возраста, которые составляют в среднем 84,4%, инвалидов среднего возраста значительно меньше — 14,4%. Всего ППИ 27,1 тыс. человек. В течение 10 лет с 2005 по 2014 г. в РФ отмечается возрастающая динамика повторной инвалидности вследствие ВИЧ с 595 в 2005 г. до 4,8 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста за 10 лет возрос с 0,1 на 10 тысяч соответствующего населения в 2005 г. до 0,7 в 2014 г., среди лиц среднего возраста ниже и равен 0,2—0,3 на 10 тысяч соответствующего населения при нулевом показателе среди лиц пожилого возраста (рис.). Таким образом, повторная инвалидность вследствие ВИЧ — это инвалидность лиц молодого возраста.

В структуре повторной инвалидности **вследствие злокачественных новообразований** пожилые в среднем составляют 42,9%, молодого возраста — 16,6%, среднего возраста — 40,5% от общего числа ППИ. Всего ППИ вследствие данной патологии 2,2 млн человек; повторная инвалидность в среднем за год составляет 220,1 тыс. человек. При этом необходимо отметить, что доля инвалидов пенсионного возраста, составляя 16,9% в 2005 г., 19,0% в 2006 г.,

в 2014 г. увеличилась до 57,1%, тогда как доля молодых инвалидов уменьшилась с 29,0% в 2005 г. до 13% в 2014 г., а доля инвалидов среднего возраста — с 54,2% в 2005 г. до 29,9% в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований среди взрослого населения в РФ повышается с 15,2 в 2005 г. до 21,2 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. Уровень повторной инвалидности у пожилых за 10 лет повысился с 10,1 до 41,6 на 10 тысяч (рис.) соответствующего населения, тогда как среди лиц молодого возраста за 10 лет уменьшается с 7,7 до 5,6 на 10 тысяч соответствующего населения. Подобная тенденция отмечается и среди лиц среднего возраста, у которых данный показатель в 2005 г. равен 46,8, затем наблюдается увеличение до 49,3 в 2006 г. и 49,7 в 2007 г., а с 2008 г. постепенное уменьшение с 48,5 до 29,4 в 2014 г. на 10 тысяч соответствующего населения. Таким образом, в контингенте ППИ вследствие злокачественных заболеваний преобладают инвалиды пожилого возраста.

В структуре повторной инвалидности **вследствие болезней эндокринной системы** пожилые в среднем составляют 22,2%, лица молодого возраста — 37%, среднего возраста — 40,8%. Всего за 10 лет повторно признано инвалидами вследствие болезней

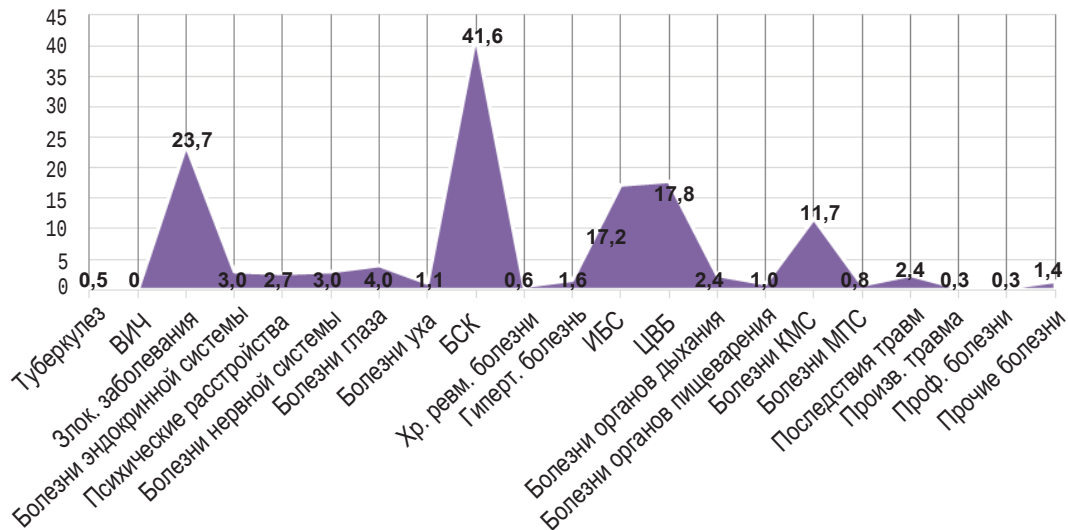


Рис. Уровень повторной инвалидности лиц пенсионного возраста с учетом классов болезней в РФ в 2014 г., (уровень на 10 тысяч соответствующего населения 18 лет и старше)

эндокринной системы 880,5 тыс. человек, в среднем за год 88 человек. Число ППИ уменьшается с 107,1 тыс. в 2005 г. до 47,6 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней эндокринной системы среди взрослого населения в РФ снижается с 9,4 в 2005 г. до 4,1 в 2014 г. на 10 тысяч соответствующего населения. Уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста за 10 лет уменьшается с 7,9 до 2,4 на 10 тысяч соответствующего населения. Среди лиц среднего возраста также регистрируется уменьшение с 22,5 в 2005 г. до 6,4 в 2014 г. на 10 тысяч соответствующего населения. Однако у лиц пожилого возраста уровень повторной инвалидности за 10 лет увеличивается с 3,6 в 2005 г. до 7,2 в 2011 г., затем в 2012–2014 гг. отмечается колебание показателя в пределах от 6,7 до 5,3 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.). Таким образом, отмечается практически одинаковый удельный вес ППИ молодого и среднего возраста в структуре повторной инвалидности вследствие данной патологии при меньшем удельном весе лиц пожилого возраста, среди которых уровень инвалидности выше, чем среди лиц молодого возраста.

В структуре повторной инвалидности **вследствие психических расстройств** пожилых всего 5,9%. Преобладают лица молодого возраста, которые в среднем составляют 70,4%, инвалидов среднего возраста всего 23,7%. Общее число ППИ вследствие психических расстройств за 10 лет составило около 2330 тыс. человек. Их число уменьшается с 301,0 тыс. в 2005 г. до 147,4 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие психических расстройств среди взрослого населения в РФ снижается с 26,3 в 2005 г. до 12,7 в 2014 г. на 10

тысяч взрослого населения. Уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста за 10 лет уменьшается с 35,4 до 17,7 на 10 тысяч соответствующего населения. Среди лиц среднего возраста также регистрируется уменьшение с 30,5 в 2005 г. до 11,9 в 2014 г. на 10 тысяч соответствующего населения. У лиц пожилого возраста уровень повторной инвалидности за 10 лет увеличивается с 3,1 в 2005 г. до 5,0 в 2013 г., затем наблюдается незначительное снижение до 4,7 в 2014 г. на 10 тысяч соответствующего населения (рис.). Таким образом, инвалидность вследствие психических расстройств — это инвалидность лиц молодого возраста.

В структуре повторной инвалидности **вследствие болезней нервной системы** пожилые ППП составляют всего 12%, преобладают лица молодого возраста — 51,0%, удельный вес ППИ среднего возраста меньше — 37%. Всего ППИ вследствие болезней нервной системы за 10 лет 1123 тыс. человек. В 2005 г. повторно признано инвалидами 146,9 тыс. человек, затем число инвалидов уменьшается до 73,5 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней нервной системы среди взрослого населения в РФ снижается с 12,8 в 2005 г. до 6,3 в 2014 г. на 10 тыс. взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 13,8 в 2005 г. до 5,6 в 2014 г., тогда как среди лиц среднего и пожилого возраста увеличивается соответственно с 33,6 до 37,0 и с 2,7 до 5,2 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре повторной инвалидности **вследствие болезней глаза и придаточного аппарата** больше ППИ молодого возраста — 38,3%, при меньшем

удельном весе лиц среднего и пожилого возраста — 31,4 и 30,3% соответственно. В динамике отмечается тенденция к уменьшению общего числа ППИ вследствие болезней глаза и придаточного аппарата. Так, в 2005 г. было признано инвалидами 93,4 тыс. человек, в 2014 г. это число составило 52,4 тыс. человек (табл. 1). Всего за 10 лет признано инвалидами 745,5 тыс. человек. Уровень повторной инвалидности вследствие болезней глаза и придаточного аппарата среди взрослого населения в РФ снижается с 8,2 в 2005 г. до 4,5 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 6,7 в 2005 г. до 2,9 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 16,2 до 4,6, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 5,8 до 7,1 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре повторной инвалидности **вследствие болезней уха и сосцевидного отростка** удельный вес ППИ молодого возраста 49,0%, удельный вес ППИ среднего и пожилого возраста меньше и практически не различается, составляя 25,1 и 25,9% соответственно. Всего ППИ вследствие болезней уха и сосцевидного отростка немного — 237,1 тыс. человек, в среднем за год — 23,7 тыс. человек. В 2005 г. всего ППИ в связи с данной патологией было 24,7 тыс., затем наблюдается увеличение показателя до 44,2 тыс. в 2006 г., последующее снижение до 27,1 тыс. в 2007 г. и до 27,7 тыс. в 2008 г., до 24,6 тыс. в 2009 г. и до 19,3 тыс. в 2010 г., до 17,5 в 2011 г. и до 17,3 в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка среди взрослого населения в РФ снижается с 2,2 в 2005 г. до 1,5 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 2,6 в 2005 г. до 1,1 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 3,3 до 1,7, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 0,5 до 1,9 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре инвалидности **вследствие болезней системы кровообращения (БСК)** удельный вес инвалидов пожилого возраста составляет в среднем 52,4% от общего числа, ППИ среднего возраста — 42,4%, ППИ молодого возраста — 10,0%. ППИ вследствие БСК больше всего, они занимают 1-е ранговое место — 6,5 млн человек; в среднем за год 654,8 тыс. человек. В 2005 г. число ППИ составило 706,6 тыс. человек. В последующие годы отмечается снижение ППИ до 672,2 тыс. в 2006 г., затем увеличение до 792,7 тыс. в 2007 г., до 825,0 тыс. в 2008 г., далее постепенное снижение с 749,8 тыс. в 2009 г. до 474,9 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие БСК среди взрослого населения в РФ снижается с 61,7 в 2005 г. до 40,8 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц моло-

дого возраста уменьшается с 21,6 в 2005 г. до 6,0 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 201,4 до 77,3, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 54,8 до 73,1 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.). Таким образом, в структуре повторной инвалидности вследствие БСК преобладают лица среднего и пожилого возраста.

В структуре повторной инвалидности **вследствие болезней органов дыхания** удельный вес ППИ пожилого возраста составляет 20,2%, ППИ молодого возраста — 28,6%, ППИ среднего возраста больше — 51,2%. Всего за 10 лет повторно было признано инвалидами 723,0 тыс. человек; в среднем за год — 72,3 тыс. Максимальное число ППИ отмечается в 2005 г. и составляет 102,8 тыс. человек, затем уменьшение до 95,4—95,9 тыс. в 2006—2008 гг., до 80,3 тыс. в 2009 г., до 63,0 тыс. в 2010 г. и до 54,5 тыс. в 2011 г., до 49,1 тыс. в 2012 г. и до 43,8 тыс. в 2013 г., до 38,7 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов дыхания среди взрослого населения в РФ за 10 лет снижается с 9,0 в 2005 г. до 3,3 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. При этом уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 6,2 в 2005 г. до 1,6 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 26,4 до 6,1, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 8,8 до 20,2 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре инвалидности **вследствие болезней органов пищеварения** ППИ пожилого возраста мало — всего 13,4% в среднем, много ППИ среднего возраста — 47,8% и молодого возраста — 38,8% в среднем. Общее число ППИ 359,0 тыс. человек. Число ППИ в среднем за год составляет 17,8 тыс. человек. В 2005 г. повторно было признано инвалидами 44,3 тыс. человек, в 2006 г. этот показатель составлял 43,9 тыс., а в 2008 г. — 42,8 тыс., в 2009 г. уменьшается до 37,8 и в 2011 г. до 30,9 тыс., в 2012 г. — 29,1, в 2013 г. — 27,6 и снижается до 25,3 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней органов пищеварения среди взрослого населения в РФ снижается с 3,9 в 2005 г. до 2,2 в 2014 г. на 10 тыс. взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 3,5 в 2005 г. до 1,6 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 9,8 до 4,1, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 0,7 до 1,7 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре повторной инвалидности **вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани** доля ППИ пожилого возраста составляет 24,0%, доля ППИ среднего возраста достигает 46,8%, ППИ молодого возраста — в среднем 29,2%. Всего за 10 лет было повторно признано инвалидами 896,4 тыс. человек и число их постепенно уменьшается. Так, в 2005 и 2006 г. число ППИ составляет

242,6 и 231,9 тыс. человек соответственно, в 2007 г. 242,0 тыс., затем уменьшается до 212,5 в 2009 г. и до 184,9 тыс. в 2010 г., до 176,7 тыс. в 2011 и до 170,4 тыс. в 2013 г., и составляет 161,8 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы среди взрослого населения в РФ снижается с 21,2 в 2005 г. до 13,9 в 2014 г. на 10 тыс. взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 16,2 в 2005 г. до 6,0 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 56,9 до 23,2, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 7,6 до 20,5 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

Среди ППИ вследствие **болезней мочеполовой системы** болезней мочеполовой системы удельный вес инвалидов пенсионного возраста равен 15,3%, молодых инвалидов — 43,5%, инвалидов среднего возраста — 42,2%. Повторная инвалидность вследствие болезней мочеполовой системы составляет всего 233,1 тыс. человек, в среднем за год — 23,3 тыс. человек. Общее число ППИ с 31,5 тыс. в 2006 г. повысилось до 32,9 и 33,7 тыс. в 2007 и 2008 г. соответственно, затем снизилось до 30,1 тыс. в 2009 г., до 24,1 в 2010 и до 20,8 тыс. в 2011 г., затем повысилось до 21,0 тыс. в 2012 г., затем вновь снизилось до 19,7 тыс. в 2013 г. и до 19,3 тыс. в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы среди взрослого населения в РФ снижается с 2,7 в 2005 г. до 1,7 в 2014 г. на 10 тыс. взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 2,3 в 2005 г. до 1,5 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 7,3 до 2,4, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 0,5 до 1,4 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре повторной инвалидности **вследствие травм, отравлений и других воздействий внешних причин** ППИ пенсионного возраста — в среднем 10,3%, преобладают лица молодого возраста, их доля в среднем составляет 51,2%. ППИ среднего возраста меньше — всего 38,5% в среднем. Повторная инвалидность вследствие травм, отравлений и других воздействий внешних причин достаточно велика и за 10 лет составляет всего 1390 тыс. человек при первичном выходе на инвалидность в среднем в год около 139,1 тыс. человек. В 2005 г. повторно инвалидами было признано 197,0 тыс. человек, в последующие годы число ППИ ежегодно уменьшается с 183,8 тыс. в 2006 г. до 182,4 тыс. в 2007 г., до 173,7 в 2008 г. и до 151,9 тыс. в 2009 г., до 123,8 и 108,0 тыс. в 2010 и 2011 г. соответственно, до 99,8 тыс. в 2012 г. и 90,8 тыс. в 2013 г., и составило 79,9 тыс. человек в 2014 г. (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие травм, отравлений и других воздействий внешних причин среди взрослого населения в РФ

снижается с 17,2 в 2005 г. до 6,9 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 19,8 в 2005 г. до 6,5 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 29,7 до 11,2, но у лиц пожилого возраста увеличивается с 2,9 до 4,3 на 10 тысяч соответствующего населения (рис.).

В структуре повторной инвалидности **вследствие производственных травм** удельный вес лиц пожилого возраста наименьший, в среднем 10%, при преобладании лиц молодого возраста в пределах — 39% и лиц среднего возраста — 51,0%. В период 2005–2014 гг. повторно инвалидами признаны 222,1 тыс. человек; среднемноголетний показатель равен 22,2 тыс. человек. В 2005 г. повторная инвалидность составляет 37,0 тыс. человек, затем постепенно снижается в 2006 г. до 34,8 тыс. и в 2007 г. до 32,5 тыс., в 2008 и 2009 г. до 30,1 и 24,6 тыс. соответственно, в 2010 г. до 18,2 тыс. и в 2011 г. до 13,7 тыс., в 2012 и 2013 г. до 11,8 и 10,4 тыс. соответственно, в 2014 г. этот показатель составляет 8,2 тыс. человек (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие последствий производственных травм среди взрослого населения в РФ снижается с 3,3 в 2005 г. до 0,7 в 2014 г. на 10 тыс. взрослого населения. При этом за 10 лет уровень повторной инвалидности среди лиц молодого возраста уменьшается с 3,2 в 2005 г. до 0,5 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также уменьшается с 7,3 до 1,5. Среди лиц пожилого возраста незначительный уровень инвалидности с ежегодным снижением показателя с 0,8 в 2005 г. до 0,4 в 2014 г. (рис.).

В структуре повторной инвалидности **вследствие профессиональных заболеваний** удельный вес пожилого возраста всего — 16% в среднем, а лиц молодого возраста — всего 15,6%, преобладают лица среднего возраста, составляя в среднем 68,4%. Всего за 10 лет повторно инвалидами признаны 158,2 тыс. человек. В 2005–2006 гг. — 22,7 и 22,0 тыс. человек соответственно. В следующие два года число ППИ продолжает уменьшаться и колеблется в пределах 21,7 в 2007 г. и 21,3 тыс. человек в 2008 г., в 2009 г. составляет 17,6 тыс. человек, затем уменьшается до 13,9 тыс. человек в 2010 г. и до 11,7 тыс. в 2011 г., до 10,5 тыс. в 2012 г. и до 9,3 тыс. в 2013 г., и уже в 2014 г. составляет 7,5 тыс. человек (табл. 1). Уровень повторной инвалидности вследствие профессиональных заболеваний среди взрослого населения в РФ снижается с 2,0 в 2005 г. до 0,6 в 2014 г. на 10 тысяч взрослого населения. Среди лиц пожилого возраста незначительный уровень повторной инвалидности — показатель колеблется в пределах 0,7 в 2005 г. и 0,8 в 2006 г., затем повышается до 1,2 в 2008 г., далее снижается с 1,1 в 2009 г. до 0,6 в 2014 г. на 10 тысяч соответствующего населения (рис.). Подобная тенденция отмечена у молодых — уменьшение показателя

теля с 1,0 в 2005 г. до 0,2 в 2014 г., среди лиц среднего возраста также показатель уменьшается с 7,1 до 1,8.

По данным за 2014 г. отмечается наиболее высокий уровень инвалидности III группы — 85,9 на 10 тысяч населения (уровень инвалидности II группы — 57,8, а уровень инвалидности I группы — 31,9 на 10 тысяч населения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о динамике увеличения повторного выхода граждан пожилого возраста на инвалидность вследствие основных социально значимых заболеваний в Российской Федерации при снижении данного показателя среди лиц молодого и среднего возраста.

Контингент ППИ пожилого возраста в основном формируется инвалидами вследствие классов болезней системы кровообращения (1-е ранговое место), злокачественных новообразований (2-е ранговое место), болезней костно-мышечной системы (3-е ранговое место), болезней органа зрения (4 ранговое место), болезней эндокринной и нервной систем (5–6-е ранговые места), психических расстройств (7-е ранговое место), последствий травм, отравлений (8-е ранговое место). Вышеуказанная патология определяет высокий уровень повторной инвалидности, составляя соответственно при болезнях системы кровообращения 73,1 на 10 тысяч населения, 41,6 на 10 тысяч населения — при злокачественных новообразованиях, 20,5 на 10 тысяч населения при болезнях костно-мышечной системы.

Следует подчеркнуть, что за десятилетний период (с 2005 по 2014 г.) особенно нарастающая динамика уровня инвалидности прослеживается в категории пожилых инвалидов вследствие злокачественных новообразований, у которых за этот период времени показатель повысился с 10,1 до 41,6 на 10 тысяч соответствующего населения.

Представленную сформированную информационную базу данных по проблеме повторной инвалидности граждан пожилого возраста целесообразно использовать для реализации целевых превентивных программ профилактики инвалидности и осуществления медико-социальной деятельности по реабилитации и обеспечению достойной старости граждан старшего поколения в Российской Федерации.

Список литературы

1. World Health Organization, World Bank. World Report on Disability. Geneva; WHO; 2011.
2. Здравоохранение в России. 2013. Статистический сборник. Росстат. М.; 2013: 380. [Healthcare in Russia. 2013. Statistical Yearbook. Rosstat. Moscow, 2013: 380 (in Russian).]

3. Россия 2014: Стат. справочник. Росстат. М.; 2014: 62. [Russia 2014: Stat. Directory. Rosstat. Moscow; 2014: 62 (in Russian).]
4. Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году: Статистические материалы. Часть II. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. 2014: 5. [The overall incidence of the entire population of Russia in 2013 / Statistical materials. Part II. Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation, Department of monitoring, analysis and strategic development of public health, the State Organization “Central Research Institute for Public Health” Ministry of Health. 2014: 5 (in Russian).]
5. Скворцова В.И., Ачкасов Е.Е., Дайхес Н.А., Кичикова Л.Н., Стародубов В.И., Порханов В.А., Акопян А.С., Улумбекова Г.Э., Янушевич О.О., Перельман М.И., Михайлов Л.А., Готье С.В., Борзова О.Г. Общественные слушания по обсуждению проекта федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», стенограмма выступлений на общественных слушаниях по обсуждению проекта Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» 18 мая 2011 г. *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие*. 2011; 6(2): 13–28. [Skvortsova V.I., Achkasov E.E., Daykhes N.A., Kichikova L.N., Starodubov V.I., Porkhanov V.A., Akopyan A.S., Ulumbekova G.E., Yanushevich O.O., Perelman M.I., Mikhaylov L.A., Gotye S.V., Borzova O.G. Obshchestvennyye slushaniya po obsuzhdeniyu proekta federalnogo zakona “Ob osnovakh okhrany zdorovya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii” stenogramma vystupleniy na obshchestvennykh slushaniyakh po obsuzhdeniyu proekta federalnogo zakona “Ob osnovakh okhrany zdorovya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii” 18 maya 2011 goda. *Zhizn bez opasnostey. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletie*. 2011; 6(2): 13–28 (in Russian).]
6. Машковский Е.В., Предатко К.А., Магомедова А.У. Пара-ГТО — адаптация испытаний всероссийского физкультурно-спортивного комплекса «Готов к труду и обороне» для лиц с функциональными, анатомическими особенностями и инвалидностью. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2016; 6(1; 22): 112–121. [Mashkovskiy E.V., Predatko K.A., Magomedova A.U. PARA-GTO — adaptation of the civil defense training system “Ready for labor and defense” (“Gotov k trudu i oborone” — GTO), in Russian) for the individuals with physical challenges and disabilities. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2016; 6 (1): 112–121 (in Russian).]
7. Ачкасов Е.Е., Пузин С.Н., Богова О.Т., Лисицкий Д.А., Таламбум Е.А., Руненко С.Д., Красавина Т.В., Сиденков А.Ю., Седегхольм Л.А. Редкое клиническое наблюдение длительного занятия спортом с постоянным

- электрокардиостимулятором. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2013;1: 23–26.
- [Achkasov E.E., Puzin S.N., Bogova O.T., Lisitskiy D.A., Talambum E.A., Runenko S.D., Krasavina T.V., Sidenkov A. Yu., Sederholm L.A. Rare clinical case prolonged exercise with permanent pacemaker. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2013; 1: 23–26 (in Russian).]
8. Козлов Р.А., Шестопалов Е.В., Котляр Н.Н. Медико-биологическое сопровождение спортсменов с ограниченными возможностями здоровья (сурдлимпийцев) на этапе высшего спортивного мастерства – членов сборной команды России. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2014;S1: 108–109.
[Kozlov R.A., Shestopalov E.V., Kotlyar N.N. Mediko-biologicheskoe soprovozhdenie sportsmenov s ogranichenimi vozmozhnostyami zdorovya (surdlimpiytsev) na etape vyshogo sportivnogo masterstva – chlenov sbornoy komandy Rossii. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2014; S1: 108–109 (in Russian).]
 9. Социально значимые заболевания населения России в 2011 году (Статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. 2012: 66.
[Socially significant diseases of the Russian population in 2011 (statistical material). Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation, Department of analysis, forecasting, development of health and medical science, FGU “Central Research Institute of organization and informatization of Health Care” Health Ministry. 2012: 66 (in Russian).]
 10. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. (ред.). Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Сборник. 4-е изд. М.: Силиция-Полиграф; 2011: 528.
[Mamedov M.N., Oganov R.G. (ed.). National clinical guidelines of the Russian scientific society of cardiology. Collection. 4th ed. Moscow: Silitseya-polygraph; 2011: 528 (in Russian).]
 11. Постановление Правительства РФ от 13 июля 2012 г. № 710 «О внесении изменения в постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715».
[Decree of the Government of the Russian Federation № 710 of 13 July 2012 “About modification of the governmental order of the Russian Federation from December, 1st, 2004 N 715” (in Russian).]
 12. Основные показатели повторной инвалидности взрослого населения Российской Федерации: Статистические сборники. М.: ФБ МСЭ; 2005–2014; Ч. 1.
[Main indicators of recurring disability of the adult population in the Russian Federation. Statistical document FSBI FB MSE of Mintrud of Russia, part I. Moscow; 2005–2014 years; Pt 1.]
 13. Безуглов Э.Н., Ачкасов Е.Е., Патрина Е.В., Куршев В.В. Отчет о III Международном симпозиуме по спортивной медицине и реабилитологии. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2011;1: 50–51.
[Bezuglov E.N., Achkasov E.E., Patrina E.V., Kurshev V.V. Otchet o III mezhdunarodnom simpoziume po sportivnoy meditsine i reabilitologii. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2011; 1: 50–51 (in Russian).]

УДК 616-036.865

С.Б. Шевченко,

д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе и профессиональному образованию
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

С.Н. Пузин,

д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ, заслуженный
врач РФ, заведующий кафедрой гериатрии
и медико-социальной экспертизы ФГБОУ ДПО
РМАПО Минздрава России

С.А. Чандирли,

канд. мед. наук, доцент кафедры гериатрии
и медико-социальной экспертизы ФГБОУ
ДПО РМАПО Минздрава России

О.В. Гончарова,

докт. мед. наук, профессор кафедры спортивной
медицины и медицинской реабилитации
ФГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

S.B. Shevchenko,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Prorector
of science, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University

S.N. Puzin,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Member
of the Russian Academy of Sciences, Honored scholar
of the Russian Federation, Honored Doctor
of the Russian Federation, Head of the Department
of Geriatrics and Medical and Social Expertise,
the Russian Medical Academy of Postgraduate Education

S.A. Chandirli,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
at the Department of Geriatrics and Medical and Social
Expertise, the Russian Medical Academy of Postgraduate
Education

O.V. Goncharova,

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department
of Sport Medicine and Medical Rehabilitation,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ОБЩЕЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ИБС В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2006–2014 гг.)

TRENDS IN THE STRUCTURE OF CAD-RELATED DISABILITY IN RUSSIA (2006–2014)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Чандирли Севда Айдыновна, канд. мед. наук, доцент
кафедры гериатрии и медико-социальной экспер-
тизы ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
Тел.: +7 (926) 180-22-22
e-mail: cha-seva2@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 07.07.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Sevda Chandirli, Candidate of Medical Sciences, assistant professor at
the Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise, the
Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Address: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, Russia, 123995
Tel.: +7 (926) 180-22-22
e-mail: cha-seva2@yandex.ru
The article received: July 7, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. В статье представлены результаты анализа общей инвалидности вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации в динамике за 9 лет (2006–2014 гг.). Представлены уровни и структура общей инвалидности вследствие ИБС с учетом возраста и группы, определены закономерности ее формирования. Общее число инвалидов вследствие ИБС большое, но имеет тенденцию к снижению. В структуре общего контингента удельный вес первично признанных инвалидов значительно больше. В структуре по возрасту преобладают инвалиды пенсионного возраста, удельный вес которых увеличивается. Уровень инвалидности наиболее высокий у лиц среднего возраста. В структуре по группам в 2006–2009 гг. преобладают инвалиды II группы, в 2010–2014 гг. преобладают инвалиды III группы, что влияет и на уровень. В 2006–2009 гг. выше уровень инвалидности II группы, а в 2010–2014 гг. – уровень инвалидности III группы.

Abstract. The article analyzes the coronary artery disease (CAD) related disability in Russian Federation in 2006–2014. The article shows trends, degrees and structure of general CAD-related disability by age and gender. In 2006–2014, CAD-related disability was high but demonstrated a downward trend. The percentage of newly disabled is significantly higher in the disability structure. The percentage of disable of 55–60 is high and tends to increase.

The degree of disability is highest in middle-aged persons. In 2006–2009, the persons with II degree disability prevail, in 2010–2014 the persons with III degree disability prevail; consequently the rate of II degree disability is higher in 2006–2009, while the rate of III degree disability is higher in 2010–2014.

Ключевые слова. Ишемическая болезнь сердца, уровень инвалидности, общая инвалидность, группы инвалидности, возраст.

Keywords. Coronary heart disease, disability level, general disability, degree of disability, age.

Вопросы сохранения здоровья граждан, способствующие повышению трудового потенциала общества, являются важной задачей и основной целевой установкой государства. Лидирующую позицию в структуре причин заболеваемости, инвалидности и смертности населения занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–6]. Проспективное наблюдение за больными с впервые диагностированной ИБС показывает, что в 50–60% случаев заболевание прогрессирует, в 20–30% – носит стабильный характер и в 10–15% происходит обратное развитие процесса. Заболевания сердечно-сосудистой системы, включая ИБС, ухудшают качество жизни как пожилого населения, так и лиц других возрастных категорий [7–9], что включает исследования в этой области в разряд первостепенных и представляющих большую ценность в снижении инвалидности вследствие ИБС [10–12]. Предупреждение инвалидности, совершенствование системы медицинской реабилитации и медико-социальной экспертизы больных ИБС требуют комплексного исследования структуры и динамики инвалидности, закономерности ее формирования [1, 4, 6, 12].

В данной работе мы исследовали статистику и закономерности формирования общей инвалидности вследствие ИБС в Российской Федерации за 2006–2014 гг.

Общее число инвалидов вследствие ИБС в Российской Федерации в динамике за 9 лет составило 3,6 млн человек; в среднем 427,9 тыс. человек в год. В 2006 г. число инвалидов составляло 559,0 тыс. человек, за весь период исследования этот показатель постепенно снижался с невысокими темпами убыли; наиболее высокий темп убыли наблюдался в 2010 г. (–12,8). В 2014 г. инвалидами были признаны 298,7 тыс. человек, что составляет 53% от этого показателя за 2006 г., т.е. общее число инвалидов вследствие ИБС в РФ за период 2006–2014 гг. уменьшилось почти вдвое (табл. 1).

Удельный вес общей инвалидности вследствие ИБС в структуре всего класса болезней системы кровообращения (БСК) составил 39,2–39,9% в 2006–2007 гг., далее постепенно увеличился и достиг 42,6% в 2013 г., в 2014 г. удельный вес общей инвалидности был равен 41,6%. В среднем этот показатель составил 40,9% от общего числа (табл. 1).

Уровень общей инвалидности вследствие ИБС составил 48,7 на 10 тысяч взрослого населения в 2006 г. и имел тенденцию к снижению; в 2014 г. составил 25,7 на 10 тысяч взрослого населения. В среднем показатель составляет 37,0 на 10 тысяч взрослого населения (табл. 1).

В контингенте общей инвалидности преобладали повторно признанные инвалиды (ППИ), доля кото-

Таблица 1

Сведения об общей инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации в динамике за 9 лет (2006–2014 гг.)

Годы	Общее число инвалидов вследствие БСК, абс. число	Темп роста или убыли, %	Общее число инвалидов вследствие ИБС, абс. число	Темп роста или убыли, %	Удельный вес инвалидов вследствие ИБС в структуре БСК, %	Уровень общей инвалидности вследствие ИБС (на 10 тысяч взрослого населения)	Темп роста или убыли, %	Показатель наглядности по отношению к уровню 2006 г., принятому за 100%
2006	1426916	—	559044	—	39,2	48,7	—	100,0
2007	1325947	–7,1	528857	–5,4	39,9	45,9	–5,7	94,2
2008	1255849	–5,3	507510	–4,0	40,4	43,9	–4,4	90,1
2009	1136012	–9,5	467356	–7,9	41,1	40,4	–8,0	83,0
2010	997979	–12,1	407668	–12,8	40,8	35,2	–12,9	72,3
2011	906040	–9,2	383913	–5,8	42,4	33,1	–6,0	68,0
2012	855121	–5,6	364478	–5,1	42,6	31,3	–5,4	64,3
2013	786827	–8,0	334017	–8,4	42,4	28,7	–8,3	58,9
2014	718453	–8,7	298750	–10,6	41,6	25,7	–10,4	52,8
В среднем за год	1045460	—	427956	—	40,9	37,0	—	—

рых в среднем за 2006–2014 гг. составила 62,3%, а впервые признанных инвалидов (ВПИ) – 37,7%. Такая картина наблюдалась во все годы исследования, кроме 2006–2007 гг., когда число ВПИ несколько превышало число ППИ, и их соотношение в общем контингенте освидетельствованных составило 54,7% и 45,3% в 2006 г. и 40,7% и 59,3% в 2007 г.

Изучены уровень и структура общей инвалидности по возрасту.

Число инвалидов молодого возраста небольшое, в среднем за год составило 20,8 тыс. человек; число инвалидов среднего и пенсионного возраста значительно превышает их количество, причем инвалиды пенсионного возраста в среднем несколько преобладают над инвалидами среднего возраста (213,9 тыс. и 193,2 тыс. человек).

За 9 лет число инвалидов уменьшилось во всех возрастных группах. И если у инвалидов молодого возраста уменьшение показателей особенно заметно в первые годы (темпы убыли – 24,8 в 2007 г. и – 19,2 в 2008 г.), то в средней возрастной группе и у инвалидов пенсионного возраста максимальный темп убыли наблюдался в 2010 г. (– 13,6 и – 9,8). За период 2006–2014 гг. общее число инвалидов молодого возраста уменьшилось в 2,9 раза; среднего возраста – в 1,9 раза; пенсионного возраста – в 1,7 раза.

Рассчитан уровень общей инвалидности вследствие ИБС в РФ в различном возрасте.

Уровень инвалидности у лиц молодого возраста низкий – в среднем равен 3,3 на 10 тысяч соответствующего населения. В 2006 г. этот показатель составил 5,9 на 10 тысяч соответствующего населения, далее уменьшился с максимальным темпом убыли в 2007–2008 гг. (– 25,4 и – 20,5 соответственно) и был равен 2,3 на 10 тысяч соответствующего населения в 2014 г., что составило 39,0% от исходного показателя.

У инвалидов среднего возраста уровень инвалидности вследствие ИБС наибольший и составил в среднем за год 83,5 на 10 тысяч соответствующего населения. Уровень инвалидности вследствие ИБС у лиц пенсионного возраста ниже, чем у лиц среднего возраста, однако относительно высокий – в среднем равен 69,8 на 10 тысяч соответствующего населения.

В обеих этих возрастных группах наблюдается тенденция к уменьшению в течение всех лет наблюдения с максимальным темпом убыли в 2010 г. Причем темп убыли в 2010 г. у инвалидов среднего возраста очень высокий (– 31,5) по сравнению с инвалидами пенсионного возраста (– 12,2), в связи с чем большая разница в показателях уровня инвалидности у лиц среднего и пенсионного возраста, наблюдаемая в первые годы исследования, нивелируется, и с 2010 г. уровни инвалидности в этих двух возрастных группах различаются незначительно. Так, в 2006 г. уровень инвалидности у лиц среднего возраста составляет 119,6 на 10 тысяч соответствующего населения, а у лиц пенсионного возраста – 93,7; в 2010 г. эти показатели равны 69,1 и 66,9 соответственно, а в 2014 г. 50,6 и 47,1 соответственно. За 9 лет уровень инвалидности в этих двух возрастных группах уменьшился значительно – у инвалидов среднего возраста составил 42,3% от значения в 2006 г., у инвалидов пенсионного возраста – 50,2% (табл. 2).

Нами изучена также структура общей инвалидности по возрасту. В структуре инвалидности удельный вес инвалидов молодого возраста низкий – в среднем равен 4,8% от общего числа. Удельный вес инвалидов пенсионного возраста наибольший – в среднем равен 50,0% от общего числа. Удельный вес инвалидов среднего возраста в среднем равен 45,2% от общего числа. В 2006 г. в контингенте

Таблица 2

**Уровень общей инвалидности вследствие ишемической болезни сердца
в Российской Федерации с учетом возраста в 2006–2014 гг. (на 10 тысяч соответствующего взрослого населения)**

Годы	Молодой возраст м – 18–44 лет ж – 18–44 лет		Средний возраст м – 45–59 лет ж – 45–54 лет		Пенсионный возраст м – 60 лет и старше ж – 55 лет и старше		Всего	
	Уровень	Темп роста или убыли, %	Уровень	Темп роста или убыли, %	Уровень	Темп роста или убыли, %	Уровень	Темп роста или убыли, %
2006	5,9	—	119,6	—	93,7	—	48,7	—
2007	4,4	–25,4	117,4	–1,8	86,1	–8,1	45,9	–5,7
2008	3,5	–20,5	112,5	–4,2	82,1	–4,6	43,9	–4,4
2009	3,1	–11,4	100,9	–10,3	76,2	–7,2	40,4	–8,0
2010	3,0	–3,2	69,1	–31,5	66,9	–12,2	35,2	–12,9
2011	2,9	–3,3	64,4	–6,8	63,5	–5,1	33,1	–6,0
2012	2,7	–6,9	61,0	–6,7	58,6	–7,7	31,3	–5,4
2013	2,5	–7,4	56,2	–7,9	53,2	–9,2	28,7	–8,3
2014	2,3	–8,0	50,6	–10,0	47,1	–11,6	25,7	–10,4
В среднем за год	3,3	—	83,5	—	69,8	—	37,0	—

Таблица 3

**Уровень общей инвалидности вследствие ишемической болезни сердца
в Российской Федерации с учетом группы инвалидности в 2006–2014 гг. (на 10 тысяч взрослого населения)**

Годы	I группа		II группа		III группа		Всего	
	Уровень	Темп роста или убыли, %	Уровень	Темп роста или убыли, %	Уровень	Темп роста или убыли, %	Уровень	Темп роста или убыли, %
2006	0,6	—	29,3	—	18,9	—	48,7	—
2007	0,4	–33,3	25,9	–11,6	19,6	+3,7	45,9	–5,7
2008	0,3	–25,0	23,5	–9,3	20,0	+2,0	43,9	–4,4
2009	0,3	—	20,3	–13,6	19,7	–1,5	40,4	–8,0
2010	0,6	+100,0	16,0	–21,2	18,5	–6,1	35,2	–12,9
2011	0,5	–16,7	13,8	–13,8	18,9	+2,2	33,1	–6,0
2012	0,4	–10,0	12,1	–12,3	18,7	–1,1	31,3	–5,4
2013	0,3	–25,0	10,3	–14,9	18,0	–3,7	28,7	–8,3
2014	0,3	—	8,4	–18,4	17,0	–5,6	25,7	–10,4
В среднем за год	0,5	—	17,7	—	18,8	—	37,0	—

общей инвалидности вследствие ИБС преобладали инвалиды пенсионного возраста – 48,8%; доля инвалидов среднего возраста составила 44,4%; молодого возраста – 6,8%. Удельный вес инвалидов пенсионного возраста за исследуемый период несколько увеличивается, и в 2014 г. соотношение с учетом возраста составило 53,3%, 42,5% и 4,4% соответственно.

Представлены результаты анализа структуры и динамики общей инвалидности вследствие ИБС по группам инвалидности.

Число инвалидов I группы небольшое – в среднем составляет 4,8 тыс. инвалидов в год. Инвалидов III группы больше всего, они составляют в среднем

217,9 тыс. человек в год. Число инвалидов II группы – 205,3 тыс. человек.

Во всех трех группах инвалидности наблюдалась четкая тенденция к снижению их общего числа за 2006–2014 гг.

Причем до 2010 г. в структуре общей инвалидности преобладали инвалиды II группы, а с 2010 г. – инвалиды III группы.

Уровень инвалидности I группы низкий, в среднем равен 0,4 на 10 тысяч взрослого населения; за 9 лет снижается с 0,6 на 10 тысяч взрослого населения в 2006 г. до 0,3 в 2014 г.

Уровень инвалидности II группы высокий – равен 29,3 на 10 тысяч взрослого населения и 8,4 в

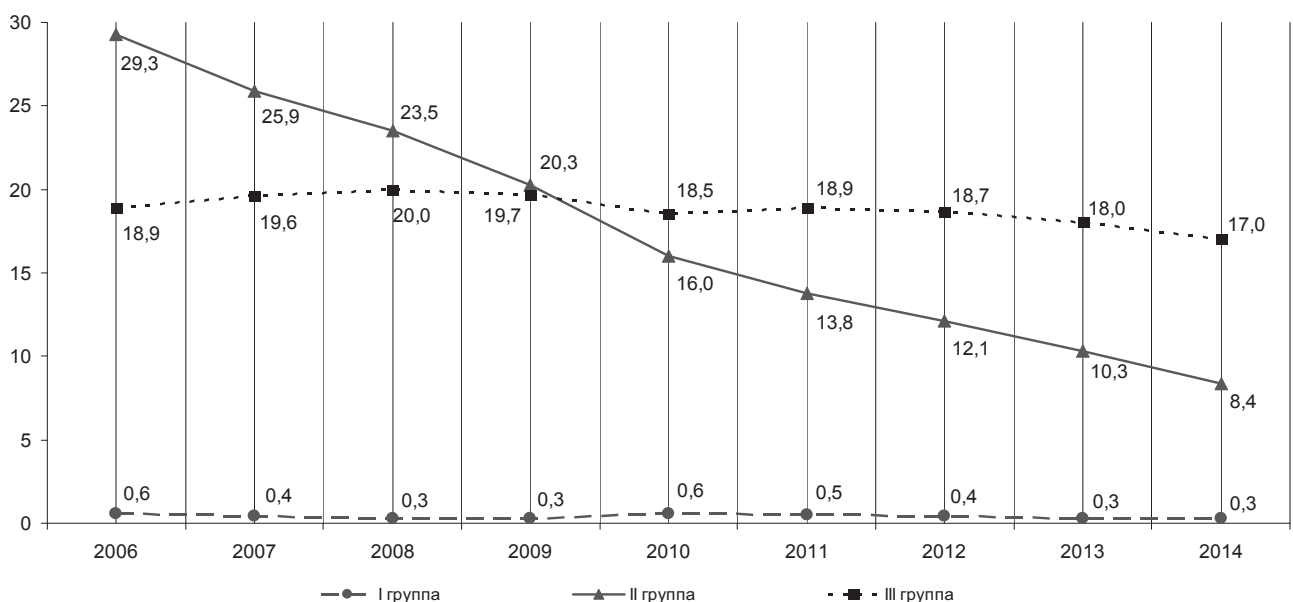


Рис. 1. Уровень общей инвалидности вследствие ИБС с учетом группы инвалидности в РФ в динамике за 2006–2014 гг. (на 10 тысяч взрослого населения)

2014 г.; в среднем равен 17,7 на 10 тысяч взрослого населения.

Уровень инвалидности III группы составляет 18,9 на 10 тыс. взрослого населения в 2006 г. и уменьшается до 17,0 в 2014 г.; в среднем равен 18,8 на 10 тысяч взрослого населения. Следует отметить, что в 2006–2009 гг. уровень инвалидности III группы был ниже уровня инвалидности II группы, а в 2010–2014 гг. уровень инвалидности III группы стал выше уровня инвалидности II группы (табл. 3; рис. 1). Такая особенность в динамике уровня общей инвалидности вследствие ИБС объясняется тем, что за 9 лет уровень инвалидов II группы уменьшился резко с 29,3 на 10 тысяч взрослого населения в 2006 г. до 8,4 в

2014 г. (т.е. в 3,4 раза), в то время как уменьшение уровня инвалидов III группы было незначительным – с 18,9 в 2006 г. до 17,0 в 2014 г. (т.е. в 1,1 раза).

Таким образом, определены закономерности формирования общей инвалидности вследствие ИБС в РФ в динамике за 2006–2014 гг.

Общее число инвалидов вследствие ИБС в РФ в динамике за 9 лет (2006–2014) большое, но имеет тенденцию к снижению.

В структуре общего контингента удельный вес ППИ значительно больше.

В структуре инвалидности по возрасту преобладают инвалиды пенсионного возраста, удельный вес которых увеличивается. Уровень инвалидности

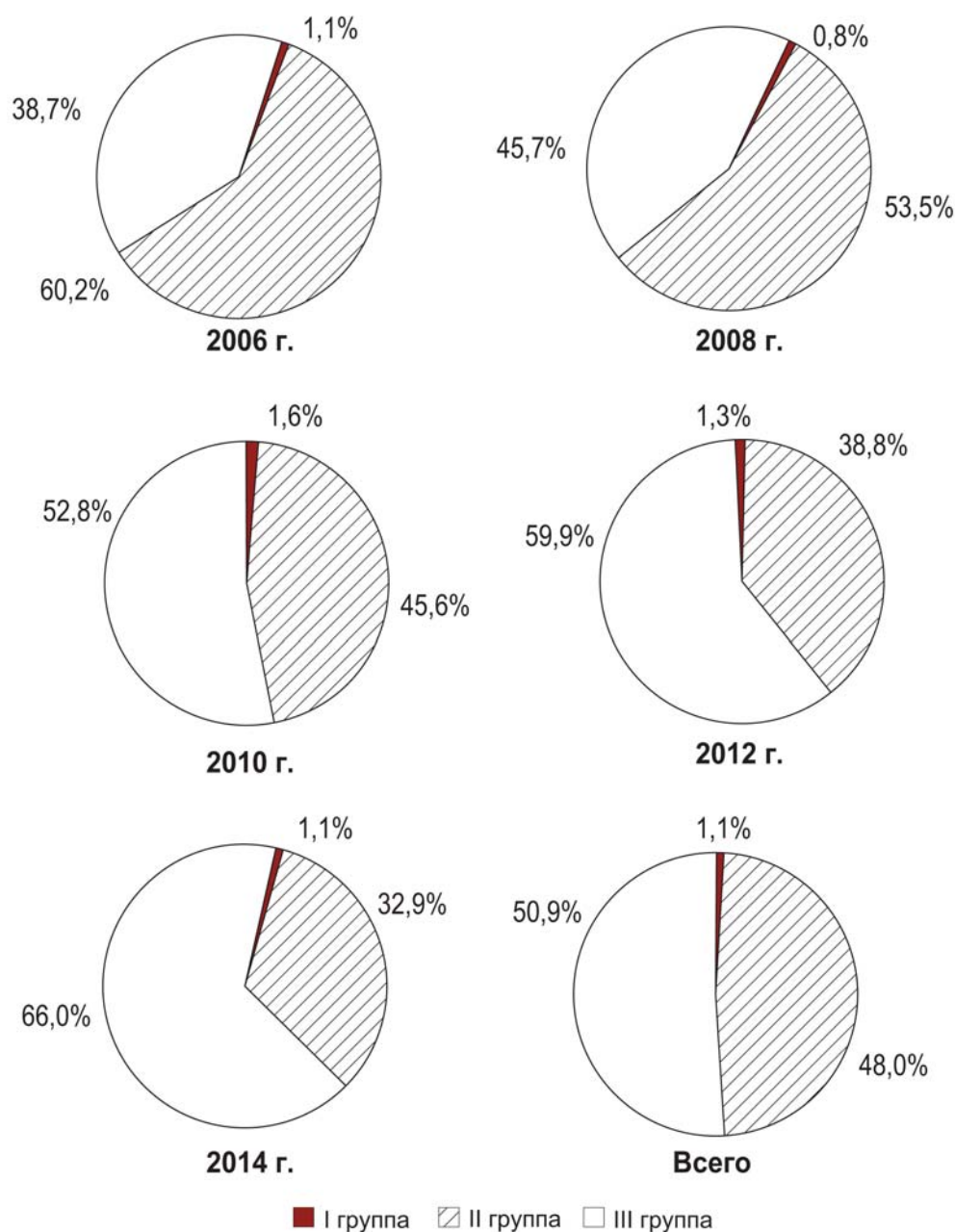


Рис. 2. Структура общей инвалидности вследствие ИБС по группам в различные годы (в %)

наиболее высокий у лиц среднего возраста. В динамике за 9 лет отмечается снижение уровня инвалидности во всех возрастных группах, особенно резко у инвалидов среднего возраста в 2010 г.

В структуре инвалидности по группам в 2006–2009 гг. преобладают инвалиды II группы, в 2010–2014 гг. преобладают инвалиды III группы, что влияет и на уровень. В 2006–2009 гг. выше уровень инвалидности II группы, а в 2010–2014 гг. — уровень инвалидности III группы.

Список литературы

1. Заболотных И.И., Кантемирова Р.К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация в кардиологии. СПб.; 2008.
[Zabolotnykh I.I., Kantemirova R.K. Medical-social examination and rehabilitation in cardiology. St. Petersburg; 2008 (in Russian).]
2. Пузин С.Н., Лаврова Д.М. Медико-социальная экспертиза. М.; 2008.
[Puzin S.N., Lavrova D.M. Medical and social examination. Moscow; 2008 (in Russian).]
3. Резолюция круглого стола, организованного комиссией по охране здоровья, экологии, развитию физической культуры и спорта общественной палаты РФ на тему: «Образ и имидж врача в гражданском обществе». *Спортивная медицина: наука и практика*. 2011; 1: 52–55.
[Roundtable Resolution, organized by the Commission on health, environment, development of physical culture and sports of the RF Public Chamber on the topic: “The image of a health care worker in civil society”. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2011; 1: 52–55. (in Russian).]
4. Саидов М.Б. Особенности формирования инвалидности вследствие болезней системы кровообращения по обращаемости в БМСЭ г. Москвы. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2006; 2: 40–43.
[Saidov M.B. Peculiarities of disability resulting from blood circulation system disorders in Medical and Social Examination Bureaus in Moscow. *Medical and social examination and rehabilitation*. 2006; 2: 40–43 (in Russian).]
5. Машковский Е.В., Богова О.Т., Ачкасов Е.Е., Пузин С.Н., Сёдерхольм Л.А. Влияние спортивного анамнеза на клинические и эхокардиографические особенности течения ишемической болезни сердца. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2013; 2: 41–44.
[Mashkovsky E.V., Bogova O.T., Achkasov E.E., Puzin S.N., Sederholm L.A. Influence of sports history in the clinical and echocardiographic features of coronary heart disease. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2013; 2: 41–44 (in Russian).]
6. Платонихина А.М., Смагина Т.Н. Динамика первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения населения трудоспособного возраста г. Оренбурга и Оренбургской области. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2015; 1: 21–24.
[Platonihina A.M., Smagina T.N. Dynamics of primary disability resulting from circulatory system diseases in the working age population in Orenburg and Orenburg region. *Medical and social examination and rehabilitation*. 2015; 1: 21–24 (in Russian).]
7. Иванова О.М., Иванова М.А. Острая ишемическая болезнь сердца у детей, занимающихся в спортивных секциях. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2015; 4: 10–20.
[Ivanova O.M., Ivanov M.A. Acute ischemic heart disease in children engaged in sports sections. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2015; 4: 10–20 (in Russian).]
8. Иванова О.М., Иванова М.А. Безболевого ишемия миокарда у юного спортсмена (клиническое наблюдение). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2016; 6(1; 22): 10–14.
[Ivanova O.M., Ivanov M.A. Silent myocardial ischemia in a young athlete (clinical observation). *Sports Medicine: Science and Practice*. 2016; 6(1; 22): 10–14 (in Russian).]
9. Гаврилова Е.А. Допуск лиц с нарушениями ритма и проводимости сердца к занятиям спортом. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2013; 1: 75–76.
[Gavrilova E.A. Admission of patients with cardiac arrhythmias and cardiac conduction disorders in sports. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2013; 1: 75–76 (in Russian).]
10. Макарова Г.А., Ачкасов Е.Е., Локтев С.А. Межсистемный анализ факторов риска как основа профессионально-ориентированной спортивной медицины. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2016; 6(1; 22): 106–111.
[Makarova G.A., Achkasov E.E., Loktev S.A. Intersystem risk analysis as the basis for professionally-oriented sports medicine. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2016; 6(1; 22): 106–111 (in Russian).]
11. Ландырь А.П., Ачкасов Е.Е., Добровольский О.Б., Красавина Т.В., Шимарова О.В. Нагрузочные тесты, выполняемые с помощью мониторов частоты сердечных сокращений (лекция). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2014; 2: 69–74.
[Landyr A.P., Achkasov E.E., Dobrovolsky O.B., Krasavina T.V., Shimarova O.V. Load tests performed with heart rate monitors (lecture). *Sports Medicine: Science and Practice*. 2014; 2: 69–74 (in Russian).]
12. Захарченко Ю.И., Губская Т.Г., Чикинова Л.Н. Основные тенденции показателей общей инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Краснодарском крае. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2015; 2: 29–31.
[Zakharchenko Yu.I., Gubskaya T.G., Chikina L.N. Major trends in overall disability resulting from coronary heart disease in Krasnodar region. *Medical and social examination and rehabilitation*. 2015; 2: 29–31 (in Russian).]

УДК 611.714:613.95

С.Е. Байбаков,
д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой
нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

Н.С. Бахарева,
канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной
анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

S.Y. Baibakov,
Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of the Department of Normal Anatomy,
Kuban State Medical University

N.S. Bakhareva,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
in the Department of Normal Anatomy,
Kuban State Medical University

ГЕНДЕРНОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА ДЕТЕЙ ПЕРИОДА ПЕРВОГО ДЕТСТВА

GENDER AND AGE VARIATION OF CRANIAL MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS IN PRE-SCHOOL AGE CHILDREN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Байбаков Сергей Егорович, д-р биол. наук, профес-
сор, заведующий кафедрой нормальной анатомии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4
Тел.: +7 (918) 255-60-04
e-mail: bse.mail@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 27.07.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Sergey Baibakov, Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of the Department of Normal Anatomy, Kuban State
Medical University
Address: 4, Sedyu st., Krasnodar, Russia, 350063
Tel.: +7 (918) 255-60-04
e-mail: bse.mail@mail.ru
The article received: July 27, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Статья посвящена установлению морфометрических критериев мозгового черепа у детей периода первого детства постнатального онтогенеза и оценке возможностей математического прогнозирования их основных параметров. Обследование пациентов проводилось методом магнитно-резонансной томографии. Половая изменчивость морфометрических показателей мозгового черепа у детей периода первого детства выражалась в преобладании всех размеров черепа у мальчиков, за исключением энцефалочерепного указателя, который преобладал у девочек. Изучение связей размеров черепа с возрастом показало, что связь продольного и поперечного размеров с возрастом преимущественно умеренная — коэффициент корреляции от 0,41 до 0,74. Связь вертикального размера с возрастом в периодах интенсивного роста близка к сильной, коэффициент корреляции принял значения от 0,65 до 0,82. Выявленные связи позволили разработать регрессионные модели и номограммы прогноза размера черепа в зависимости от возраста с высокой степенью информационной способности (95%). Установленные прижизненно для детей периода первого детства постнатального онтогенеза размеры черепа и диапазон их вариабельности могут служить показателями при объективизации метрических данных в клинической диагностике патологии (отделения магнитно-резонансной и компьютерной томографии).

Abstract. The article discusses the morphometric neurocranium criteria for children of pre-school age (4–7) ontogenesis and evaluates the basic parameters for their possible mathematical prediction. The patients were examined by MRI. Gender variability of the neurocranium morphometric parameters in children of pre-school age (4–7) was manifested in the bigger cranium sizes in boys, with the exception of cephalic index that was bigger in girls. The study revealed moderate correlation between age and cranium longitudinal and transverse dimensions — correlation coefficient was 0.41–0.74. The correlation between vertical size and the age in the period of intensive growth was rather high, the correlation coefficient was 0.65–0.82. Correlation in gender and age groups was positive. The correlation allowed developing regression models and nomograms for the prediction of the cranium size, depending on the age with high informational value (95%). The size and range of their variability determined in vivo for different age groups of postnatal ontogenesis were considered in indicators for metric data objectification in clinical pathology diagnosing (department of magnetic resonance and computed tomography).

Ключевые слова. Постнатальный морфогенез, период первого детства, краниометрия.

Keywords. Postnatal morphogenesis, pre-school period, craniometry.

ВВЕДЕНИЕ

Детский возраст представляет собой «стратегический» этап жизни, закономерно определяющий ее дальнейшее качество и позволяющий прогнозировать вероятность дальнейшего развития [5]. Развитие и рост черепа после рождения выражаются в увеличении его размеров, изменении формы и пространственных отношений. Мозговой отдел черепа имеет нейрональный тип роста, который характеризуется высокой скоростью в пренатальном и раннем постнатальном периодах. Рост черепа происходит неравномерно во времени и пространстве, что проявляется в неодинаковой скорости роста в различных направлениях в разные возрастные периоды. Общей тенденцией роста мозговой коробки является рост преимущественно в переднезаднем направлении. Процесс развития человеческого организма после рождения более всего изучен относительно периода новорожденности и первого года жизни [6]. Возрастающий уровень техники оперативных вмешательств подразумевает наличие четких знаний о размерах мозгового черепа в любой возрастной группе. Редки работы с применением классического метода анатомии — «описательно-измерительного», т.е. работы с привлечением морфометрических методов. Метрических данных, полученных методом магнитно-резонансной томографии, обнаружено крайне мало, не исследованы зависимости от пола и возраста. Для диагностики нужно четкое разграничение нормальных и патологических значений, а также тенденция их изменения с возрастом. Вышеперечисленные факты подчеркивают важность проблемы, представленной в данной работе.

Целью исследования явилось установление морфометрических критериев мозгового черепа для возрастной группы периода первого детства (4–7 лет) и оценки возможности математического прогнозирования их основных параметров. Поставлены задачи определить:

- линейные и объемные размеры мозгового черепа в возрастной группе периода первого детства;
- гендерновозрастные особенности развития мозгового черепа в группе детей периода первого детства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование пациентов проводилось в возрастной группе периода первого детства (4–7 лет). Всего обследовано 240 детей, которых распределили на 4 группы. В каждой группе 60 человек: 30 мальчиков и 30 девочек. Верифицировались МР-томограммы пациентов без признаков органических изменений черепа. Обследование пациентов проводилось на магнитно-резонансном томографе «Образ-1» кли-

нической медико-санитарной части ОАО «Новолипецкий металлургический комбинат»; магнитно-резонансным томографе Isona 6400 Тамбовской областной больницы и магнитно-резонансным томографе Imttom Воронежской областной детской клинической больницы № 1. В исследовании использован алгоритм исследования, оптимальный для полноценной визуализации структур головного мозга, используемый в стандартном обследовании пациентов: 1. T1-ВИ и T2-ВИ в сагиттальной плоскости; 2. T1-ВИ и T2-ВИ в аксиальной плоскости; 3. T2-ВИ во фронтальной плоскости.

Применение краниометрических методик осуществлялось согласно руководств по краниологии [2, 4, 9]. Краниометрическое обследование включало в себя определение следующих параметров мозгового черепа: продольный размер черепа, поперечный размер черепа, вертикальный размер черепа, поперечно-продольный указатель, выотно-продольный указатель, выотно-широтный указатель, объем черепа, энцефалочерепной указатель. Для обработки изображений применялось программное обеспечение каждого из томографов.

Математико-статистическая обработка данных исследования проведена с помощью редактора электронных таблиц MS Excel, в частности, модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов [10].

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получены краниометрические параметры возрастной группы периода первого детства. При анализе полученных морфометрических показателей черепа выявлено, что в возрастных группах (мальчиков и девочек 4–7 лет) имеются отличия размерных характеристик в зависимости от пола ребенка.

Анализ полученных краниометрических показателей обследованной группы 4-летних детей свидетельствует о различиях в размерах черепа в зависимости от пола ребенка. У мальчиков преобладали следующие краниометрические показатели: поперечный размер черепа — на 4,3%, объем черепа — на 12,5%. У девочек преобладал только энцефалочерепной показатель — на 7,0%.

Анализ полученных морфометрических показателей черепа группы 5-летних детей доказывает наличие изменчивости некоторых размеров черепа в зависимости от пола ребенка. У мальчиков преобладали следующие морфометрические показатели: продольный размер черепа — на 3,8%, поперечный размер черепа — на 3,9%, объем черепа — на 12,9%, окружность черепа — на 3,3%. У девочек преобладал только энцефалочерепной указатель — на 5,8%. Относительные указатели черепа (поперечно-продольный, высотно-продольный, высотно-широтный) у мальчиков и девочек не отличались.

При анализе полученных морфометрических показателей черепа обследованной группы 6-летних детей выявлены некоторые различия размерных характеристик черепов в зависимости от пола ребенка: у мальчиков преобладали — продольный размер черепа на 3,8%, поперечный размер черепа на 3,5%, объем черепа на 13,2%, окружность черепа на 3,27%.

При анализе полученных морфометрических показателей черепа обследованной группы 7-летних детей выявлены некоторые различия краниометрических показателей в зависимости от пола ребенка.

У мальчиков преобладают следующие морфометрические показатели: продольный размер черепа — на 3,2%, поперечный размер черепа — на 1,7%, вертикальный размер черепа — на 4,0%, объем черепа — на 12,9%, окружность черепа — на 2,6%. У девочек череп оказался больше по единственному признаку — энцефалочерепному указателю (на 8,2%).

Изучение изменчивости краниометрических показателей в зависимости от пола позволяет заключить, что у мальчиков преобладают все показатели мозгового черепа, за исключением энцефалочерепного указателя, который преобладал в большинстве случаев у девочек. Наши данные совпадают с результатами, полученными при изучении на рентгенограммах 9 размеров мозгового черепа детей от рождения до 16 лет, на которых обнаружили преобладание почти всех размеров у мальчиков, за исключением длины переднего отдела основания черепа [12]. Динамика морфологических параметров мозгового черепа в период первого детства носит гендерный характер: у мальчиков периода первого детства она выражается в увеличении вертикального размера на 2,6%, а у девочек этого же возрастного периода в увеличении

Таблица 1

Морфометрические показатели мозгового черепа первого периода детства у девочек

Исследуемые показатели мозгового черепа	4 года	5 лет	6 лет	7 лет
Продольный размер черепа, мм	174,2±1,5	175,3±1,3	175,4±1,1	176,5±1,6
Поперечный размер черепа, мм	137,8±1,3	138,6±0,8	139,5±0,6	142,3±1,1×
Вертикальный размер черепа, мм	135,9±1,6	138,2±0,8	139,1±1,5	139,2±1,2
Поперечно-продольный указатель, %	79,1±0,7	79,0±0,7	79,5±0,8	80,6±0,8
Высотно-продольный указатель, %	77,9±1,1	78,8±0,8	79,3±0,9	78,8±1,0
Высотно-широтный указатель, %	98,6±1,0	99,7±1,2	99,7±1,3	97,8±1,5
Объем черепа, см ³	1327,8±11,8	1335,8±8,4	1342,9±8,2	1357,3±10,2
Энцефалочерепной указатель, %	92,0±1,1	89,8±1,2	91,3±0,7	90,7±0,8
Окружность черепа, мм	452,0±3,5	457,1±1,8	459,0±2,3	464,0±3,4×

Примечание: достоверные различия между группами обозначены знаком умножения (×).

Таблица 2

Морфометрические показатели мозгового черепа первого периода детства у мальчиков

Исследуемые показатели мозгового черепа	4 года	5 лет	6 лет	7 лет
Продольный размер черепа, мм	181,8±1,9	182,0±1,1	182,1±1,2	182,2±1,5
Поперечный размер черепа, мм	143,1±2,0	144,0±1,1	144,3±0,5	144,8±1,1
Вертикальный размер черепа, мм	140,2±1,5	141,0±1,6	142,5±1,4	143,8±0,9×
Поперечно-продольный указатель, %	78,7±0,8	79,1±0,8	79,2±0,9	79,4±0,9
Высотно-продольный указатель, %	77,1±0,9	77,5±0,9	78,2±0,8	78,9±0,8
Высотно-широтный указатель, %	97,9±1,1	98,0±1,1	98,7±1,2	99,3±1,3
Объем черепа, см ³	1494,2±27,7	1508,3±23,3	1520,0±14,4	1533,1±18,8
Энцефалочерепной указатель, %	85,9±0,8	84,9±0,9	86,1±0,5	83,8±0,7
Окружность черепа, мм	470,2±5,1	472,3±2,6	474,0±2,4	475±3,3

Примечание: достоверные различия между группами обозначены знаком умножения (×).

поперечного размера черепа на 3,2%, окружности черепа на 2,6%.

Общая тенденция морфогенеза мозгового черепа заключается в том, что после первого года жизни длина и ширина головы продолжает увеличиваться до 3–4 лет; в возрасте 5–6 лет величины прироста этих размеров резко снижаются, в 7–8 лет вновь отмечается увеличение длины головы [3, 6, 7]. Установлено ускорение роста головы в подростковом периоде: кривая роста продольного диаметра черепа имеет выраженный подъем [12].

Данные нашего краниометрического анализа позволяют нам судить о черепе как о динамичном образовании, развитие которого происходит неравномерно во времени и пространстве. Это проявляется в неодинаковой интенсивности роста продольных, поперечных и вертикальных размеров [1].

Ранее нами установлено, что увеличение продольного размера черепа происходит в 3 этапа с различной интенсивностью на каждом из них. С рассматриваемым нами периодом первого детства у лиц мужского пола совпадает I этап интенсификации роста черепа (с 1 года до 8 лет) с ежегодным приростом 1,9 мм. У лиц женского пола во время I этапа (с 1 года до 6 лет) ежегодный прирост составил 3,1 мм.

Ранее нами установлено, что увеличение поперечного размера черепа происходит в 2 этапа с различной интенсивностью роста на каждом из них: I этап с 1 года до 14 лет. С рассматриваемым нами периодом первого детства у лиц мужского пола совпадает первый период интенсификации роста черепа — поперечный размер мужского черепа увеличивается с минимальной интенсивностью — в среднем 1,4 мм в год. Этот же размер женского черепа на I этапе (с 1 года до 14 лет) увеличивается в среднем на 1,7 мм в год.

Ранее нами установлено, что увеличение вертикального размера черепа происходит в 2 этапа с различной интенсивностью роста на каждом из них: у лиц мужского пола I этап — с 1 года до 6 лет, у лиц женского пола I этап — с 1 года до 6 лет. С рассматриваемым нами периодом первого детства совпадает первый период интенсификации роста черепа у лиц мужского пола с ежегодным приростом 4,3 мм.

Более детальный количественный анализ выявленных тенденций проведен с помощью регрессионного анализа. Изучение связей размеров черепа с возрастом показало, что связь продольного и поперечного размеров с возрастом преимущественно умеренная — коэффициент корреляции от 0,41 до 0,74. Связь вертикального размера с возрастом в периодах интенсивного роста близка к сильной или сильная, коэффициент корреляции принял значения от 0,65 до 0,82. Связь во всех гендерновозрастных группах положительная. Выявленные связи позволили разработать регрессионные модели и

номограммы прогноза размера черепа в зависимости от возраста в различных гендерновозрастных группах.

Для мальчиков в возрасте 1–8 лет модель имеет вид: **продольный размер = $169,6 + 1,91 \times \text{возраст}$** .

Для девочек в возрасте 1–6 лет модель имеет вид: **продольный размер = $161,9 + 3,09 \times \text{возраст}$** .

Для девочек в возрасте 4–7 лет модель имеет вид: **продольный размер = $160,6 + 2,08 \times \text{возраст}$** .

Для мальчиков в возрасте 1–14 лет модель имеет вид: **поперечный размер = $134,1 + 1,45 \times \text{возраст}$** .

Для девочек в возрасте 1–14 лет модель имеет вид: **поперечный размер = $127,8 + 1,79 \times \text{возраст}$** .

Для мальчиков в возрасте 1–6 лет модель имеет вид: **вертикальный размер = $125,4 + 4,29 \times \text{возраст}$** .

Для девочек в возрасте 1–6 лет модель имеет вид: **вертикальный размер = $120,6 + 4,48 \times \text{возраст}$** .

Коэффициент детерминации во всех половозрастных группах превышал значение 0,72, что обеспечивает модели из медицинской и биологической области допустимую прогностическую способность. Разработанная математическая модель корреляции размеров черепа и возраста человека может быть использована в судебной медицине в качестве морфометрического эквивалента краниологических методов идентификации личности [8].

Гендерновозрастные особенности развития черепа целесообразно учитывать при изучении клинических данных в неврологии, нейрохирургии, педиатрии, математически доказанная периодизация роста черепа представляет интерес для антропологов. Установленные прижизненно для группы детей периода первого детства постнатального онтогенеза размеры черепа и диапазон их вариабельности служат показателем при объективизации метрических данных в клинической диагностике патологии (отделения магнитно-резонансной и компьютерной томографии).

ВЫВОДЫ

1. Выявлена изменчивость морфометрических показателей мозгового черепа у детей периода первого детства в зависимости от пола, заключающаяся в преобладании всех размеров черепа у мальчиков, за исключением энцефалочерепного указателя, который преобладает у девочек.

2. Установлено, что динамика морфологических параметров черепа в течение периода первого детства носит гендерный характер: у мальчиков выражается в увеличении вертикального размера, тогда как у девочек поперечного размера и окружности черепа.

3. Установлено, что связь продольного и поперечного размеров черепа с возрастом преимущественно умеренная — коэффициент корреляции 0,41–0,74. Связь вертикального размера черепа с

возрастом в периоды интенсивного роста близка к сильной или сильная — коэффициент корреляции 0,65–0,82. Выявленные связи позволяют создавать математические модели и номограммы размеров черепа возрастной категории периода первого детства с высокой степенью информационной способности (95%).

Список литературы

1. Байбаков С.Е. Морфогенез головного мозга и черепа человека: монография. Тамбов: ИД ТГУ Г.Р. Державина; 2011: 328.
[Baybakov S.E. Human brain and skull morphogenesis: a monograph. Tambov: PH of Derzhavin TSU; 2011: 328 (in Russian).]
2. Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс. М.; 1941: 194.
[Bunak V.V. Anthropometry. Practical Course. Moscow; 1941: 194 (in Russian).]
3. Гайворонская М.Г., Гайворонский И.В., Семенова А.А. Морфометрические параметры небно-альвеолярного комплекса у взрослых людей с различной формой мозгового и лицевого черепа. *Морфология*. 2015; 5: 82–86.
[Gaivoronskaya M.G., Gayvoronskiy I.V., Semenova A.A. The morphometric parameters of palato-alveolar complex in adults with various forms of cerebral and facial skull. *Morphology*. 2015; 5: 82–86 (in Russian).]
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. 4-е изд., перераб. и доп. 1969: 82–88.
[Lakin G. Biometrics. 4th ed. 1969: 82–88 (in Russian).]
5. Мандриков В.Б., Николенко В.Н., Краюшкин А.И. и др. Лица допризывного возраста (морфофункциональный профиль и физическое развитие). Моногр. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ; 2014: 168.
[Mandrikov V.B., Nikolenko V.N., Krayushkin A.I. et al. Persons preconscription age (morphofunctional profile and physical development). Monograph. Volgograd: Publ. House of VolSMU; 2014: 168 (in Russian).]
6. Маргонин Е.М. Индивидуальная анатомическая изменчивость человека. М.: Медицина; 1975: 215.
[Margonin E.M. Human individual anatomical variability. Moscow: Medicine; 1975: 215 (in Russian).]
7. Рост головы и лица у детей и подростков. В: Миклашевская Н.Н. (ред.). Рост и развитие ребенка. М.: МГУ; 1973: 55–58.
[The growth of head and face in children and adolescents. In: Miklashevskaya N.N. (ed.). The growth and development of the child. Moscow: Moscow State University; 1973: 55–58 (in Russian).]
8. Пашкова В.И. Очерки судебно-медицинской остеологии. М.: Медгиз; 1963: 156.
[Pashkova V.I. Essays in forensic osteology. Moscow: Medgiz; 1963: 156 (in Russian).]
9. Сперанский В.С., Зайченко А.И. Основы медицинской краниологии. М.: Медицина; 1988: 280.
[Speransky V.S., Zaichenko A.I. Basics of medical craniology. Moscow: Medicine; 1988: 280 (in Russian).]
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМА; 2005: 292.
[Junkеров V.I., Grigoriev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. St. Petersburg: VMA; 2005: 292 (in Russian).]
11. Baer M.J., Harris J.E. A commentary on the growth of the human brain skull. *Amer. J. Phys. Anthropol.* 1969; 30(1): 39–44.
12. Gefferth Ch.M. The growing skull. P.3. Dynamics of growth of the neurocranium. *Acta Paediatr. Hung.* 2004; 25(1): 59–74.

УДК 616-006.04

О.Л. Морозова,
д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

В.В. Яковлев,
студент 3-го курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Н.А. Сушенцев,
студент 3-го курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

O.L. Morozova,
Doctor of Medical Sciences, Professor
at the Department of Pathophysiology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

V.V. Yakovlev,
3d year student, the Medical Faculty, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

N.A. Sushentsev,
3d year student, the Medical Faculty, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ Т-КЛЕТОК В АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

PROSPECTIVES OF T-CELLS GENETIC PROGRAMMING IN ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY OF MALIGNANCIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Морозова Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (916) 532-54-81
e-mail: morozova_ol@list.ru
Статья поступила в редакцию: 19.05.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Olga Morozova, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pathophysiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991
Tel.: +7 (916) 532-54-81
e-mail: morozova_ol@list.ru
The article received: May 19, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. В статье представлен обзор литературы, раскрывающий основные аспекты и области применения адоптивной Т-клеточной терапии злокачественных новообразований. Адоптивный Т-клеточный перенос позволяет излечивать метастатическую болезнь на поздних этапах прогрессирования некоторых опухолей, обладая рядом преимуществ по сравнению с классической противоопухолевой терапией. Особое внимание в обзоре уделяется возможности генетического программирования адоптивных клеток, которое повышает эффективность и безопасность лечения больных онкологического профиля. Кроме этого, рассматриваются основные проблемы введения данного метода в повседневную клиническую практику.

Abstract. The article reviews the literature on adoptive T-cell therapy of malignancies. Adoptive T-cell transfer allows treatment of metastatic disease on the late stages of certain tumors. The method has a number of advantages before traditional antitumor therapy. The special attention is paid to the possibility of adoptive cells genetic programming, which increases the treatment effectiveness and safety in cancer patients. The article also discusses the method introduction into clinical practice.

Ключевые слова. Адоптивная Т-клеточная терапия, иммуноонкология, противоопухолевая терапия, адоптивный клеточный перенос.

Keywords. Adoptive T-cell therapy, immunooncology, antitumor therapy, adoptive cell transfer.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире: в 2012 г. зафиксировано около 14 млн новых случаев заболевания и 8,2 млн случаев смерти, связанных с раком. Ожидается, что за ближайшие 20 лет число новых случаев заболевания возрастет примерно на 70%, а число случаев заболевания злокачественными новообразованиями будет продолжать расти от 14 млн в 2012 г. до 22 миллионов в следующие десятилетия [1].

Несмотря на современные возможности диагностики, остро стоит проблема обнаружения на ранней стадии злокачественных образований у пациентов. Это объясняется рядом факторов, основным из которых является отсутствие ранних симптомов заболевания. А учитывая полиморфизм злокачественных опухолей, встает вопрос разработки новых методик их лечения.

Основной проблемой терапии больных онкологического профиля являются особенности воздействия опухолей на иммунную систему организма, которая проявляется в локальной и генерализированной иммуносупрессии, а также в избегании иммунного ответа. Такое положение вещей создает большое количество вопросов как в сфере иммунологии, так и в сфере онкологии. Так, исследования иммунологии злокачественных опухолей открывают множество новых иммунотерапевтических подходов к их лечению, таких как противоопухолевые вакцины, цитокиновая терапия, адоптивная клеточная иммунотерапия (адоптивный клеточный перенос NK-клеток, Т-клеток, ЛАК (лимфокин-активированных киллеров)).

На сегодняшний день адоптивная иммунотерапия успешно применяется в лечении некоторых злокачественных опухолей. При этом стоит заметить, что адоптивная иммунотерапия является методом не основного лечения, а скорее предупреждения развития рецидивов после радикальных хирургических операций. Однако Т-клеточная терапия давала хорошие результаты при лечении злокачественной меланомы в терминальной стадии у пациентов, резистентных к стандартным видам терапии. При этом достигалась не просто элиминация первичной опухоли, но и излечение от метастатической болезни, с длительным периодом ремиссии [2]. Именно поэтому Т-клеточная адоптивная иммунотерапия вызывает особый интерес как новый метод лечения злокачественных новообразований.

Опухолевые антигены и иммуногенность опухолей. Активацию и цитотоксическое действие Т-клеток стимулирует взаимодействие TCR (t-cell receptor) с антигеном. А так как лимфоциты экспрессируют лишь один вид рецептора, возникает необходи-

мость отбора лимфоцитов, специфичных к конкретным опухолевым антигенам.

Антигенный профиль опухолевой клетки изменяется пропорционально степени ее малигнизации. На ее поверхность выносятся ряд специфических антигенов, которые можно разделить на следующие группы [3]:

- раково-эмбриональные (онкофетальные) антигены (антигенные детерминанты, характерные для клеток эмбриона);
- онковирусные антигены (кодируются онкогенными вирусами);
- раково-тестикулярные опухолеассоциированные антигены (антигенные детерминанты белков, в норме транслируемых в клетках гонад);
- специфические опухолеассоциированные антигены (продукты мутантных генов, ассоциированных с конкретным опухолевым гистотипом);
- опухолевые антигены, измененные в посттрансляционный период (нехарактерные гликозилирование, конформация и т.п.);
- идиотипические антигены (определяют клонотип опухоли).

Следует отметить, что опухолевые антигены могут быть связаны с поверхностью опухолевой клетки, располагаться внутриклеточно, а также находиться в растворимой форме; в последнем случае они определяются в крови и серозных жидкостях [3].

Существует также деление опухолевых антигенов на опухолеспецифические — характерные для данного типа злокачественного новообразования, и опухоленеспецифические — возможность появления которых не зависит от конкретной опухоли и ее происхождения.

Следует указать, что белки — продукты мутантных генов обладают выраженной способностью связываться с молекулами МНС, образуя соответствующие комплексы, которые распознаются Т-лимфоцитами. Одна из важных особенностей опухолеспецифических антигенов состоит в том, что они сохраняют свою специфичность в течение опухолевого процесса, что позволяет рассматривать их как стабильные специфические мишени для иммунотерапевтических воздействий.

Злокачественная трансформация клетки во многих случаях сопровождается изменениями на уровне генома, что влияет на рост, дифференцировку и многие другие свойства опухолевых клеток. Однако изменения в геноме опухолевой клетки далеко не всегда сопровождается, во-первых, появлением новых продуктов таких измененных генов, а во-вторых, возможностью их выявления, что связано с общими трудностями выделения опухолевых антигенов, а соответственно и продуктов мутантных генов. Проблема определения стабильных опухолевых антигенов является ключевой в использовании иммунотерапевтических воздействий на малигнизированные клетки.

Роль CD4+ и CD8+ лимфоцитов в реализации противоопухолевого ответа. CD4+ лимфоциты способны активировать и регулировать многие аспекты врожденного и адаптивного иммунитета, включая деятельность цитотоксических CD8+ лимфоцитов и В-клеток. Они также могут стимулировать АПК, которые рекрутируют дополнительные Т-лимфоциты и провоцируют активацию врожденного иммунитета [4].

Цитотоксические CD8+ лимфоциты уничтожают клетки-мишени с помощью двух механизмов. Они могут выделять токсичные белки *гранзимы*, которые в процессе эндцитоза формируют мультибелковые комплексы — *перфорины*. Перфорины формируют отверстия в мембране микровизукул, после чего гранзимы проникают в цитоплазму клетки, где активируют каспазы, индуцируя апоптоз. Кроме этого, Т-киллеры способны индуцировать апоптоз по FAS зависимому пути. Рецепторы FAS имеются на большинстве клеток человеческого организма. FasL, который находится на поверхности CD8+ лимфоцитов, связывается с этими рецепторами, активируя внешний путь апоптоза [4].

Зрелые дифференцированные CD8+ и некоторые виды CD4+ Т-клеток также секретируют интерферон- γ (IFN γ) и фактор некроза опухоли (TNF), которые усиливают иммунный ответ путем увеличения экспрессии молекул МНС I и МНС II как в резидентных антигенпрезентирующих клетках, так и в клетках самой опухоли, что облегчает распознавание опухолевых антигенов [4].

Иммунотерапия, основанная на АКП. Метод лечения, использующий трансплантацию клеточных популяций, модифицированных и экспансированных *ex vivo*, называют *адоптивной клеточной переносом* (АКП). При введении в организм, такие клетки способны инфильтрировать опухоль и провоцировать ее деструкцию. Необходимо отделять адоптивную терапию от других видов иммунотерапии, таких как противоопухолевые вакцины, которые нацелены на усиление иммунологической реактивности организма пациента. Адоптивная терапия не стимулирует уже существующий противоопухолевый ответ, а элиминирует опухолевые клетки своим непосредственным воздействием. Обзор клинических испытаний показывает, что противоопухолевые вакцины вызывают объективную опухолевую регрессию в менее чем 4% случаев [5, 6]. Самое важное в том, что не одна из противоопухолевых вакцин, протестированных во множестве клинических испытаний, не смогла излечить метастатическую болезнь, а их терапевтический эффект измеряется лишь в месяцах, а не в годах, в противовес адоптивной Т-клеточной терапии.

В противовес другим методам иммунотерапии, основанная на АКП, зарекомендовала себя в ле-

чении метастатической меланомы. Показано, что у 20 пациентов из 93 с меланомой IV стадии после проведения терапии наблюдалось полное элиминирование опухоли и метастазов с последующей ремиссией более 57 месяцев. Таким образом, можно сделать вывод, что терапия аутогенными Т-лимфоцитами провоцирует устойчивый противоопухолевый ответ у пациентов вне зависимости от предшествующего лечения [2].

Определяющие факторы успешной АКП-иммунотерапии были исследованы на мышах [7], а некоторые особенности Т-клеточной дифференцировки исследованы на людях [2]. Было показано, что опухоли могут избегать действия Т-клеточной терапии при помощи множества механизмов [8–10]. И в отличие от меланом, которые хорошо поддаются Т-клеточной терапии на основе опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), клетки других опухолей могут содержать существенно меньше мутаций, а фенотип опухоли может быть результатом только эпигенетических нарушений [11, 12]. Однако меланомы не единственный тип злокачественных новообразований, имеющих геном с большим количеством мутаций. В эту группу можно также отнести первичные опухоли легкого (в основном речь идет о мелкоклеточном раке). Подобная особенность делает их также восприимчивыми к Т-клеточной терапии [12].

Что касается методики, свободно развивающиеся популяции опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов изолируют и подвергают клональной экспансии (без каких-либо модификаций) только при меланоме, для элиминации других видов злокачественных новообразований Т-клетки модифицируют. Эта модификация обычно заключается в приобретении способности распознавать конкретный опухолевый антиген благодаря генно-инженерному TCR (T-cell receptor). Для внесения гена такого TCR в лимфоцит, как правило, используются лентивирусы или ретровирусы, содержащие участок ДНК, кодирующий специфический рецептор. Благодаря генно-инженерным модификациям, спектр видов злокачественных опухолей, восприимчивых к Т-клеточной иммунотерапии, теперь включает нейробластомы [13], синовиальные саркомы [14], лейкемии и лимфомы [15–17].

Генно-инженерный TCR может происходить из нескольких источников. Если Т-клетки, имеющие высокоаффинный рецептор, можно выделить из организма пациента, то их TCR можно клонировать в ретровирус или лентивирус, которые могут быть использованы для трансдукции аутогенных Т-клеток других пациентов [18]. Аффинитет генно-инженерных рецепторов может быть повышен при помощи изменений высоко вариабельных участков, которые отвечают за взаимодействие

антиген — рецептор, или путем направленной эволюции. Несмотря на повышение аффинитета, такие изменения могут снизить специфичность рецептора, что, в свою очередь, может привести к нежелательным побочным эффектам, связанным с аутоиммунной реактивностью [19]. Кроме того, существует методика выделения гена высокоаффинного TCR из Т-клеток мышей. Человеческие Т-клетки, экспрессирующие мышинные TCR, аффинные к карциноэмбриональному антигену (СЕА) и премеланосомному белку (PMEL), использовались в клинических испытаниях на людях. Их трансплантация вела к объективной регрессии опухоли [18, 20].

Химерные антиген-рецепторы (CARs — chimeric antigen receptors) — это еще один способ придать специфичность трансплантированным Т-клеткам. Эти рецепторы представляют собой фьюз-белок из варибельного участка одноцепочечного антитела (для распознавания антигена) и внутриклеточного домена TCR, необходимого для активации Т-клетки. Для трансдукции CARs в клетку могут быть использованы рекомбинантные ретровирусы. CARs распознают МНС-нерестрицированные структуры на поверхности клеток, в то время как TCRs распознают в основном внутриклеточные антигены, которые были процессированы и представлены молекулами МНС [21, 22].

Еще один способ улучшить процесс распознавания Т-лимфоцитами опухолевых клеток — создание биспецифических антител. Такие антитела на поверхности Т-клеток обеспечивают более плотный контакт лимфоцитов с опухолевыми клетками за счет антиген-антитело взаимодействия. Исследования показали, что данная методика существенно уступает в эффективности методам, указанным выше [23, 24].

Подготовительная лимфодеплеция при АКП. Часто одной из проблем при проведении адоптивной иммунотерапии является иммуносупрессивное состояние онкологических больных. В целях подавления иммуносупрессии исследователи разработали метод подготовительной лимфодеплеции. *Подготовительная лимфодеплеция* — это временное подавление иммунной системы пациента, достигаемое использованием химиотерапии, радиоактивного облучения организма или комбинации этих методов; ее использование повышает устойчивость трансплантированных Т-клеток. Несмотря на то, что это звучит контрпродуктивно, использование этой методики существенно повышает эффективность Т-клеточной адоптивной терапии как на мышинных моделях [25, 26], так и в клинических испытаниях на людях [2, 27, 28].

В некоторых случаях опухолевая регрессия может не наблюдаться, даже несмотря на инфильтри-

рующие новообразование опухолеспецифические Т-лимфоциты. Возможно, это происходит из-за того, что эти клетки в опухолевом микроокружении находятся в условиях хронической активации и повышенного количества иммуносупрессирующих факторов. Ряд исследований показывает, что активность опухоли инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) *in vivo* подавляется рядом иммуносупрессирующих молекул (TIM3, LAG3, PD1, CTLA4) [29, 30]. Выведение Т-клеток из подобного иммуносупрессирующего опухолевого микроокружения стимулирует их активацию и клональную экспансию. ОИЛ, будучи отделенными от иммуносупрессирующих клеточных популяций, таких как популяции супрессорных клеток миелоидного ряда (MDSCs), подвергаются меньшему воздействию иммуносупрессирующих цитокинов, пока они находятся в культуре. *Ex vivo* экспансия популяции аутогенных ОИЛ с последующей их трансплантацией реципиенту может провоцировать гибель и полную элиминацию опухоли и приводить к устойчивой ремиссии [2].

В основе усиления активности трансплантированных опухоль-реактивных Т-клеток в лимфопеническом окружении (после лимфодеплеции) лежит несколько механизмов. Одним из таких факторов является элиминация иммуносупрессивных MDSCs. Кроме этого, АКП обладает большей эффективностью за счет деплеции эндогенных клеток, которые конкурируют за активирующие цитокины, а также за счет повышения активности адоптивных клеток, которые находятся в условиях высокой антигенной нагрузки за счет иммунодефицитного состояния после тотального облучения организма [31].

Преимущества и недостатки генно-инженерных Т-клеток. Использование генно-инженерных Т-клеток имеет несколько преимуществ. Среди них возможность подбора специалистом биофизических свойств рецептора, а также конкретной клеточной популяции для модификации и трансплантации (к примеру, клетки на ранней стадии дифференцировки и пр.). Генетическая модификация Т-клеток для АКП может включать не только новую антигенную реактивность, но также повышенную активность Т-клеток, которая достигается вставкой генов, кодирующих ко-стимулирующие молекулы, факторы, повышающие устойчивость к апоптотическим сигналам, индукторы воспаления, хемокиновые рецепторы, обеспечивающие хоминг.

У Т-клеточной терапии существуют также и недостатки. Современные методики обеспечивают лишь моноклональную специфичность, что способствует избеганию опухолевыми клетками противоопухолевой активности за счет изменения антигенной карты. Еще одна проблема — это неспецифическая токсичность генно-модифициро-

ванных Т-лимфоцитов. За счет кросс-реактивности и антигенной мимикрии случайные антигены (как поверхностные клеточные, так и отдельные молекулы) могут вызывать активацию Т-клеток, что в конечном итоге ведет к деструкции тканей и вторичным эффектам, таким как цитокиновый шторм (гиперцитокинемия) [22, 32].

Впрочем, безопасность АКП может быть повышена при помощи методик, обеспечивающих быструю элиминацию адоптивных Т-клеток в случаях непредвиденной токсичности. К примеру, в клетку может быть добавлен ген индуцируемой каспазы 9, которая вызывает клеточную гибель путем апоптоза при ее активации биоинертным низкомолекулярным препаратом [33]. Но самой большой трудностью остается нахождение таких антигенов, которые можно было бы использовать в качестве стабильной цели для противоопухолевой Т-клеточной терапии без нежелательной токсичности для здоровых тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные преclinical и клинические исследования предоставляют огромное количество информации об особенностях противоопухолевого иммунного ответа, которая позволяет разрабатывать новые действенные методы иммунотерапии и совершенствовать уже существующие. Среди них адоптивная Т-клеточная терапия — одно из самых перспективных. Адоптивный Т-клеточный перенос позволяет не только лечить пациентов онкологического профиля на последних стадиях поражения злокачественным новообразованием, но и персонализировано подходить к терапии каждого отдельного случая. Что самое важное, АКП обладает превентивными свойствами за счет образования клеток памяти, что может существенно удлинять период ремиссии.

Кроме этого, выявление специфических опухолевых антигенов и разработка соответствующих генно-инженерных модификаций постоянно расширяет диапазон применения АКП, а совершенствование методик экстренной элиминации и стимуляции трансплантированных клеток существенно повышает управляемость и безопасность адоптивной Т-клеточной терапии. Но данный метод иммунотерапии при всех своих положительных качествах остается самым затратным. Он требует дорогостоящего лабораторного оборудования и высококвалифицированного персонала, что существенно препятствует его внедрению в повседневную клиническую практику. Стоит упомянуть, что представляется возможным массовое создание и хранение определенных аллогенных клеточных линий, специфичных к наиболее распространенным антигенам. Это может существенно снизить цену на АКП.

Список литературы

1. World Cancer Report. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/wcr/wcr-order.php> (accessed March 25, 2016).
2. Rosenberg S.A. et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011; 17(13): 4550–4557.
3. Zarour H.M. et al. Categories of Tumor Antigens. 2003.
4. Weinberg R.A. Crowd Control: Tumor Immunology and Immunotherapy. In: *The Biology of Cancer*. 2nd ed. USA: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2014: 723–795.
5. Klebanoff C.A. et al. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol. Rev.* 2011; 239(1): 27–44.
6. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.* 2004; 10(9): 909–915.
7. Klebanoff C.A. et al. Determinants of successful CD8+ T-cell adoptive immunotherapy for large established tumors in mice. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011; 17(16): 5343–5352.
8. Restifo N.P. et al. Identification of human cancers deficient in antigen processing. *J. Exp. Med.* 1993; 177(2): 265–272.
9. Restifo N.P. et al. Loss of functional beta 2-microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88(2): 100–108.
10. Khong H.T., Restifo N.P. Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nat. Immunol.* 2002; 3(11): 999–1005.
11. Zhang J. et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature*. 2012; 481(7381): 329–334.
12. Stratton M.R. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*. 2011; 331(6024): 1553–1558.
13. Pule M.A. et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat. Med.* 2008; 14(11): 1264–1270.
14. Robbins P.F. et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011; 29(7): 917–924.
15. Brentjens R.J. et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011; 118(18): 4817–4828.
16. Porter D.L. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(8): 725–733.
17. Kochenderfer J.N. et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010; 116(20): 4099–4102.
18. Johnson L.A. et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets

- normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009; 114(3): 535–546.
19. Varela-Rohena A. et al. Control of HIV-1 immune escape by CD8 T cells expressing enhanced T-cell receptor. *Nat. Med.* 2008; 14(12): 1390–1395.
 20. Parkhurst M.R. et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2011; 19(3): 620–626.
 21. Sadelain M., Brentjens R., Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21(2): 215–223.
 22. Morgan R.A. et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2010; 18(4): 843–851.
 23. Baeuerle P.A., Itin C. Clinical experience with gene therapy and bispecific antibodies for T cell-based therapy of cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13(8): 1399–1408.
 24. Choi B.D. et al. Bispecific antibodies engage T cells for antitumor immunotherapy. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11(7): 843–853.
 25. Wrzesinski C. et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(2): 492–501.
 26. Wrzesinski C. et al. Increased intensity lymphodepletion enhances tumor treatment efficacy of adoptively transferred tumor-specific T cells. *J. Immunother (Hagerstown Md.)* 2010; 33(1): 1–7.
 27. Dudley M.E. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*. 2002; 298(5594): 850–854.
 28. Dudley M.E. et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26(32): 5233–5239.
 29. Baitsch L. et al. Exhaustion of tumor-specific CD8+ T cells in metastases from melanoma patients. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(6): 2350–2360.
 30. Ahmadzadeh M. et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood*. 2009; 114(8): 1537–1544.
 31. Paulos C.M. et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(8): 2197–2204.
 32. Brentjens R. et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2010; 18(4): 666–668.
 33. Di Stasi A. et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(18): 1673–1683.

УДК 611.728.3:611.718.4

С.Е. Байбаков,

д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Л.В. Горбов,

канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Т.С. Алексеенко,

соискатель кафедры нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

К.П. Чекалин,

соискатель кафедры нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

S.E. Baybakov,

Professor, Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University

L.V. Gorbov,

Candidate of Medical Sciences, Professor with the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University

T.S. Alekseenko,

Post-graduate student with the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University

K.P. Chekalin,

Post-graduate student with the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДИСТАЛЬНОГО ЭПИФИЗА БЕДРЕННОЙ КОСТИ GEOMETRICAL VARIABILITY OF THE FEMORAL DISTAL EPIPHYSIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Байбаков Сергей Егорович, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

Тел.: +7 (918) 255-60-04

e-mail: bse.mail@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 27.07.2016

Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Sergey Baibakov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University

Address: 4, Sedyn st., Krasnodar, Russia, 350063

Tel.: +7 (918) 255-60-04

e-mail: bse.mail@mail.ru

The article received: July 27, 2016

The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. В статье предложен принцип построения классификации формы анатомического объекта со сложной геометрией — дистального эпифиза бедренной кости. Подход основан на изучении соотношения длины, ширины и высоты медиального и латерального мышелков изучаемого объекта. Впервые показан половой диморфизм в форме дистального эпифиза бедренной кости — у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречается превалирование длины медиального мышелка над длиной латерального. Нельзя исключить, что такая особенность может быть обусловлена изменениями, связанными с деторождением.

Abstract. In the article the principle of the classification of the anatomical shape of the object with complex geometry — distal femoral epiphysis. The approach is based on a study of the ratio of the length, width and height of the medial and lateral condyles of the object being studied. For the first time shows sexual dimorphism in the shape of distal femoral epiphysis — from women significantly more often than men, found the prevalence of the length of the medial condyle of the lateral length. It is possible that this feature may be due to changes associated with childbirth.

Ключевые слова. Дистальный эпифиз бедренной кости, форма, вариабельность, половой диморфизм.

Keywords. Distal femoral epiphysis, shape, variation, sexual dimorphism.

История анатомии как науки насчитывает уже около трех-четырёх тысяч лет. При этом объектом изучения было и остается человеческое тело, строение которого за это время, ничтожное по меркам эволюции, практически не изменилось. Поэтому понятна крайне малая вероятность обнаружения структур, ранее не описанных нашими предшественниками. В связи с этим в последние десятилетия основным объектом анатомического исследования является не столько сам орган, сколько изучение вариативности его строения, частоты встречаемости различных вариантов, влияния на эти частоты возрастных, половых и соматотипических особенностей организма [1, 2, 3].

Впервые проблемы индивидуальной вариативности анатомического строения были изучены ленинградской школой исследователей, возглавляемой Виктором Николаевичем Шевкуненко — заведующим кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Военно-медицинской академии [4]. Подобное стремление изучить характер варьирования изучаемых признаков определяется главным образом потребностями практической медицины. Особый интерес эта информация представляет для хирургов и врачей, занимающихся медицинской визуализацией [5, 6, 7].

Изучение вариативности анатомического строения актуально практически для всех органов. Не является исключением и пассивный компонент опорно-двигательной системы, описанию вариативности которого в последние годы посвящено немало работ [8, 9, 10]. Вместе с тем авторами обнаружена только одна работа, в некоторой степени описывающая вариативность коленного сустава, которая, однако, была посвящена не норме, а патологическому процессу [11]. Вероятно, это связано с определенной трудностью описания формы этого самого крупного и сложного сустава человеческого организма. В то же время описать форму сустава невозможно без описания эпифизов костей, участвующих в его построении. В данной работе сделана попытка описать вариативность формы дистального эпифиза бедренной кости для получения в дальнейшем возможности качественного описания коленного сустава в целом.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

В работе были исследованы результаты морфометрических измерений МРТ-изображений коленного сустава у лиц без визуализирующихся признаков его патологии. Всего было изучено 359 МРТ-изображений коленного сустава. Среди пациентов было 190 мужчин и 169 женщин. Возраст обследованных лиц — от 16 до 84 лет. На изображениях в соответствии со стандартной методикой оценки были проведены измерения длины, ширины, высо-

ты медиального и латерального мыщелков бедренной кости.

Форма дистального эпифиза бедренной кости при МРТ-визуализации достаточно сложна. Она представлена двумя мыщелками (медиальным и латеральным), у которых можно измерить длину, ширину и высоту. Соотношение каждого из этих признаков на медиальном и латеральном мыщелках позволяет выделить формы, при которых он более выражен медиально или латерально либо примерно одинаково на обоих мыщелках.

Для изучения формы дистального эпифиза бедренной кости было изучено отношение длины, ширины и высоты медиального мыщелка к соответствующим показателям латерального мыщелка с расчетом, соответственно, трех индексов. Далее проведена автоматическая классификация — на три группы (кластера). Номера кластеров в дальнейшем были упорядочены так, чтобы первый номер соответствовал максимальному значению индексов, а третий, соответственно, самому минимальному его значению. Таким образом, в первый кластер войдут те объекты, у которых соответствующий признак (длина, ширина или высота мыщелка) более выражен на медиальной стороне сустава.

Поскольку исследовали характеристики формы эпифиза, а не его линейные размеры, было принято решение абстрагироваться от возраста и пола обследуемых лиц.

Статистический анализ включал автоматическую классификацию в кластерном анализе методом «к-средних». Пограничные значения числовых границ изученных признаков строили с расчетом 95% доверительных интервалов в дисперсионном анализе с использованием номера кластера в качестве группирующей переменной и последующим определением середины между ближайшими краями доверительных интервалов. Независимость распределений качественных признаков определяли при помощи непараметрического критерия χ^2 .

Подготовка данных проведена в программе Microsoft Excel, статистический анализ — в программе Statistica 6.15 (Statsoft Ltd, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отношение длин медиального и латерального мыщелков бедренной кости у всей совокупности исследованных МРТ-изображений варьировал в достаточно узких пределах — от 0,87 до 1,14 мм, распределяясь примерно в одинаковой степени относительно единицы. Среднее значение данного признака составило 0,98 мм, медиана — 0,98 мм, коэффициент вариации оказался достаточно мал — 3,8%, распределение отношения длин медиального и латерального мыщелков дистального эпифиза бедренной кости нельзя считать отличающимся от

нормального по критерию Шапиро-Уилка ($SW-W=0,9926$; $p=0,07$).

Несколько иная картина наблюдалась в оценке отношения ширины медиального и латерального мыщелков бедренной кости. Минимальное значение показателя (0,88 мм), максимальное (1,14 мм), среднее значение (1,00 мм) и медиана (1,00 мм), а также коэффициент вариации (3,41%) были очень близки по величине к отношению длин медиального и латерального мыщелков, однако характер распределения уже достоверно отличался от распределения Гаусса ($SW-W=0,9867$; $p=0,002$).

Вместе с тем отношение высоты медиального и латерального мыщелков бедра по результатам МРТ значительно отличалось от вышеописанных признаков. В первую очередь обращает на себя внимание значительное смещение величины данного показателя влево. Его минимальное значение (1,05 мм) больше единицы, максимальное (1,48 мм) стремится к полутора, величина среднего значения (1,212 мм) и медианы (1,209 мм), вследствие этого значительно отличаются от единицы, а коэффициент вариации (6,10%) в два раза выше, чем у предыдущих признаков. Отличия от нормальности распределения данного признака так же, как и в первом случае, не достоверны ($SW-W=0,9928$; $p=0,08$).

В дальнейшем к полученным данным применили одномерный кластерный анализ для создания трех групп. Это было обусловлено стремлением получить для первых двух отношений классы: «размер медиального мыщелка больше размера латерального», «размеры медиального и латерального мыщелков примерно равны», «размер латерального мыщелка больше размера медиального». В случае измерения

отношения высоты медиального мыщелка к высоте латерального было обнаружено, что во всех случаях латеральный мыщелок всегда имеет меньшую высоту. В связи с этим деление на три кластера позволяет выявить три группы по степени величины различий высоты медиального и латерального мыщелков – «значительная», «средняя» и «умеренная».

Если учесть принятое соглашение о том, что в первый кластер входят признаки, обладающие максимальным соотношением длин на медиальной и латеральной сторонах сустава, то проксимальный эпифиз бедренной кости с более выраженной длиной медиального мыщелка, более выраженной шириной латерального мыщелка и примерно равной высотой и медиального и латерального мыщелков можно обозначить как $F(l_1-w_3-h_3)$. Вместе с тем сустав с примерно равными длиной и шириной медиального и латерального мыщелков, а также значительным превышением высоты медиального мыщелка по сравнению с латеральным – как $F(l_2-w_2-h_1)$. Буквенное обозначение «F» в данном случае подчеркивает, что характеризуется эпифиз бедренной кости (femur), а его замена на символ «T» в ходе дальнейшей работы позволит распространить данный принцип описания формы на проксимальный эпифиз большеберцовой кости (tibia). Вместе с тем индексы l , w и h не позволяют забыть о том, что речь идет о длине, ширине и высоте мыщелков соответственно.

Результаты кластеризации показали высокую достоверность отличий между выделенными группами ($p < 10^{-6}$). Однако для получения возможности отнесения новых образцов к тому или иному кластеру необходимо предложить определенный

Таблица 1

Расчет граничных значений для классификации характеристик формы дистального эпифиза бедренной кости

Кластер №	N	Среднее	Среднее квадратичное отклонение	Ошибка среднего	-95%	+95%
Отношение длины медиального и латерального мыщелков						
<i>l-1</i>	87	1,031	0,021	0,0022	1,027	1,036
<i>l-2</i>	180	0,983	0,013	0,0009	0,982	0,986
<i>l-3</i>	92	0,938	0,018	0,0019	0,934	0,942
Отношение ширины медиального и латерального мыщелков						
<i>w-1</i>	84	1,044	0,022	0,0024	1,039	1,049
<i>w-2</i>	161	1,002	0,010	0,0008	1,001	1,004
<i>w-3</i>	114	0,963	0,017	0,0016	0,959	0,966
Отношение высоты медиального и латерального мыщелков						
<i>w-1</i>	82	1,313	0,041	0,0045	1,304	1,322
<i>w-2</i>	172	1,216	0,027	0,0021	1,211	1,220
<i>w-3</i>	105	1,129	0,035	0,0034	1,122	1,135
Границы между кластерами						
Признак					1–2	2–3
Отношение длины медиального и латерального мыщелков					1,006	0,963
Отношение ширины медиального и латерального мыщелков					1,022	0,983
Отношение высоты медиального и латерального мыщелков					1,262	1,173

числовой критерий, пользуясь которым можно было бы однозначно его классифицировать без обращения к базам данных. Проведенный дисперсионный анализ с использованием в качестве группирующих переменных номера кластера дал возможность определить 95%-ный доверительный интервал для исследуемых отношений (табл. 1, также приведены статистические показатели, позволяющие рассчитать граничные значения для отношений ширины и высоты медиального и латерального менисков, и представлены их величины). Для частного длин медиального и латерального менисков дистального эпифиза бедренной кости и учитывая, что значение нижнего края доверительного интервала первого кластера (1,026900) намного выше значения верхнего интервала второго кластера (0,985851), за границу между ними можно принять среднее значение этого расстояния – 1,006376. Аналогично за границу между вторым и третьим кластером можно принять величину 0,961750. Таким образом, если частное от деления длины медиального мышелка на длину латерального мышелка меньше чем 0,961750, то данный эпифиз по изучаемому признаку входит в третий кластер (медиальный мышелок короче, чем латеральный); если данное отношение более чем 1,006376, то эпифиз входит в первый кластер (медиальный мышелок длиннее, чем латеральный); а если числовое значение находится между этими границами, то эпифиз бедренной кости принадлежит ко второму кластеру (с примерно равной длиной мышелков).

Таким образом, на данном этапе исследования на достаточно большой выборке получены числовые характеристики для отнесения показателей, характеризующих форму дистального эпифиза бедренной кости, к той или иной группе. Таким образом, в последующих исследованиях, измерив на МРТ-изображении соответствующие показатели, можно определиться с качественными характеристиками формы.

Значительный интерес также представляет суммарное распределение сочетаний кластеров различных признаков, характеризующих форму дистального эпифиза бедренной кости, которое представлено в таблице 2.

При анализе таблицы можно видеть, что наиболее часто встречаются суставы, форму которых можно охарактеризовать как F(12-w2-h2). Это не является удивительным, поскольку формы распределений всех трех изученных отношений так или иначе приближаются к нормальному (гауссовому) распределению и такое сочетание является наиболее вероятным.

С другой стороны, представляет определенный интерес обнаружить возможные отличия в форме изучаемого объекта у лиц разных групп. В таблице 3, например, представлены частоты распределе-

Таблица 2

Взаимное сочетание кластеров отдельных морфологических признаков, характеризующих форму дистального эпифиза бедренной кости

l=...	w=...	h=...			Суммы по строкам
		1	2	3	
1	1	8	9	1	18
	2	8	21	6	35
	3	7	17	10	34
	Всего	23	47	17	87
2	1	10	24	9	43
	2	15	45	28	88
	3	14	17	18	49
	Всего	39	86	55	180
3	1	9	11	3	23
	2	6	20	12	38
	3	5	8	18	31
	Всего	20	39	33	92
Суммы по столбцам		82	172	105	359

ния мужчин и женщин по кластерам признака «l». Данное распределение не является случайным, что подтверждает расчет эмпирической величины χ^2 (12,44245), что при степени свободы $df=2$ позволяет определить уровень значимости ($p=0,0019$), как свидетельствующий о наличии достоверных различий. Анализ компонент критерия χ^2 , предложенный в работе Горбова Л.В., Сухинина А.А., Коваленко С.Л. «Анализ компонент критерия однородности – новый подход к интерпретации результатов?» (Информатика и системы управления. 2008. № 2(16). С. 119–121), позволяет выявить, что неслучайность связана с выраженными отклонениями наблюдаемых частот в первом кластере от соответствующих ожидаемых частот.

Таблица 3

Влияние пола на кластерную группировку отношения длин медиального и латерального мышелков дистального эпифиза бедренной кости

l=...	Мужчины	Женщины	Всего
1	32	55	87
2	102	78	180
3	56	36	92
Всего	190	169	359

Так, наблюдаемое количество мужчин в первом кластере на 14 человек меньше, чем могло бы ожидаться при случайном распределении, а наблюдаемое число женщин, наоборот, на 15 человек больше. Остальные компоненты критерия χ^2 не дают существенного вклада в суммарную величину эмпирического значения критерия. Таким образом, учитывая

смысл выделенных кластеров, можно заключить, что во всех возрастных группах превалирование длины медиального мыщелка дистального эпифиза бедренной кости над длиной латерального мыщелка у мужчин статистически достоверно встречается реже, а у женщин — чаще.

Таким образом, в ходе данного исследования нами предложена методика унифицированного описания формы сложного анатомического объекта — дистального эпифиза бедренной кости. Получена информация о половых особенностях соотношения длины медиального и латерального мыщелков изучаемой анатомической структуры.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Малеев Ю.В., Черных А.В. Индивидуальная анатомическая изменчивость передней области шеи. Новые подходы и решения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2009; 2(4): 316–329.
[Maleev Y.V., Chernih A.V. Individual anatomical variability of the front of the neck. New approaches and solutions. *J. of Experimental and Clinical Surgery*. 2009; 2(4): 316–329 (in Russian).]
2. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н. Особенности топографической анатомии околощитовидных желез. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19(2): 175–178.
[Chernih A.V., Maleev Y.V., Shevtsov A.N. Features of topographic anatomy of the parathyroid glands. *Bulletin of new medical technology*. 2012; 19(2): 175–178 (in Russian).]
3. Мандриков В.Б., Николенко В.Н., Краюшкин А.И. и др. Лица допризывного возраста (морфофункциональный профиль и физическое развитие). Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2014: 168.
[Mandrikov V.B., Nikolenko V.N., Krayushkin A.I. et al. Persons of pre-conscription age (morphofunctional profile and physical development). Volgograd: Publishing house VolGGMU; 2014: 168 (in Russian).]
4. Байбаков С.Е., Гайворонский И.В., Гайворонский А.И. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии). *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11 «Медицина». 2009; 1: 111–117.
[Baybakov S.E., Gayvoronskiy I.V., Gayvoronskiy A.I. Comparative characteristics of the morphometric parameters of the brain of an adult during adulthood (according to MRI). *Bulletin of St. Petersburg State University*. Ser. 11 “Medicine”. 2009; 1: 111–117 (in Russian).]
5. Скиба В.В., Яцишин И.В., Лисайчук Ю.С., Тарапон О.Ю. Систематизация клинических проявлений дефектов и деформаций передней брюшной стенки. *Хирургия Украины*. 2007; 3(23): 036–041.
[Skiba V.V., Yatsishin I.V., Lisaychuk Y.S., Tarapon O.J. Ordering of the clinical manifestations of defects and deformations of the anterior abdominal wall. *Surgery of Ukraine*. 2007; 3(23): 036–041 (in Russian).]
6. Филин А.В., Богданов-Березовский А.А., Ашуба Т.М. и др. Изучение билиарной анатомии у родственных доноров фрагментов печени. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2009; 1: 10–18.
[Filin A.V., Bogdanov-Berezovsky A.A., Ashoba T.M. et al. The study of biliary anatomy in related donor liver fragments. *Bulletin surgical gastroenterology*. 2009; 1: 10–18 (in Russian).]
7. Чаплыгина Е.В., Климова С.И. Анатомическая вариабельность желчного пузыря с позиций современных методов визуализации. *Медицинский вестник Юга России*. 2012; 1: 70–71.
[Chaplygin E.V., Klimov S.I. Anatomical variability of the gallbladder from the standpoint of modern imaging techniques. *Medical Bulletin South Russia*. 2012; 1: 70–71 (in Russian).]
8. Мельников А.А., Никифоров Р.В., Хайруллин Р.М., Хайруллин Ф.Р. Остеометрические параметры средних фаланг стопы человека и их половые различия. *Морфологические ведомости*. 2014; 1: 70–78.
[Melnikov A.A., Nikiforov R.V., Khairullin R.M., Khayrullin F.R. Osteometric parameters middle phalanges of the human foot and sex differences. *Morphological Vedomosti*. 2014; 1: 70–78 (in Russian).]
9. Байрошевская М.В., Сафиуллина А.Ф., Хайруллин Р.М., Никифоров Р.В. Половые различия пяточных костей стопы человека по данным прямой остеометрии. *Морфологические ведомости*. 2014; 3: 31–36.
[Bayroshvskaya M.V., Safiullina A.F., Khairullin R.M., Nikiforov R.V. Sex differences in human heel bone of the foot according to the direct osteometry. *Morphological Vedomosti*. 2014; 3: 31–36 (in Russian).]
10. Анисимова Е.А., Зайцев В.А., Анисимов Д.И. и др. Изменчивость и сопряженность морфометрических параметров костных структур тазобедренного сустава. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015; 5(7): 1002–1006.
[Anisimova E.A., Zaitsev V.A., Anisimov D.I. et al. Variability and contingency morphometric parameters of the hip bone structures. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015; 5(7): 1002–1006 (in Russian).]
11. Колесник Т.В., Алексеева Л.И., Мякоткин В.А. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и некоторых генетических маркеров при остеоартрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2005; 4: 85–91.
[Kolesnik T.V., Alekseeva L.I., Myakotkin V.A. Variability in bone mineral density and some genetic markers for osteoarthritis of the knee. *Scientific and practical rheumatology*. 2005; 4: 85–91 (in Russian).]

УДК 612.821:612.766.1

Н.А. Фудин,
д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН,
заместитель директора НИИ нормальной физиологии
имени П.К. Анохина

Ю.Е. Вагин,
д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной
физиологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

N.A. Fudin,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy
Director of P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology

Yu.E. Vagin,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Department
of Normal Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University

АНАЛИЗ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ SPORTS ACTIVITY IN FUNCTIONAL SYSTEMS THEORY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Вагин Юрий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор
кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава
России

Адрес: 103904, г. Москва, ул. Маховая, д. 11, стр. 4
Тел.: +7 (916) 839-24-53

e-mail: yuvaguine@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 18.04.2016

Статья принята в печать: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Yury Vagin, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Department of Normal Physiology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

Address: 11-4, Mokhovaya str., Moscow, Russia, 103904

Tel.: +7 (916) 839-24-53

e-mail: uuvaguine@yandex.ru

The article received: April 18, 2016

The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Закономерности организации функциональной деятельности спортсменов проанализированы с позиции теории функциональных систем. Психофизиологические процессы спортсменов, определяющие их спортивную деятельность, направлены на достижение спортивных результатов. Показана системная роль мотивации, спортивных навыков, внешней информации, эмоций и установки тренера в формировании физиологических возможностей достижения спортивных результатов. Последовательность достижения спортсменами промежуточных и конечных спортивных результатов описана с позиции концепции системного квантования поведения. Процесс улучшения спортивных результатов объединяется в континуум тренировочной и соревновательной деятельности спортсменов. Процессы утомления в органах и функциональных системах спортсменов рассмотрены в их динамической взаимосвязи. Показана эффективность системного подхода к анализу увеличения резервных возможностей спортсменов при утомлении и снижению работоспособности при переутомлении.

Abstract. The article discusses organizational patterns of athletes' functional activity from the functional systems theory prospective. The psychological and physiological processes in athletes determine their activities and are aimed at sports results achievement. Athletes' physiological capacity is in turn determined by the motivation, sports skills, external information, emotions and coach's instructions. The sequence in the intermediate and final sports results achievement by athletes is described from the prospective of behavioral systemic quantization concept. The process of improving athletic performance is combined in a continuum of athletes' training and competitive activities. The fatigue processes in athletes' viscera and functional systems are analyzed in their dynamic interrelation. The article demonstrates the efficiency of the systemic approach to analyze athletes' reserve capacity increase resulting from fatigue and physical performance decrease resulting from overfatigue.

Ключевые слова. Функциональная система, системное квантование поведения, результаты спортивной деятельности, мотивация, память, эмоции, установка тренера, утомление.

Keywords. Functional system, behavioral systemic quantization, sports activity results, motivation, memory, emotion, coach's instruction, fatigue.

Талантливый физиолог Константин Викторович Судаков (1932–2013) внес значительный вклад в развитие теории функциональных систем П.К. Анохина [1–5]. Новые положения и концепции теории были разработаны на основе экспериментов и исследований сотрудников Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина, который он создал и возглавлял на протяжении 40 лет. Весомый вклад в развитие теории функциональных систем были внесены профессорами и преподавателями кафедры нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, заведующим которой К.В. Судаков был в эти же годы. Развитие общих системных закономерностей способствовало изучению всех направлений физиологии. Особое внимание К.В. Судаков придавал концепции системного квантования поведения, которая была разработанной им в рамках теории функциональных систем [1–3, 6, 7]. Последнее десятилетие жизни К.В. Судаков уделил особое внимание исследованиям лаборатории системных механизмов спортивной деятельности. Он полагал, что применение теории функциональных систем может способствовать эффективному построению тренировочного процесса и достижению высоких спортивных результатов спортсменов на чемпионатах Мира, Европы и Олимпийских играх.

Целью нашей работы было обобщить результаты комплексных исследований спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем и концепции системного квантования поведения.

Задачами исследования было описание общих закономерностей организации деятельности спортсменов, изучение континуума системоквантов спортивной деятельности и системный анализ процессов утомления спортсменов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТИЖЕНИЯ СПОРТИВНОГО РЕЗУЛЬТАТА

Известно, что в современных условиях спорт стал частью социально-общественной жизни и оказывает большое влияние на разнообразные проявления жизнедеятельности людей [8–10]. В связи с этим возникла настоятельная необходимость исследования уровня здоровья спортсменов и увеличения их резервных возможностей для достижения высоких спортивных результатов. Анализируя с этих позиций систему воспитания спортсменов высшей квалификации, необходимо особо отметить, что это сложный многофакторный процесс, опирающийся на самые современные достижения медико-биологической науки, а также на методологию физического воспитания и практику тренировочной деятельности.

Полученные новые результаты медико-биологических исследований важны для понимания особенностей функционирования организма спортсменов в определенном виде спорта на фоне выполнения физических нагрузок большого объема и интенсивности. Они должны быть согласованы с имеющимися знаниями и встроены в существующие физиологические теории регуляции функций организма. В настоящее время ведущими физиологическими теориями регуляции функций организма стали рефлекторная теория и теория функциональных систем [11].

Рефлекторная теория постулирует сигнальный принцип поведения человека и животных. Раздражение является сигналом последующего действия [12]. Рефлекс – это ответная реакция организма на раздражение рецепторов с помощью нервной системы. Рефлекторная теория описывает предопределенность поведенческих ответов организма на раздражения. Настоящее определяется прошлым. И.М. Сеченов (1829–1905) в книге «Рефлексы головного мозга» (1863) говорил, что «...все сознательные и бессознательные действия человека – суть рефлексы» [13, с. 395]. С точки зрения рефлекторной теории внешние раздражения, например, сигнальный выстрел на старте, определяет моторную активность спортсмена на соревновании.

В отличие от рефлекторных представлений о поведении с помощью условных и безусловных рефлексов теория функциональных систем рассматривает поведение как совокупность действий организма, определяемых будущим результатом поведения, а не как следствие предыдущих внешних и внутренних раздражений. Внутримозговая организация процессов поведения обеспечивает опережающее отражение действительности [1, 11]. Взаимодействие внутримозговых процессов, обеспечивающих целенаправленное поведение, раскрыто П.К. Анохиным [14, 15] и детализировано в последующих работах К.В. Судакова [1–5].

Теория функциональных систем базируется на научно обоснованных постулатах.

1. Результат деятельности организма является фактором, образующим функциональную систему.
2. Функциональные системы организованы по принципу саморегуляции гомеостатических результатов организма.
3. Функциональные системы различного уровня организации обладают сходством строения или изоморфизмом.
4. Достижение конечного результата деятельности организма происходит за счет направленного на результат взаимодействия элементов функциональной системы.
5. Функциональные системы разной сложности организации взаимодействуют между собой для достижения полезного приспособительного резуль-

тата по закону иерархии. Более сложные функциональные системы используют результаты более простых систем.

6. Изменение параметров результата одной гомеостатической функциональной системы приводит к отклонению результатов других функциональных систем с достижением нового уровня гомеостаза, что называют мультипараметрическим регулированием функций организма [3].

Спортивная деятельность является совокупностью двигательных актов спортсмена, направленных на реализацию его спортивных навыков в определенном виде спорта и достижением определенного спортивного результата. Спортивные результаты и рекорды являются высшим проявлением целенаправленной деятельности спортсмена. Именно ради спортивных результатов осуществляется тренировочный процесс и вся спортивная деятельность спортсмена. С точки зрения теории функциональных систем они представляют собой конечные результаты спортивной деятельности, к которым стремится каждый спортсмен. Интеграция внутренних процессов организма и факторов внешней среды в функциональные системы целенаправленного поведения спортсмена происходит за счет спортивных результатов, которые и образуют эти системы. Системообразующие факторы избирательно мобилизуют функциональные процессы организма, обеспечивающие резервные возможности спортсмена [16–18].

Спортивный результат предопределяет взаимодействие психических и физиологических процессов в организме спортсмена, определяющих

физиологические возможности его спортивной деятельности (рис. 1).

Исходное состояние спортсменов формируется на основе нескольких психофизиологических процессов.

1. Внутренняя потребность в достижении спортивного результата является побудительной причиной целенаправленного поведения спортсмена. Она относится к социальным потребностям человека, которые зарождаются в процессе мышления в ассоциативной коре больших полушарий головного мозга и сначала не осознаются.

2. Внутренняя потребность переводится в нейронах подкорковых центров головного мозга в мотивационное возбуждение, и мотивация к достижению спортивного результата осознается спортсменом. Возникновение мотивации происходит не постепенно, а мгновенно при достижении внутренней потребности критического уровня, что происходит в ходе тренировочного процесса или в предстартовом состоянии спортсмена на соревнованиях. Мотивация спортсмена всегда ориентирована на достижение максимально возможного спортивного результата и победу спортсмена на соревновании. Показано, что мотивационное возбуждение при биологических потребностях распространяется из гипоталамуса к коре больших полушарий мозга, захватывая лимбическую систему и ретикулярную формацию [19]. Можно считать, что нейрофизиологические механизмы мотивации достижения спортивного результата не отличаются от механизмов иных мотиваций.

При одновременном возникновении других — социальных и биологических мотиваций — спортивная

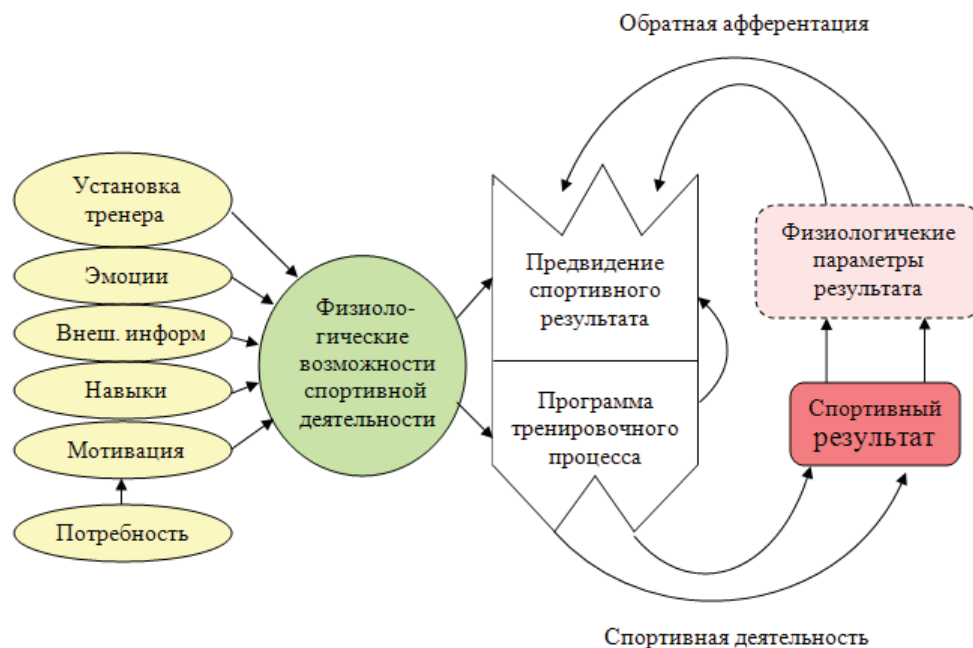


Рис. 1. Центральная архитектура доминирующей функциональной системы достижения спортивного результата спортсменом

мотивация взаимодействует с ними по доминантному принципу [19]. Мотивация к достижению спортивного результата удовлетворяется в первую очередь, когда ее сила превалирует над величинами других мотиваций. В спорте высших достижений спортивная мотивация всегда бывает доминирующей.

3. Ведущее значение для организации адекватной спортивной деятельности имеют отработанные в ходе тренировок локомоторные навыки выполнения спортивных движений. Мотивация к достижению спортивного результата и накопленные навыки взаимодействуют в корково-подкорковых центрах головного мозга. Мотивационное возбуждение нервных центров активно извлекает накопленный спортивный опыт из памяти, и каждое удачное удовлетворение спортивной мотивации обогащает индивидуальный опыт спортсмена. В соответствии с законом оптимума мотивации [19] наилучшее извлечение накопленного спортивного опыта из памяти и достижение высокого спортивного результата происходит при оптимальной величине мотивации. Оптимум мотивации зависит от подготовленности спортсмена к соревнованию в процессе тренировок. При недостаточной подготовке спортсмена требуется более сильная мотивация для достижения спортивного результата, а при достаточной подготовке спортсмена его мотивация к победе не должна быть чрезмерной, поскольку сопровождающие ее эмоции могут дезорганизовать его спортивную деятельность и снизить результативность этой деятельности.

4. Внешняя информация, постоянно поступающая через сенсорные системы в мозг спортсмена в процессе тренировочной и соревновательной деятельности, изменяет поведение спортсмена в соответствии с возникающей обстановкой. Внимание спортсмена направлено на отбор внешней информации, способствующей достижению спортивного результата [20, 21].

5. Субъективная оценка спортсменом его внутреннего состояния формируется в эмоциогенных центрах лимбической системы мозга. Эмоциональная оценка дается как мотивации и уровню спортивного мастерства, так и внешней информации [22]. Выраженность эмоционального напряжения оценивают с помощью субъективной оценки спортсменом своих эмоций при ответе на психологические вопросники [23, 24], параметров variability сердечного ритма [25] и неравномерности ритма дыхания [26]. Доминирующее эмоциональное напряжение может способствовать или препятствовать достижению спортивного результата [17, 18, 22]. Случаи спортивных неудач на соревнованиях возможны как при пониженном, так и чрезмерно повышенном эмоциональном напряжении спортсмена [17, 18].

6. Взаимодействие мотивации, накопленного опыта, внешней информации и эмоционального фона создает у спортсмена определенную установку сознания [27] на достижение планируемого спортивного результата. При этом сознание спортсмена концентрируется на внутренних и внешних процессах, способствующих достижению высокого спортивного результата. Сознание спортсмена сосредотачивается на спортивной деятельности, и другие внешние события и изменения функций организма при физическом напряжении становятся для него второстепенными. Побочные внешние раздражители и внутренние психофизиологические процессы временно вытесняются из мыслительно-эмоциональных процессов мозга спортсмена.

Словесная инструкция тренера, его советы и пожелания окончательно корректируют установку сознания спортсмена на спортивный результат. Указания опытного тренера помогают спортсмену правильно выполнить определенную последовательность необходимых действий в процессе тренировочной и соревновательной деятельности. Советы и напутствия тренера являются дополнительными компонентами формирования установки сознания спортсмена на достижение высокого спортивного результата. Состояние спортсмена перед стартом количественно определяют по его интегральным психофизиологическим параметрам [28].

Взаимодействие внутренней и внешней информации происходит в мозге на стадии афферентного синтеза, который заканчивается принятием решения о способах достижения спортивного результата и формированием программы моторной активности спортсмена. Одновременно в нервных центрах возникает акцептор ожидаемого спортсменом результата его деятельности.

Согласно представлениям о внутримозговой организации целенаправленного поведения взаимодействие внутренней и внешней информации происходит в мозге на стадии афферентного синтеза. Афферентный синтез психофизиологических процессов заканчивается принятием решения о способах достижения потребного результата поведения [1, 3, 14, 15]. Афферентный синтез внутренней и внешней информации протекает у спортсменов длительно. Принятие решения о способах достижения спортивного результата является мгновенным процессом и знаменует окончание афферентного синтеза. Сразу после окончания афферентного синтеза в ассоциативных центрах мозга возникает устойчивая программа спортивной деятельности, направленной на достижение спортивного результата. В подкорковых центрах (мозжечке, стриопаллидарной системе и таламусе) план будущей спортивной деятельности уточняется, и возбуждение, достигнув моторной коры, передается от нее к мотонейронам спинного мозга по пирамидной системе.

Одновременно в ассоциативных отделах коры больших полушарий головного мозга и лимбической системе формируется акцептор ожидаемого спортсменом результата его деятельности. Это аппарат предвидения параметров будущего спортивного результата. В нем хранится информация о предстоящих спортивных действиях спортсмена и параметрах планируемого будущего спортивного результата [3, 15, 22].

После окончания соревновательного процесса информация о параметрах спортивного результата возвращается в центральную нервную систему спортсмена с помощью обратной афферентации и оценивается в акцепторе результата действия. Происходит как логическая, так и эмоциональная оценка результата спортивной деятельности. В случае совпадения параметров планируемого результата с параметрами достигнутого результата в эмоциональных центрах мозга формируются положительные эмоции, которые запоминаются и создают положительный фон для последующего успешного выступления спортсмена на соревнованиях. При несовпадении этих параметров возникают отрицательные эмоции, которые заставляют переосмыслить подготовку спортсмена к высоким спортивным результатам на будущих соревнованиях [22].

Следовательно, теория функциональных систем П.К. Анохина стала тем направлением в психофизиологической науке, которое позволило оценить тренировочный процесс и соревновательную деятельность спортсменов с принципиально новых научно-обоснованных позиций, выявляя наиболее значимые процессы регуляции физиологических функций спортсменов.

СИСТЕМНОЕ КВАНТОВАНИЕ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Разнообразие строения и функций живой материи следует философскому закону о единстве прерывности и непрерывности всего мироздания [6]. Концепция системного квантования процессов жизнедеятельности описывает прерывно-непрерывные закономерности организации функций организма [6]. Разработанная К.В. Судаковым концепция, как составная часть теории функциональных систем, оказалась применимой для исследования функциональных процессов в спортивной деятельности [7].

Процессы жизнедеятельности складываются из дискретных этапов, направленных на удовлетворение ведущих потребностей организма. По аналогии с квантами в физике, под которыми понимают неделимую порцию какого-либо физического процесса, в теории функциональных систем они названы системными квантами. Каждый системный квант является единицей определенного функционального процесса организма, этапом жизнедеятельности

индивидуума от возникновения потребности в сохранении постоянства внутренней среды организма до ее удовлетворения [26]. Конечные результаты поведения достигаются через получение промежуточных результатов поведения [6, 7]. Каждый этап поведения включает центральные механизмы построения поведения, описанные в теории функциональных систем организма [3, 14, 15].

Концепция системного квантования процессов жизнедеятельности выделяет общие свойства системных квантов.

1. Они обладают одновременно свойствами частицы и волны. Каждый системный квант обладает свойствами, отличающими его от предыдущего и последующего кванта, и одновременно они частично имеют свойства колебательного процесса между потребностью и величиной результата, которого планируется достичь.

2. Системные кванты начинаются при достижении внутренней потребности критической величины, что было названо триггерным механизмом.

3. Каждый системный квант поведения состоит из промежуточных этапов, в ходе которых происходит системная внутримозговая организация поведения.

4. Взаимодействие потребности и достижения конечного результата через ряд промежуточных результатов происходит с помощью различных нейрогуморальных процессов регуляции без потери информационного смысла.

5. Функциональные процессы организма, отражающие его потребность, и процессы удовлетворения потребности взаимодействуют в нервных центрах по голографическому принципу, аналогичному принципу взаимодействия опорных и предметных волн при интерференции света.

6. Системные кванты взаимодействуют между собой в виде последовательных, иерархических и конкурентных влияний.

7. Системные кванты объединяются в квантовый континуум за счет влияния предыдущих квантов на последующие [3, 6, 7].

С.К. Судаков предвидел перспективность исследования спортивной деятельности с позиции системного квантования поведения. Каждый системный квант спортивной деятельности возникает за счет ведущей в данный момент спортивной потребности организма. Он заключается в целенаправленном поведении спортсмена от возникновения внутренней спортивной потребности до достижения запланированного спортивного результата, удовлетворяющего эту потребность. Системные кванты спортивной деятельности представляют собой дискретные отрезки тренировочного и соревновательного поведения спортсмена от начала действий спортсмена по удовлетворению его спортивной потребности до достижения спортивного результата [17, 18].

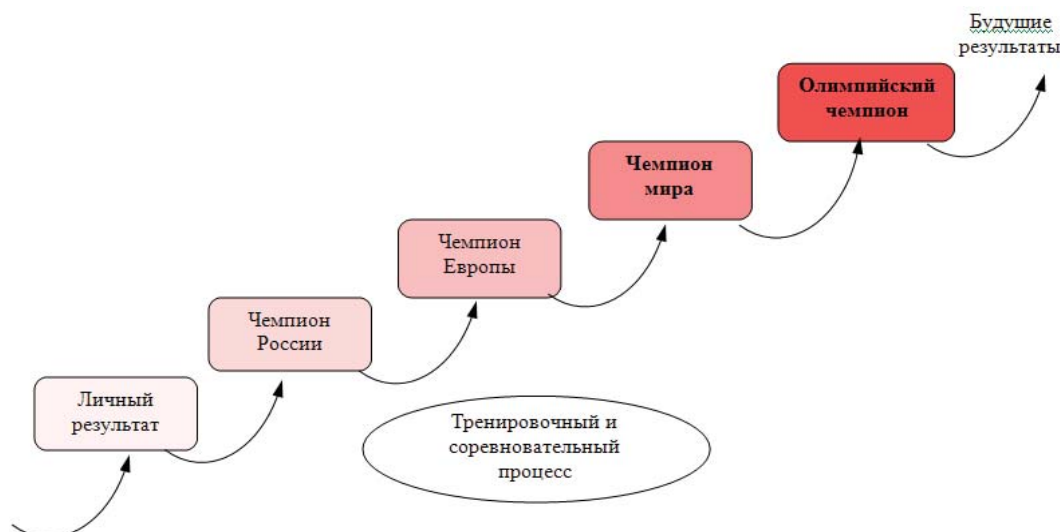


Рис. 2. Континуум результатов системных квантов спортивной деятельности спортсмена

Тренировочная и соревновательная деятельность спортсмена включает последовательность скоординированных двигательных актов с достижением ряда промежуточных результатов спортивной деятельности. Информация об этапных результатах деятельности спортсмена поступает в его мозг для оценки. При достижении каждого промежуточного результата потребность в достижении спортивного результата частично удовлетворяется. При отсутствии достижения одного или нескольких этапных результатов потребность спортсмена не удовлетворяется, что вынуждает его внести коррекцию в свою последующую спортивную деятельность. Внешние события могут вносить изменения в организацию процессов системных квантов спортивной деятельности, помогая или мешая достижению желаемого спортивного результата.

Закономерности организации системных квантов спортивной деятельности включают описанные П.К. Анохиным внутримозговые процессы организации целенаправленного поведения [14, 15]. Каждый системный квант спортивной деятельности, направленной на результат, начинается с формирования исходного психофизиологического состояния спортсмена, возникающего в мозге при взаимодействии мотивации, памяти, эмоциональных переживаний и обстановочной информации.

Итоговая оценка спортивной деятельности складывается из оценки сначала промежуточных результатов и затем конечного результата. Системный квант спортивной деятельности, направленной на результат, завершается полным удовлетворением внутренней потребности спортсмена к достижению высокого спортивного результата. Одновременно происходит позитивная логическая и эмоциональная оценка достигнутого спортивно-

го результата. После окончания системного кванта спортивной деятельности немедленно начинается очередной системный квант поведения спортсмена, направленный на восстановление функций организма и подготовку к последующей спортивной деятельности.

Одновременно с дискретными свойствами системные кванты спортивной деятельности обладают волновыми свойствами [3, 6, 7]. Организующие системные кванты волны обусловлены колебаниями между психофизиологическими процессами, определяющими спортивную деятельность, и величиной недостигнутого конечного спортивного результата на промежуточных этапах деятельности спортсмена [28].

Спортивная деятельность каждого спортсмена складывается из последовательных системных квантов, направленных на достижение спортивных результатов. Каждый системный квант спортивной деятельности заканчивается достижением спортивного результата и его оценкой в акцепторе результата действия спортсмена. Вслед за этим возникает системный квант спортивной деятельности, направленный на достижение последующего спортивного результата, удовлетворяющего очередную спортивную потребность. Каждый последующий системный квант спортивной деятельности формируется с использованием предыдущих навыков достижения спортивного результата, а также освоением новых навыков [18]. Этапное удовлетворение потребности спортсмена в достижении высокого спортивного результата в ходе каждого системного кванта спортивной деятельности сливается в континуум системных квантов спортсмена в процессе его тренировочной и соревновательной деятельности (рис. 2).

Для практического применения концепции системного квантования были разработаны общие принципы исследования системных квантов поведения.

1. Изучаемое поведение должно состоять из нескольких последовательных однотипных, иерархических или конкурентных этапов.

2. Поведение должно строиться на основе инструкции, заданной исследователем.

3. Должны быть зарегистрированы количественные параметры этапных и конечных результатов поведения.

4. Необходимо измерение исходной потребности и, при необходимости, уровня мастерства, эмоционального настроя и обстановочной информации перед началом исследования.

5. Должен быть налажен канал обратной связи, информирующий испытуемого о результате каждого этапа поведения.

6. Поведение должно усложняться на каждом последующем этапе для выявления предельных возможностей испытуемого.

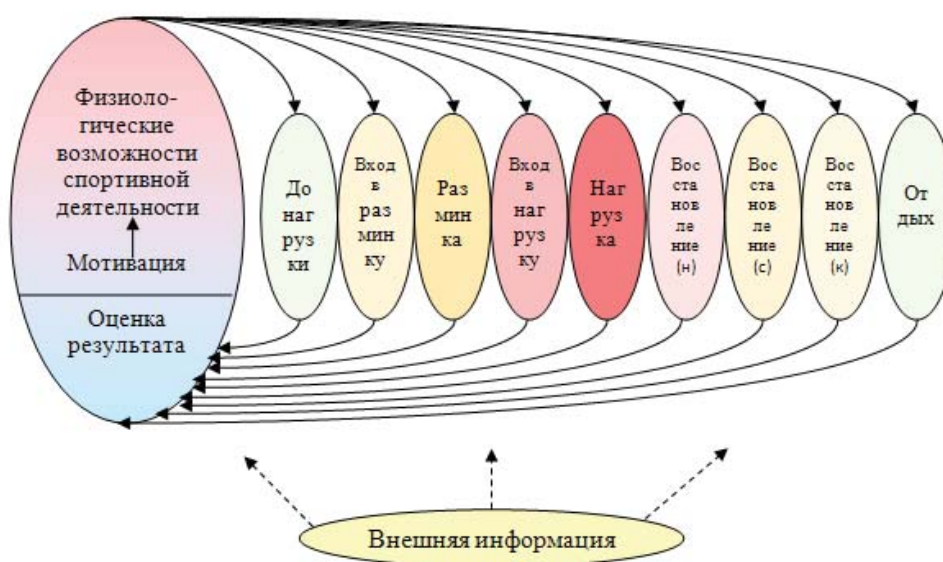
7. Исследование поведения должно быть проведено несколько раз при изменении уровня мотивации, обеспечивающей достижение этапных и конечного результатов, и уровень мотивации должен задаваться соответствующей инструкцией исследователя [29].

Концепция системного квантования процессов жизнедеятельности стала основой для нашего исследования тренировочного процесса спортсменов на велоэргометре. Каждый системный квант тренировочного процесса спортсменов включал 9 этапов (рис. 3).

Каждый этап системного кванта тренировочного процесса спортсменов заканчивался определенным поведенческим этапным результатом и субъективно оценивался спортсменами. Окончательным результатом тренировочного процесса для каждого спортсмена было успешное выполнение всех последовательных этапов системного кванта спортивной деятельности. Исследование тренировочного процесса спортсменов с использованием принципов системного квантования поведения давало возможность сопоставлять изменяющиеся в динамике физиологические параметры с этапными результатами тренировки каждого спортсмена [16].

На каждом этапе вращения педалей велоэргометра у спортсменов измеряли сердечно-сосудистые, дыхательные и электромиографические параметры. Параметры variability сердечного ритма сопоставляли с тонусом симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС), что имело значение для анализа системных механизмов регуляции функций спортсменов на последовательных этапах исследуемого системного кванта спортивной деятельности. У разных спортсменов были индивидуальные величины физиологических параметров, но у всех была одинаковая динамика изменений этих параметров при физической нагрузке.

В предстартовом состоянии спортсменов частота сердечных сокращений (ЧСС) была ниже средней ЧСС людей в покое, что было за счет увеличения тонуса ПНС и свидетельствовало о хорошей подготовке обследуемых спортсменов. При разминке ЧСС постепенно увеличивалась, и разброс длительности сердечных циклов уменьшался. Это было связано с увеличением тонуса СНС. При физической



(н), (с), (к) – начало, середина и конец восстановления физиологических функций

Рис. 3. Системный квант тренировочного процесса спортсмена

нагрузке спортсменов максимально увеличивал скорость вращения педалей велоэргометра. ЧСС еще больше увеличивалась и вариабельность сердечного ритма становилась минимальной, что происходило за счет максимального усиления тонуса СНС. Окончание работы на велоэргометре происходило по команде исследователя, когда ЧСС достигала критической величины, вслед за которой могли происходить неоправданные перегрузки спортсменов. Критическое значение ЧСС предварительно вычисляли индивидуально для каждого спортсмена [23, 24, 30]. При выходе спортсменов из нагрузки ЧСС постепенно уменьшалась и значительно увеличивалась вариабельность сердечного ритма. Это было обусловлено увеличением тонуса ПНС. После окончания выхода спортсменов из нагрузки и начала отдыха ЧСС оставалась выше предстартового уровня. Разброс ЧСС был меньше, чем в предстартовом состоянии. Это было связано с частично оставшимся повышенным тонусом СНС.

Проведенные нами серии таких исследований физиологических процессов при напряжении и сопоставление функциональных перестроек в гомеостатических функциональных системах организма с этапными результатами и конечным спортивным результатом позволило определить количественные параметры «физиологической цены» достижения этих результатов.

Следовательно, количественный анализ системных квантов спортивной деятельности, связанный с «физиологической ценой» выполняемой работы, открывает новые перспективы в управлении тренировочным процессом и соревновательной деятельностью спортсмена.

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ УТОМЛЕНИЯ СПОРТСМЕНОВ

Экстремальные нагрузки в спорте высших достижений предъявляют высокие требования к физиологическим процессам организма спортсмена. Однако работоспособность спортсмена всегда уменьшается в ходе спортивной деятельности. Физическое напряжение приводит к нарушению координации функций спортсмена. Особенно это проявляется при работе спортсмена на пределе его функциональных возможностей. Снижение эффективности достижения спортивного результата обусловлено процессами утомления в функциональных системах организма. При этом происходят изменения физиологических процессов во всех функциональных системах организма [8, 9, 31]. Утомление субъективно оценивается спортсменом как чувство усталости, ощущение невозможности продолжать спортивную деятельность [32].

В начале физического напряжения процессы утомления могут иметь положительное значение,

предотвращая истощения функционального потенциала организма, что считается биологически целесообразной охранительной реакцией организма [33]. Утомление стимулирует резервные возможности организма, совершенствует спортивную деятельность, направленную на достижение высоких спортивных результатов. При длительном физическом напряжении происходит истощение функциональных резервов организма. Утомление переходит в переутомление, и временное снижение работоспособности становится устойчивым.

Работоспособность спортсмена, формируемая регулярными тренировками, и запланированный спортивный результат исходно определяют функциональные возможности спортивной деятельности. Нервная и гормональная регуляция приспособляют интенсивность двигательных и вегетативных функций спортсмена к оптимальному способу достижения спортивного результата.

Психофизиологические процессы мозга спортсмена ухудшаются при угасании мотивации, утраты части спортивных навыков, эмоциональном перенапряжении, завышенным требованиям к достижению спортивного результата, памяти о предыдущих неудачах в спортивных соревнованиях [34]. Нарушение внутренних механизмов регуляции функций спортсмена может дополняться стрессовой обстановкой на соревнованиях [35].

Основным фактором утомления является нарушение согласованной работы нервно-мышечной системы в ходе спортивной деятельности. Главным механизмом снижения спортивной деятельности является утомление процессов возбуждения в центральной нервной системе. В основе центрального утомления лежит низкая лабильность нервных центров и истощение медиаторов в синапсах, обеспечивающих проведение возбуждения между корково-подкорковыми центрами головного мозга. Центральное утомление опережает периферическое утомление нервно-мышечной системы [36–38].

Дополнительным фактором снижения работоспособности является утомление в периферических нервно-мышечных синапсах, что связано с уменьшением чувствительности постсинаптических рецепторов к медиатору ацетилхолину при его ритмическом воздействии на постсинаптическую мембрану. Одновременно уменьшаются запасы ацетилхолина в везикулах пресинаптических нервных окончаний при их длительном возбуждении, распространяющемся из спинного мозга к работающим мышцам. Скелетная мускулатура спортсмена утомляется в последнюю очередь. Уменьшение силы и скорости сокращения мышц обусловило снижение в них запасов макроэргических фосфатов и кальция, который обеспечивает взаимодействие сократительных белков актина и миозина в мышцах. Накопление углекислого газа и молочной кис-

лоты сдвигает рН в кислую сторону, что замедляет скорость биохимических реакций в мышцах [39].

Существенная роль в процессах утомления в спортивной деятельности принадлежит уменьшению эффективности обеспечения нервно-мышечной системы вегетативными процессами организма. При субмаксимальных и максимальных спортивных нагрузках происходит утомление миокарда, и работоспособность сердца уменьшается. При длительном напряжении спортсмена ухудшаются функции внешнего, внутреннего и тканевого дыхания. Частота и глубина дыхания не удовлетворяет кислородный запрос скелетной мускулатуры. Нарастает кислородный долг перед работающими мышцами и внутренними органами. Кислородная емкость крови уменьшается в связи с участием гемоглобиновой буферной системы крови в поддержании кислотно-щелочного равновесия в крови и тканях. При длительной физической работе развивается компенсированный газометаболический ацидоз, который обусловлен накоплением в крови и тканях двуокиси углерода, лактата и аммиака. Буферная емкость крови уменьшается, создавая угрозу нарушения функциональных процессов организма. Происходит изменение водно-солевого баланса организма. Обильное потоотделение и испарение воды при форсированном дыхании спортсмена увеличивает осмотическое давление и вязкость крови. Потеря внутриклеточной жидкости приводит к нарушению функций клеток. Потеря организмом ионов натрия, калия, кальция и хлора изменяет процессы возбуждения в нервной системе и работающих мышцах [39–41].

Комбинация нарушений психофизиологических, нервно-мышечных и вегетативных процессов орга-

низма приводит к уменьшению работоспособности нервно-мышечной системы спортсмена. Утомление спортсмена приводит к снижению его результативной деятельности (рис. 4).

Механизмы развития утомления обусловлены мощностью и длительностью физической нагрузки, характером и сложностью спортивной деятельности в различных видах спорта, а также адаптивными реакциями организма при выполнении физической работы большого объема и интенсивности [33, 42]. Так, например, последовательность возникновения процессов утомления имеет особенности в различных видах беговой работы и индивидуальна для каждого спортсмена. В спринте преобладают анаэробные алактатные процессы утомления в работающей скелетной мускулатуре за счет стремительного истощения запасов АТФ и креатинфосфата в течение 15–30 с. Одновременно развиваются центральные механизмы утомления. Центральное утомление опережает периферическое утомление в нервно-мышечной системе [42]. При работе спортсменов с субмаксимальной интенсивностью на средних дистанциях происходят как лактатные анаэробные, так и аэробные процессы окисления. Начинают появляться эффекты гипоксии, гипокании и накопления продуктов окисления в работающих мышцах. Нарастают нарушения в дыхательной и сердечно-сосудистой системе [43]. На стайерских дистанциях возникают глубокие метаболические аэробные изменения, накапливаются токсические продукты обмена, нарушается водно-солевой баланс, изменяются клеточные и молекулярные процессы возбуждения в центральной и периферической нервной системе [39–41].

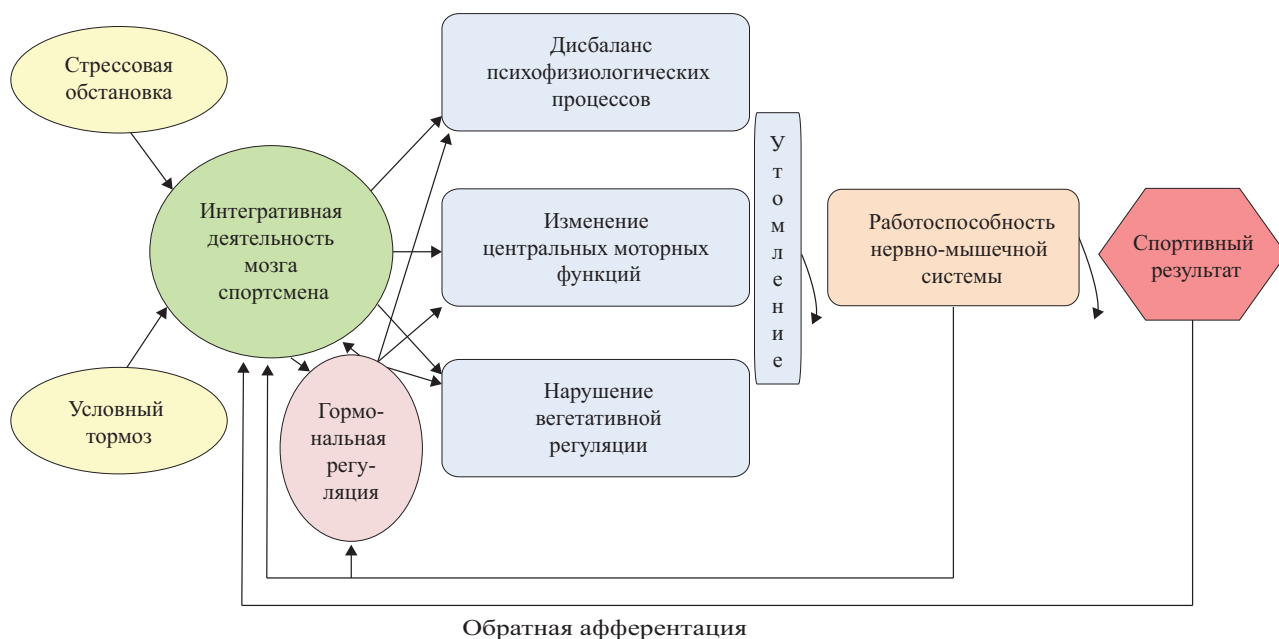


Рис. 4. Взаимодействие системных процессов утомления, снижающих эффективность спортивной деятельности

Процессы утомления при различных режимах циклической работы спортсменов не являются независимыми друг от друга. Взаимодействуя между собой, они образуют элементы системной организации поведенческих и гомеостатических процессов, обеспечивающих результат спортсмена. Комбинация различных нарушений функций организма приводит к уменьшению работоспособности нервно-мышечной системы спортсмена. Интегральная оценка этих изменений в организме характеризует утомление спортсмена, выражающееся в ограничении выполнения циклической работы [31].

Несмотря на различные механизмы формирования утомления, анализ спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем дает возможность тренеру не только оценивать состояние спортсмена, но и качественно управлять тренировочным процессом, ориентированным на достижение спортивного результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спортивные результаты в спорте высших достижений обеспечиваются адаптационными изменениями всех функциональных систем организма через компенсаторные механизмы саморегуляции физиологических функций спортсменов. В организме спортсменов формируются новые метаболические взаимоотношения, которые создают основу для тренировочной и соревновательной деятельности спортсменов. Дополнительные и уникальные возможности в данном вопросе открывает теория функциональных систем, разработанная П.К. Анохиным и К.В. Судаковым, которая с принципиально новых позиций системного квантования процессов жизнедеятельности позволяет понять физиологические закономерности при выполнении тренировочной и соревновательной работы большого объема и интенсивности. Несмотря на различие физиологических процессов при выполнении анаэробной и аэробной работы, а также особенности механизмов формирования утомления анализ спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем позволяет не только оценивать функциональное состояние спортсменов, но и качественно управлять тренировочным процессом, ориентированным на достижение высоких спортивных результатов.

Список литературы

1. Судаков К.В. Избранные труды. М.: ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН; 2007; 1: 343. [Sudakov K.V. Selected works. Moscow: Anokhin Research Institute of Normal Physiology. Russian Academy of Medical Sciences. 2007; 1: 343 (in Russian).]
2. Судаков К.В., Кузичев И.А., Николаев А.Б., Шелканов В.И. Эволюция терминологии и схем функциональных систем в научной школе П.К. Анохина. М.: Европейские полиграфические системы; 2010: 238. [Sudakov K.V., Kuzichev I.A., Nikolaev A.B., Shchelkanov V.I. Evolution of terminology and schemes of functional systems in the scientific school of P.K. Anokhin. Moscow: European printing system; 2010: 238 (in Russian).]
3. Судаков К.В. Функциональные системы. М.: РАМН; 2011: 320. [Sudakov K.V. Functional systems. Moscow: RAMS; 2011: 320 (in Russian).]
4. Судаков К.В., Андрианов В.В., Вагин Ю.Е. и др. Нормальная физиология. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2012: 880. [Sudakov K.V., Andrianov V.V., Vagin Yu.Y. et al. Normal physiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 880 (in Russian).]
5. Судаков К.В. (ред.), Андрианов В.В., Вагин Ю.Е., Киселев И.И. Физиология человека: Атлас динамических схем. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2015: 416. [Sudakov K.V. (ed.), Andrianov V.V., Vagin Yu.Y., Kiselev I. Human Physiology: Atlas of dynamic circuits. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 416 (in Russian).]
6. Судаков К.В. (ред.), Вагин Ю.Е., Андрианов В.В. и др. Кванты жизнедеятельности. М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; 1993: 260. [Sudakov K.V. (ed.), Vagin Yu.Y., Andrianov V.V. et al. Quanta of life. Moscow: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; 1993: 260 (in Russian).]
7. Судаков К.В. (ред.), Агаянц Г.Ц., Вагин Ю.Е. и др. Системокванты физиологических процессов. М.: Международный гуманитарный фонд арменоведения; 1997: 152. [Sudakov K.V. (ed.), Agayants G.T., Vagin Yu.Y. et al. Sistem quanta of physiological processes. Moscow: International Humanitarian Fund for Armenian Studies; 1997: 152 (in Russian).]
8. Фудин Н.А. Газовый гомеостазис (произвольное формирование нового стереотипа дыхания). Тула: Тульский полиграфист; 2004: 216. [Fudin N.A. Gas homeostasis (Spontaneous formation of a new stereotype of breathing). Tula: Tula polygraphist; 2004: 216 (in Russian).]
9. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. М.: Известия; 2011: 460. [Fudin N.A., Khadartsev A.A., Orlov V.A. Biomedical technologies in sports. Moscow: Izvestia, 2011: 460 (in Russian).]
10. Ильина И.В. Культура здоровья как основа формирования качества жизни. Вестник восстановительной медицины. 2011; 6: 52–54. [Ilyin I.V. Health culture as a basis of the quality of life. Journal of restorative medicine and rehabilitation. 2011; 6: 52–54 (in Russian).]
11. Вагин Ю.Е. Физиология — теоретическая основа медицины. Сеченовский вестник. 2013; 14(4): 18–24.

- [Vagin Yu. Physiology - the theoretical basis of medicine. *Sechenovsky Vestnik*. 2013; 14(4): 18–24 (in Russian).]
12. Судаков К.В. И.М. Сеченов не был «отъявленным материалистом». *Сеченовский вестник*. 2013; 14(4): 5–8. [Sudakov K.V. I.M. Sechenov was not “an inveterate materialist”. *Sechenovskiy Vestnik*. 2013; 14(4): 5–8 (in Russian).]
 13. Сеченов И.М. Биография. Главные труды. СПб.: ДЕАН; 2004: 816. [Sechenov I.M. Biography. Major works. St. Petersburg: Dean; 2004: 816 (in Russian).]
 14. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина; 1968: 546. [Anokhin P.K. Biology and neurophysiology of the conditional reflex. Moscow: Medicine; 1968: 546 (in Russian).]
 15. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина; 1975: 446. [Anokhin P.K. Essays on the physiology of functional systems. Moscow: Medicine; 1975: 446 (in Russian).]
 16. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Классина С.Я. Методология теории функциональных систем как новый подход к управлению тренировочным процессом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19(4): 118–122. [Fudin N.A., Vagin Yu.Y., Klassina S.Y. Methodology of the functional systems theory. *Bulletin of new medical technologies*. 2012; 19(4): 118–122 (in Russian).]
 17. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е. Системная организация спортивной деятельности// Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013; 1(2–82): 1–5. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.htm> (дата обращения: 12.04.2016). [Fudin N.A., Vagin Yu.Y. System organization of sporting activities. *Bulletin of new medical technologies (e-magazine)*. 2013; 1(2–82): 1–5. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.htm> (accessed April 12, 2016) (in Russian).]
 18. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Вагина М.Ю. Теория функциональных систем и результативная деятельность спортсменов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2013; 2: 17–22. [Fudin N.A., Vagin Yu.Y., Vagina M.Y. The theory of functional systems and the effectiveness of the athletes. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2013; 2: 17–22 (in Russian).]
 19. Судаков К.В. Избранные труды. М.: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН; 2008; 2: 484. [Sudakov K.V. Selected works. Anokhin Institute of Normal Physiology. Moscow: Russian Academy of Medical Sciences. 2008; 2: 484 (in Russian).]
 20. Ильин Е.П. Психология спорта. СПб.: Питер; 2008: 352. [Ilyin E.P. Sports Psychology. St. Petersburg: Peter; 2008: 352 (in Russian).]
 21. Родионова А.В. (ред.). Психология физической культуры и спорта. М.: Академия; 2010: 368. [Rodionova A.V. (ed.). Psychology of Physical Culture and Sports. Moscow: Academia; 2010: 368 (in Russian).]
 22. Судаков К.В. Избранные труды. М.: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН; 2012; 3: 534. [Sudakov K.V. Selected works. Moscow: Anokhin Institute of Normal Physiology. Russian Academy of Medical Sciences; 2008; 2: 484 (in Russian).]
 23. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Восстановительные эффекты тепловых воздействий после интенсивной физической нагрузки. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20(4): 74–78. [Fudin N.A., Klassina S.Y., Vagin Yu.Y. Regenerative effects of thermal effects after intense physical activity. *Bulletin of new medical technologies*. 2013; 20(4): 74–78 (in Russian).]
 24. Фудин Н.А., Классина С.Я., Вагин Ю.Е. Ритмические тепловые воздействия как нелекарственное средство реабилитации функционального состояния спортсменов после интенсивной физической нагрузки. *Теория и практика физической культуры*. 2014; 9: 94–97. [Fudin N.A., Klassina S.Y., Vagin Yu.Y. Rhythmic thermal effects as a non-drug means of rehabilitation of the functional state of athletes after intense physical activity. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2014; 9: 94–97 (in Russian).]
 25. Вагин Ю.Е., Зеленкова И.Е., Фудин Н.А. Системные механизмы целенаправленного увеличения задержки дыхания при спортивной деятельности. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2015; 2: 24–32. [Vagin Yu.Y., Zelenkova I.E., Fudin N.A. System mechanisms targeted to increase breath-holding during sporting activities. *Sports Medicine: Science and Practice*. 2015; 2: 24–32 (in Russian).]
 26. Вагин Ю.Е. Неравномерность ритма дыхания как показатель эмоционального напряжения. *Сеченовский вестник*. 2015; 20(2): 13–23. [Vagin Yu.Y. The unevenness of the rhythm of respiration as an indicator of emotional stress. *Sechenovskiy Vestnik*. 2015; 20(2): 13–23 (in Russian).]
 27. Лукацкий М.А., Остренкова М.Е. Психология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 584. [Lukatsky M.A., Ostrenkova M.E. Psychology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 584 (in Russian).]
 28. Вагин Ю.Е., Вагина М.Ю. Волновые процессы системоквантов спортивной деятельности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19(4): 21–23. [Vagin Yu.Y., Vagina M.Y. Wave processes in system quanta of sports activity. *Bulletin of new medical technologies*. 2012; 19(4): 21–23 (in Russian).]
 29. Вагин Ю.Е., Фудин Н.А., Классина С.Я. и др. Системные процессы спортивной деятельности. В: Материалы IV Международной междисциплинарной конференции «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций». М.: РАН; 2015: 114–116. [Vagin Yu.Y., Fudin N.A., Klassina S.Y. et al. System processes in sporting activities. In: Proceedings of the IV International Interdisciplinary Conference “Modern problems of the system of regulation of physiological functions”. Moscow: RAS; 2015: 114–116 (in Russian).]

30. Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А. и др. Системный подход к изучению ступенчато-дозированных физических нагрузок у спортсменов различного возраста на беговой дорожке. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(2): 95–100.
[Fudin N.A., Sudakov K.V., Khadartsev A.A. et al. A systematic approach to the study of stepwise dose of physical activity in athletes of different ages on the treadmill. *Bulletin of new medical technologies*. 2010; 17(2): 95–100 (in Russian).]
31. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Пугарева С.Н. Системные механизмы утомления при физических нагрузках циклической направленности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21(3): 118–121.
[Fudin N.A., Vagin Yu.Y., Pigareva S.N. System mechanisms of fatigue during exercise cyclical orientation. *Bulletin of new medical technologies*. 2014; 21(3): 118–121 (in Russian).]
32. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учебник. М.: Террапорт, Олимпия-есс; 2001: 520.
[Solodkov A.S., Sologub E.B. Human Physiology. General. Sport. Age: textbook. Moscow: Terra port, Olympia-ess; 2001: 520 (in Russian).]
33. Коц Я.М. Организация произвольного движения. Нейрофизиологические механизмы. М.: Наука; 1975: 227–247.
[Kots Y.M. Organization of voluntary movement. Neurophysiological mechanisms. Moscow: Nauka; 1975: 227–247 (in Russian).]
34. Kahol K., Leyba M.J., Deka M. et al. Effect of fatigue on psychomotor and cognitive skills. *Amer. J. Surgery*. 2008; 195(2): 195–204.
35. Ильин Е.И. Психология спорта. СПб.: Питер; 2012: 352.
[Ilyin E.I. Sports Psychology. St. Petersburg: Peter; 2012: 352 (in Russian).]
36. Nybo L., Rasmussen P. Inadequate cerebral oxygen delivery and cerebral fatigue during strenuous exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2007; 35(3): 110–118.
37. Yang Q., Fang Y., Sun C.-K. et al. Weakening of functional corticomuscular coupling during muscle fatigue. *Brain Research*. 2009; 1250(23): 101–112.
38. Hilty L., Langer N., Pascual-Marqui R. et al. Fatigue-induced increase in intracortical communication between mid/anterior insular and motorcortex during cycling exercise. *Euro. J. Neurosci*. 2011; 34(12): 2035–2042.
39. Allen D.G., Lamb G.D., Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Amer. Phys. Society*. 2008; 88(1): 287–332.
40. Brooks G.A., Fahey T.D., Baldwin K.M. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. NY: McGraw-Hill; 2005: 511.
41. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др. Фармакология спорта. Киев: Олимпийская литература; 2010: 640.
[Gorchakova N.A., Gudivok Y.S., Gunina L.M. et al. Pharmacology of sports. Kiev: Olympic literature; 2010: 640 (in Russian).]
42. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А. Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература; 2000: 503.
[Volkov N.I., Nesen E.N., Osipenko A.A. Biochemistry of muscle activity. Kiev: Olympic literature; 2000: 503 (in Russian).]
43. Григорьев А.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Виноградова О.Л. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте. Методическое пособие. Тула: ИНФРА; 2005: 16.
[Grigoriev A.I., Khadartsev A.A., Fudin N.A., Vinogradov O.L. Electric and laser miostimulation and laser phoresis of biologically active substances in sport: a textbook. Tula: INFRA; 2005: 16 (in Russian).]

УДК 612.273+615

С.А. Шахмарданова,

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Л.Н. Паришина,

д-р хим. наук, главный специалист лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН Иркутского института химии имени
А.Е. Фаворского СО РАН

Б.А. Трофимов,

д-р хим. наук, профессор, академик РАН, заведующий
лабораторией непредельных гетероатомных
соединений ФГБУН Иркутского института химии
имени А.Е. Фаворского СО РАН

П.А. Галенко-Ярошевский,

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

В.В. Тарасов,

канд. фармацевт. наук, заведующий кафедрой
фармакологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России

М.Л. Максимов,

д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

С.С. Сологова,

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

S.A. Shakhmardanova,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

L.N. Parshina,

Doctor of Chemical Sciences, chief specialist,
the Laboratory of Unsaturated Heteroatomic Compounds,
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry

B.A. Trofimov,

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Acad. RAS,
Head of Laboratory of Unsaturated Heteroatomic
Compounds, A.E. Favorsky Irkutsk Institute
of Chemistry

P.A. Galenko-Yaroshevsky,

Doctor of Medical Sciences, Head of Department
of Pharmacology, Kuban State Medical
University

V.V. Tarasov,

Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Head of Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

M.L. Maksimov,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of
Pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University

S.S. Sologova,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
at the Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ АЦЕТАТА ЦИНКА С N-АЛЛЕНИЛ- И N-ИЗОПРОПЕНИЛИМИДАЗОЛАМИ НА МОДЕЛЯХ ГИПОКСИИ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

ANTIHYPoxic ACTIVITY OF ZINC ACETATE COMPLEXES WITH N-ALLENYL- AND N-ISOPROPENYLLIMIDAZOLES ON HYPOXIA MODELS OF VARIOUS ETHIOLOGY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шахмарданова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук,
доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 121019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13,
стр. 1
Тел.: 8 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 11.10.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Swetlana Shakhmardanova, Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor, Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Address: 13/1, Nikitsky Boulevard, Moscow, Russia, 121019
Tel.: +7 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
The article received: October 11, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. В экспериментах на белых нелинейных мышцах-самцах проведено сравнительное исследование антигипоксического действия комплексных соединений ацетата цинка с N-алленил- и N-изопропенилимидазолами, комплексов, иммобилизованных на сульфатированном арабиногалактане, и известных антигипоксантов и/или антиоксидантов: этомерзола, мексидола и нооглютила. Показано, что в условиях острой гипоксии разного генеза комплексы цинка с N-алкенилпроизводными имидазола проявляют выраженный антигипоксический эффект в диапазоне доз 10–100 мг/кг, внутрибрюшинно, на 16–317% увеличивая время жизни животных по сравнению с контрольными группами, что превосходит действие этомерзола (25–100 мг/кг, внутрибрюшинно), мексидола (100 мг/кг, внутрибрюшинно) и нооглютила (25–100 мг/кг, внутрибрюшинно). Иммобилизованные на сульфатированном арабиногалактане комплексы были неэффективны.

Abstract. A comparative study of antihypoxic effect of complex compounds of zinc acetate with N-allenyl- and N-isopropenylimidazole, complexes immobilized on the sulfated arabinogalactan, and well-known antihypoxants, and/or antioxidants: ethomerzol, mexidol and nooglutyl has been conducted on nonlinear white mice-males in experiments. It is shown that in conditions of acute hypoxia of different Genesis, the complexes of zinc with N-alkenylimidazoles showed a pronounced antihypoxic effect in the dose range of 10–100 mg/kg, i/p, on 16–317% life span of animals increasing compared with the control groups of animals that surpasses the effect of known antihypoxants: etomerzol (25–100 mg/kg, i/p), mexidol (100 mg/kg, i/p) and nooglutyl (25–100 mg/kg, i/p). Complexes immobilized on the sulfated arabinogalactan were ineffective.

Ключевые слова. Цинк, комплексы ацетата цинка с N-алкенилимидазолами, антигипоксическая активность, сульфатированный арабиногалактан.

Keywords. Zinc, complexes of zinc acetate with N-alkenylimidazoles, antihypoxic activity, sulfated arabinogalactan.

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека нередко подвергается воздействию различных экзогенных и эндогенных экстремальных факторов [1], одним из которых является гипоксия. Проблема повышения резистентности организма человека к кислородной недостаточности имеет важное значение для военной, морской, авиационной, космической и спортивной медицины. Современные средства фармакологической коррекции гипоксии, к сожалению, не соответствуют требованиям практических врачей из-за небольшой эффективности, узкого диапазона активных доз и нежелательных побочных эффектов. В связи с этим поиск и разработка новых высокоэффективных антигипоксических средств остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической фармакологии.

Синтезированные в лаборатории академика РАН Б.А. Трофимова Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН комплексы цинка с N-алкенилимидазолами продемонстрировали антигипоксическую активность на разных моделях острой гипоксии в широком диапазоне доз [2; 3; 4].

Цинк — эссенциальный микроэлемент, являющийся ключевым более чем в 300 ферментных системах [5; 6]. В структуре супероксиддисмутазы он выполняет функции мощного антиоксиданта, предотвращая процесс перекисного окисления липидов и защищая мембраны клеток от повреждения [7].

Цель настоящей работы — сравнительное исследование антигипоксического действия комплексных соединений ацетата цинка с N-алленил- и N-изопропенилимидазолами [8; 9], в том числе комплексов, иммобилизованных на сульфатированном арабиногалактане, и известных антигипоксантов и/или антиоксидантов: этомерзола, мексидола и нооглютила.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В сравнительном аспекте изучено защитное действие в условиях острой гипоксии комплексов ацетата цинка с N-алленилимидазолами (аллим-1, аллим-2), N-изопропенилимидазолами (пилим-1, пилим-2) и данных комплексов, иммобилизованных на сульфатированном арабиногалактане (g-4, g-5, g-6). Химические формулы исследованных соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1

Химические формулы комплексов ацетата цинка с N-алкенилимидазолами

Шифр соединения	Химическая формула
Аллим-1	бис-(N-алленилимидазол)цинкдиацетат
Аллим-2	(N-алленил-2-метилимидазол)цинкдиацетат
Пилим-1	(N-изопропенилимидазол)цинкдиацетат
Пилим-2	(N-изопропенил-2-метилимидазол)цинкдиацетат
g-4	сульфо-АГ-бис-(N-алленилимидазол)цинкдиацетат*
g-5	сульфо-АГ-(N-изопропенилимидазол)цинкдиацетат*
g-6	сульфо-АГ-(N-алленил-2-метилимидазол)цинкдиацетат*

Примечание. * Сульфо-АГ — сульфатированный арабиногалактан.

В качестве препаратов сравнения были взяты химически чистые субстанции этомерзола и нооглютила, а также лекарственная форма мексидола (ООО «НПК „Фармасофт“», Россия).

Опыты проведены на 1200 белых нелинейных мышцах-самцах массой 18–23 г в соответствии со статьей 11 Хельсинкской декларации, принятой

Всемирной медицинской ассоциацией (1964 г.), и Правилами лабораторной практики (Приказ Минздрава России № 708н от 23 августа 2010 г.). Животных доставляли из Центрального питомника лабораторных животных РАМН (поселок Андреевка, Солнечногорский район Московской области) и содержали на стандартной диете в условиях свободного доступа к водопроводной очищенной воде. Эксперименты проводили после 20-дневной адаптации мышей в виварии. Животных содержали в соответствии с нормами группового размещения в вентилируемых клетках при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 60–70% в условиях естественно-искусственного 12-часового цикла освещения.

Металлокомплексные соединения вводили внутривенно (в/в) в дозах от не вызывающих эффекта до оказывающих токсическое действие за 1 час до начала эксперимента. Лекарственные средства сравнения вводили тем же путем в дозах, которые по данным литературы проявляют эффект при той или иной патологии [4]. Животные контрольных групп тем же путем и в тот же срок получали равный объем дистиллированной воды. В каждой серии опытов были контрольная и подопытная группы, в которые подбирали животных одинаковой массы.

Острую токсичность определяли вычислением LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} с использованием принятой методики [10] и согласно классификации химических веществ [11].

Антигипоксическую активность соединений оценивали на 4 моделях острой кислородной недостаточности [12]. *Острую гипобарическую гипоксию* (ОГБГ) моделировали в электровакуумной печи «поднятием» животных на «высоту» 10 тысяч метров над уровнем моря со скоростью 50 м/с. Учитывали продолжительность жизни мышей в течение 20-минутного пребывания на заданной высоте. *Острую гипоксию с гиперкапнией* (ОГГК) вызывали помещением животного в аптечный шлангас объемом 250 мл с притертой пробкой. *Острую гемическую гипоксию* (ОГЕГ) моделировали подкожным введением мышам летальной дозы натрия нитрита (400 мг/кг), а *острую гистоксическую гипоксию* (ОГТГ) — подкожным введением 0,2%-ного раствора натрия нитропрусида в дозе 20 мг/кг. На всех моделях гипоксии оценивали продолжительность жизни животных в минутах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и Statistica 6.0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Нормальность выборок проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Так как выборки имели близкое к нормальному распределение, значимость различий между экспериментальными группами определяли с помощью одномерного дисперсион-

ного анализа с дальнейшей обработкой с помощью критерия Стьюдента для множественных сравнений с поправкой Бонферрони.

Значение средней арифметической величины у мышей подопытной группы определяли по отношению к контролю, принятому за 100%, а ее ошибку выражали в проценте к средней арифметической величине. Поэтому при таких расчетах $M \pm m$ представлены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка острой токсичности показала, что исследованные комплексы цинка относятся к классу умеренно токсических соединений. LD_{50} для мышей-самцов при в/б введении находится в диапазоне 105–200 мг/кг.

Установлено, что антигипоксический эффект исследуемых соединений и препаратов сравнения зависел от дозы и модели гипоксии (табл. 2).

Результаты изучения антигипоксического действия аллим-1, аллим-2, пилим-1, пилим-2 и препаратов сравнения коррелируют с данными, полученными ранее [2; 3; 4].

ОБСУЖДЕНИЕ

На 4 моделях острой гипоксии разного генеза комплексы ацетата цинка с N-алленилимидазолом и его 2-метилпроизводным (аллим-1 и аллим-2) проявляли сходный по степени выраженности антигипоксический эффект, на 22–88% и 18–91% ($p < 0,05$) соответственно увеличивая время жизни подопытных мышей по сравнению с контрольной группой животных в диапазоне доз 10–100 мг/кг, что превышает действие препаратов сравнения.

Среди комплексов цинка с N-изопропенилимидазолами более выраженное антигипоксическое действие (на 27–99% по сравнению с контрольной группой животных) наблюдалось у пилим-1. Диапазон эффективных доз для этого соединения на 3 моделях гипоксии (ОГБГ, ОГГК, ОГЕГ) составил 5–100 мг/кг. В условиях ОГТГ пилим-1 и пилим-2 в дозах 25 и 50 мг/кг снижали продолжительность жизни мышей. Антигипоксическое действие пилим-1 и пилим-2 сопоставимо с эффектом нооглютила и выше, чем у мексидола и этомерзола.

Комплексы ацетата цинка с N-алкенилимидазолами, иммобилизованные на сульфатированном арабиногалактане (g-4, g-5, g-6), в диапазоне доз 10–100 мг/кг не проявляли выраженного антигипоксического действия в условиях острой гипоксии.

Изученные производные N-изопропенилимидазолов проявляли более низкую антигипоксическую активность, чем соединения с N-алленилимидазолами. Возможно, алленилимидазол в качестве лиганда придает металлокомплексу более выраженные антигипоксические свойства, чем изопропенилимидазол.

Таблица 2

Влияние комплексных соединений ацетата цинка с N-алкенилимидазолами и препаратов сравнения на продолжительность жизни мышей при разных видах гипоксии (n=10)

Шифр химических соединений и препараты сравнения	Доза, мг/кг					
	1	5	10	25	50	100
ОГБГ						
Аллим-1	—	112±15	179±5*	188±7*	159±6*	108±13
Аллим-2	—	96±10	143±5*	168±8*	191±7*	117±11
Пилим-1	110±9	127±3*	184±6*	168±5*	135±5*	98±21
Пилим-2	109±15	128±5*	184±6*	190±7*	175±4*	129±6*
g-4	—	—	104±22	111±18	115±15	100±21
g-5	—	—	116±16	104±27	108±20	108±22
g-6	—	—	113±19	95±21	111±15	102±15
Этомерзол	—	—	—	98±10	108±11	157±9*
Мексидол	—	—	—	94±11	90±16	91±19
Нооглютил	—	—	—	174±8*	134±8*	137±7*
ОГсГк						
Аллим-1	—	103±3	122±5*	123±3*	154±6*	—
Аллим-2	—	101±6	118±4*	121±4*	153±4*	—
Пилим-1	—	—	104±5	143±6*	199±8*	—
Пилим-2	—	101±6	94±6	119±5*	151±6*	—
g-4	—	—	101±5	104±4	112±5	92±5
g-5	—	—	96±5	96±7	104±11	115±16
g-6	—	—	95±3	108±7	103±9	112±10
Этомерзол	—	—	—	96±8	99±9	132±3*
Мексидол	—	—	—	93±6	106±6	121±5*
Нооглютил	—	—	—	116±4*	122±4*	137±4*
ОГсГ						
Аллим-1	—	—	—	95±12	101±5	125±5*
Аллим-2	—	—	99±5	116±10	147±8*	100±8
Пилим-1	—	—	106±6	135±7*	169±5*	141±7*
Пилим-2	—	—	—	99±7	109±6	—
g-4	—	—	119±3*	109±9	107±3	111±12
g-5	—	—	110±5	117±5	—	—
g-6	—	—	113±4	108±3	—	—
Этомерзол	—	—	—	125±7*	143±4*	106±8
Мексидол	—	—	—	94±9	99±5	114±2*
Нооглютил	—	—	—	116±3*	130±5*	123±5*
ОГгГ						
Аллим-1	—	—	—	85±11	92±10	125±6*
Аллим-2	—	—	—	87±16	93±14	136±9*
Пилим-1	—	—	—	84±3*	83±3*	—
Пилим-2	—	—	—	70±6*	73±6*	—
g-4	—	—	106±5	114±4	—	—
g-5	—	—	105±9	110±9	—	—
g-6	—	—	139±5*	110±5	—	—
Этомерзол	—	—	—	114±4*	106±5	94±7
Мексидол	—	—	—	106±9	106±7	108±9
Нооглютил	—	—	—	107±5	106±3	120±3*

Примечание. * Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Данные представлены как $M \pm m$, где M — значение средней арифметической величины по отношению к контролю, принятому за 100%, m — стандартная ошибка, выраженная в процентах к M .

ВЫВОДЫ

Таким образом, металлокомплексы цинка, содержащие в качестве лигандов N-алленил- и N-изопропенилимидазолы, проявляют антигипоксический эффект, величина которого зависит от химической структуры соединения, введенной дозы и вида гипоксии. Комплексы N-алленилпроизводных имидазола и 2-метиимидазола проявляли более высокую активность, чем комплексы с N-изопропенилимидазолами. Имобилизованные на сульфатированном арабиногалактане соединения были неэффективны.

Список литературы

1. Литвицкий П.Ф. Экстремальные и терминальные состояния. Шок. *Сеченовский вестник*. 2010; 2: 95–105. [Litvitsky P.F. Extreme and terminal conditions. Shock. *Sechenovsky Vestnik*. 2010; 2: 95–105 (in Russian).]
2. Самойлов Н.Н., Катунина Н.П., Лебедева С.А. и др. Изучение антигипоксической активности новых производных имидазола на модели гипоксии с гиперкапнией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 113(8): 62–65. [Samoilov N.N., Katunina N.P., Lebedeva S.A. et al. The study of antihypoxic activity of new imidazol derived compositions on the model of acute hypoxia with hypercapnia. *Kuban Sci. Med. Vestnik*. 2009; 113(8): 62–65 (in Russian).]
3. Стратуенко Е.Н., Богус С.К., Катунина Н.П. и др. Изучение антигипоксической активности новых металлокомплексных соединений производных алкенилимидазола. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 8: 76–78. [Stratienko E.N., Bogus S.K., Katunina N.P. et al. The study of antihypoxic activity of new complex metal alkenylimidazol derived compositions. *Kuban Sci. Med. Vestnik*. 2009; 8: 76–78 (in Russian).]
4. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные производные 1-алкенилимидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. Краснодар: Просвещение-Юг; 2015: 267. [Shakhmardanova S.A., Galenko-Jaroshewsky P.A. Metal complexes derivatives of 1-alkenylimidazol. Antihypoxic properties, mechanism of action, prospects of clinical application. Krasnodar: Education-South; 2015: 267 (in Russian).]
5. Kelleher S., McCormick N., Velasquez V., Lopez V. Zinc in Specialized Secretory Tissues: Roles in the Pancreas, Prostate, and Mammary Gland. *Adv. Nutr.* 2011; 2(2): 101–111.
6. Malhotra A., Dhawan D. Current view of zinc as a hepatoprotective agent in conditions of chlorpyrifos induced toxicity. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2014; 112: 1–6.
7. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 2000; 130: 1447–1454.
8. Байкалова Л.В., Тарасова О.А., Зырянова И.А. и др. Металлокомплексы 1-алленилимидазолов. *Журнал общей химии*. 2002; 72(8): 1378–1382. [Baykalova L.V., Tarasova O.A., Ziryanova I.A. et al. Metal complexes 1-alkenylimidazole. *J. of General Chem.* 2002; 72(8): 1378–1382 (in Russian).]
9. Зырянова И.А., Байкалова Л.В., Тарасова О.А. и др. Комплексные соединения на основе 1-изопропенилимидазолов и пиразола. *Журнал общей химии*. 2005; 75(8): 1353–1359. [Ziryanova I.A., Baykalova L.V., Tarasova O.A. et al. Complex compounds based on 1-isopropenylimidazole and pyrazole. *J. of General Chem.* 2005; 75(8): 1353–1359 (in Russian).]
10. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. В: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.; 2005: 41–54. [Arzamastsev E.V., Gus'kova T.A., Berezovskaya I.V. et al. Guidelines for the study of General toxic effect of pharmacological substances. In: Guidance on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2 nd. rev. Moscow; 2005: 41–54 (in Russian).]
11. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 3: 32–34. [Berezovskaya I.V. Classification of chemical substances in the parameters of acute toxicity for parenteral injection methods. *Pharm. Chem. J.* 2003; 3: 32–34 (in Russian).]
12. Лукьянова Л.Д. (ред.). Медицинские рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых в качестве антигипоксических средств. М.; 1990: 18. [Lukyanova L.D. (ed.). The Medical recommendations for a pilot study of drugs proposed as antihypoxic tools. Moscow; 1990: 18 (in Russian).]

УДК 616.12-009.72-08:615.847

Е.К. Гордеева,
аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский
университет» Минздрава России

А.Х. Каде,
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
общей и клинической патофизиологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

С.А. Занин,
канд. мед. наук, доцент кафедры общей и
клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Кубанский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

E.K. Gordeeva,
postgraduate student at the Department of General
and Clinical Pathophysiology, Kuban State
Medical University

A.H. Kade,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of General and Clinical
Pathophysiology, Kuban State Medical University

S.A. Zanin,
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
at the Department of General and Clinical
Pathophysiology, Kuban State Medical University

ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN STABLE ANGINA (II–III FUNCTIONAL CLASS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гордеева Елена Керимовна, аспирант кафедры
общей и клинической патофизиологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4
Тел.: +7 (918) 322-89-95
e-mail: ekgordeeva@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 25.05.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Elena Gordeeva, postgraduate student at the Department
of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State
Medical University
Address: 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063
Tel.: +7 (918) 322-89-95
e-mail: ekgordeeva@mail.ru
The article received: May 25, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Статья посвящена оценке цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в процессе лечения у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. В группе пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса при стандартной терапии не отмечено нормализации уровня основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6. У пациентов этой группы при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровень основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) достоверно снижился. ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов. ТЭС-терапия оказывает гомеостатический эффект, восстанавливает баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Поэтому целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

Abstract. The article discusses the evaluation of cytokine level (IL-1 β , IL-6) in patients with II–III functional class stable angina. In the group of patients with II–III class stable angina, the standard therapy failed to normalize the level of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6. In the group of patients with II–III class stable angina when the standard therapy combined with TES-therapy significantly reduced level of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6). TES-therapy decreases painful systemic inflammatory response more effectively than the standard therapy thus preventing damaging effect of proinflammatory cytokines. TES therapy produces a homeostatic effect, restores the balance of pro – and anti-inflammatory cytokines. We recommend to include TES-therapy in the standard treatment program in II–III class stable angina patients.

Ключевые слова. Стенокардия, ТЭС-терапия, цитокины.

Keywords. Angina, TES-therapy, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в России, составляя 55% общей смертности [1, 2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 28% случаев из всех ССЗ является причиной обращаемости в медицинские учреждения. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в России 10 миллионов трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них — одной из ее форм — стабильной стенокардией. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность стенокардии среди населения увеличивается с возрастом: у женщин — с 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет, у мужчин — с 4–7 до 12–14% соответственно. Ежегодно общая смертность у больных стенокардией составляет 1,2–2,4% [3].

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ИБС, ключевую позицию занимает воспаление. При атеросклерозе воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне — системная воспалительная реакция (СВР). Системная воспалительная реакция чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и разрыва [4]. Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов.

Известно, что атеросклероз — хронический воспалительный процесс и даже на ранних стадиях атерогенеза — внутри- и внеклеточного отложения липидов и образования липидных пятен уже выявляются воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты). Активируясь, эти клетки секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ, вызывающих прогрессирование формирования атеросклеротических очагов.

В патогенезе ИБС и прогрессировании атеросклероза важную роль в настоящее время придают дисфункции эндотелия (ДЭ) и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием липопротеидов низкой плотности. Эндотелий принимает активное участие в регуляции свертывания крови и сосудистого тонуса, вырабатывая ряд вазоактивных веществ, в частности оксид азота (NO) и реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы. Обсуждается связь дисфункции эндотелия с оксидативным стрессом и нарушением строения экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки и их значение для оценки

распространенности и скорости прогрессирования атеросклеротического процесса [5].

При атеросклерозе отмечается повышение экспрессии молекул адгезии VCAM-1 на эндотелиоцитах, что при участии провоспалительных хемоаттрактантов способствует миграции моноцитов в интиму артерий и последующей их трансформации в пенные клетки. Т-лимфоциты также мигрируют, выделяя цитокины, усиливающие локальное воспаление. После формирования бляшки постоянное взаимодействие лимфоцитов и макрофагов поддерживает течение воспалительного процесса. Активация лейкоцитов под воздействием различных факторов, присутствующих у больных ИБС, сопровождается закономерным повышением их адгезионно-агрегационного потенциала и нарушением интеграции с эндотелием. При этом происходит повреждение эндотелия сосудов, что приводит к нарушению микро- и макроциркуляции в коронарных, церебральных сосудах [6].

Повреждение эндотелия происходит в результате падения уровня NO (снижение его синтеза — одно из главных патогенетических звеньев развития ДЭ), обеспечивающего эндотелийзависимую вазодилатацию. В этих условиях, с одной стороны, нарушается релаксация стенок артериол, нарастает активность фагоцитоза полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов в отношении поврежденных тканей, с другой — активируются процессы ПОЛ. Такой каскад реакций приводит к чрезмерной стимуляции системного воспалительного процесса и нарушению гемостаза на уровне сосудов микроциркуляторного русла. Это, в свою очередь, вызывает повреждение эндотелиальных клеток и способствует формированию их дисфункции. При повреждении эндотелиального барьера в ткани поступает избыток цитокинов и протеаз, в них неконтролируемо активируются процессы генерации свободных радикалов кислорода и апоптоза клеток [7].

У больных ИБС воспаление не ограничивается зоной атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Воспалительная реакция имеет системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления [8]. Выраженность воспалительного ответа оценивается по уровню биомаркеров. Согласно данным многочисленных исследований, интерлейкины (ИЛ) являются воспалительными маркерами, ассоциированными с атеросклерозом [9, 10].

В зависимости от влияния на развитие воспалительного процесса цитокины подразделяются на: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β) [11].

Известно, что цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы.

Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотроп-

ное действие, активация ремоделирования сердечной мышцы и запуск апоптоза кардиомиоцитов.

Усиление синтеза цитокинов или экспрессии рецепторов к ним оказывает повреждающее воздействие на миокард, вслед за которым происходит падение сердечного выброса и стимулируется экстрамиокардиальная продукция цитокинов.

Противовоспалительные цитокины, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов, ограничивают активность воспалительного ответа и уменьшают степень повреждения тканей.

Выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) и тяжестью ИБС. По мере повышения уровня провоспалительных цитокинов нарастает функциональный класс (ФК) стенокардии, а содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 при этом снижается [12]. Существует определенный баланс между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, обуславливающий степень активности атеросклеротической бляшки и течение ИБС. При повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (блокада секреции провоспалительных цитокинов), что подавляет активность процессов воспаления в атероматозной бляшке, и течение стенокардии II ФК стабилизируется.

При нарушении механизмов регуляции цитокиновой сети развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, обусловленный гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, оказывающих кардиодепрессивное действие. Это усиливает ишемию миокарда и существенно ускоряет течение заболевания до формирования стенокардии IV ФК. ИЛ-10 — основной противовоспалительный цитокин и один из наиболее чувствительных маркеров активности воспаления при ССЗ, снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), предупреждает чрезмерность иммунного ответа [13]. Уровень ИЛ-10 отражает резервные возможности организма. Согласно данным литературы, содержание ИЛ-10 в крови пациентов с ССЗ понижается [14]. Стабильная стенокардия IV ФК характеризуется минимальным уровнем ИЛ-4 и ИЛ-10 при максимально повышенном содержании провоспалительных цитокинов [12].

Понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов и повышение содержания провоспалительных цитокинов и белков острой фазы свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [15].

В основе стратегии лечения стенокардии лежит улучшение прогноза и качества жизни больного за счет уменьшения частоты приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда. Возможно выделение двух основных направлений лечения стенокардии:

медикаментозная терапия согласно международным стандартам и коронарная реваскуляризация: транслюминальная коронарная ангиопластика (КАГ) со стентированием коронарных артерий и коронарное шунтирование (КШ). Однако на сегодняшний день все имеющиеся методы лечения недостаточно эффективны. Даже современная, качественно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет пациенту достичь приемлемого качества жизни. Однако длительное применение лекарственных препаратов сопровождается развитием целого ряда побочных эффектов. Хирургические методы не всегда технически выполнимы, обладают целым рядом осложнений, имеют высокую частоту рецидивов болезни: у 32–40% пациентов после КАГ в течение 6 месяцев и у 20–25% больных после КШ в течение 8–10 лет возобновляются приступы стенокардии, что обусловлено прогрессированием коронаросклероза. В связи с вышеизложенным, разработка новых подходов к терапии стабильной стенокардии является актуальной задачей.

ИБС можно рассматривать и с позиции стрессового повреждения органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций. ТЭС-терапия направлена на избирательную активацию защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, расположенных в подкорковых структурах. Это метод, который оказывает комплексное, системное, гомеостатическое влияние, увеличивая возможность адаптации организма к повреждению. В настоящее время известны антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того установлено влияние на синтез гипофизарных гормонов.

Предполагаемой мишенью для лечебного воздействия ТЭС-терапии при лечении стенокардии напряжения является влияние на цитокиновые сети, стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы.

Цель исследования: изучение цитокинового статуса у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследовали уровень интерлейкинов ИЛ-1 β , -4, -6, -10 у 60 больных со стенокардией напряжения II–III ФК, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ ККБ № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

Критерии включения в исследование:

- возраст 50–70 лет, коронарный анамнез не менее 2 лет;
- наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II–III ФК, верифицированной по характер-

ному болевому синдрому, данным тредмил-теста (согласно рекомендациям ВНОК/ВОЗ 2004 г., классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний) — депрессия сегмента ST >1 мм, продолжительностью менее 0,08 с, КАГ — коронарный атеросклероз;

- наличие правильного ритма;
- наличие информированного согласия больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

- возраст старше 70 лет;
- наличие противопоказаний для ТЭС-терапии (эпилепсия, наличие кардиостимулятора, повреждения кожи в местах наложения электродов);
- наличие сложных нарушений ритма сердца, ИМ в анамнезе, СД, после АКШ;
- наличие у пациентов активных воспалительных процессов, онкологических и иммунопатологических заболеваний;
- отсутствие информированного согласия больного на исследования.

Выделены группы пациентов:

1-я группа — вошли 30 пациентов со стенокардией, получавших стандартное лечение согласно протоколу;

2-я группа — вошли 30 пациентов, которым наряду со стандартным лечением проводили ТЭС-терапию.

Биохимические исследования проведены в 1-е сутки и в динамике на 8-е сутки пребывания в стационаре. Забор крови у пациентов проводился строго натощак, в утренние часы. Взятие крови осуществлялось из кубитальной вены в объеме 4 мл, использовали пластиковые вакуумные пробирки Vacuette с пробкой, содержащие EDTA. Далее образцы центрифугировали на центрифуге ОП-12 (Россия) в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Надосадочную жидкость собирали пастеровской пипеткой и замораживали в криопробирках. Хранили в холодильнике при -70°C . Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили на базе ЦНИЛ — отдел клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровня интерлейкинов в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора для иммуноферментного определения интерлейкинов в сыворотке крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0. Данные работы представлены в виде M (средних значений) и m (стандартного отклонения средних величин). Сравнение выборок проведено по непараметрическому критерию Вилкоксона, с установлением уровня значимости $*p \leq 0,05$ и $**p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы отмечено достоверно ($p \leq 0,01$) повышение содержания ИЛ-1 β до $2,14 \pm 0,87$ пг/мл (при норме $0,3 \pm 0,02$ пг/мл), т.е. в 7,1 раза. На 8-е сутки терапии уровень ИЛ-1 β составил $2,19 \pm 0,68$ пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1-й группы, получавших только стандартное лечение стенокардии по протоколу, достоверных изменений уровня ИЛ-1 β не происходило.

Во 2-й группе при поступлении пациентов уровень ИЛ-1 β составил $2,36 \pm 1,05$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 7,9 раза) по отношению к контролю, а на 8-е сутки наблюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) снизился до $1,05 \pm 0,07$ пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало достоверному снижению уровня ИЛ-1 β в 2,2 раза по отношению к 1-м суткам у пациентов этой группы.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар составило $10,51 \pm 1,88$ пг/мл (при норме $1,4 \pm 0,28$ пг/мл). Это достоверно ($p \leq 0,01$) выше нормы в 7,5 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами 1-й группы уровень ИЛ-6 в крови достоверно ($p \leq 0,01$) снизился в 1,6 раза и составил $6,62 \pm 2,64$ пг/мл, однако достоверно ($p \leq 0,01$) остался в 4,7 раза выше нормы.

Во 2-й группе пациентов при поступлении в стационар уровень ИЛ-6 составил $10,68 \pm 6,83$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 7,6 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его содержание достоверно ($p \leq 0,01$) снижалось (в 2,2 раза) по отношению к 1-м суткам и составило $4,75 \pm 1,87$ пг/мл, однако оставалось достоверно выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю ($1,4 \pm 0,28$ пг/мл). Таким образом, применение ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов вместе со стандартной терапией обеспечивает достоверно более значительное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, что уменьшает его повреждающее действие.

ВЫВОДЫ

При стандартном лечении пациентов 1-й группы со стенокардией напряжения II–III ФК не отмечено нормализации уровня основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Во 2-й группе пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапией уровни основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) были достоверно ($p \leq 0,01$) ниже. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного

ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, т.е. предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов. Таким образом, целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных со стенокардией напряжения II–III ФК.

Список литературы

1. Лещинский С.П. Генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти: вопросы этиологии, диагностики и лечения. *Сеченовский вестник*. 2014; 4(18): 34–40.
[Leshchinsky S.P. Genetically determined diseases, associated with increased risk of sudden cardiac death: etiology, diagnosis and treatment. *Sechenovskiy vestnik*. 2014; 4(18): 34–40 (in Russian).]
2. Дранкина О.М., Корнеева О.Н., Деева Т.А. Эпикардальный жир как новый ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сеченовский вестник*. 2014; 2(16): 32–37.
[Drapkina O.M., Korneeva O.N., Deeva T.A. Epicardial fat as a new early marker of cardiovascular diseases in patients with non alcoholic fat liver disease. *Sechenovskiy vestnik*. 2014; 2(16): 32–37 (in Russian).]
3. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 1: 11–14.
[Oganov R.G. New opportunities to improve the quality and life expectancy of patients with stable coronary heart disease. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015; 1: 11–14 (in Russian).]
4. Чазов Е.И. (ред.). Руководство по кардиологии в четырех томах. М.: Практика; 2014: 2.
[Chazov E.I. (ed.). Cardiology Manual in four volumes. Moscow: 2014; 2 (in Russian).]
5. Лупач Н.М., Хлудеева Е.А., Потанов В.Н., Лукьянов П.А. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; 4: 71–74.
[Lupach N.I., Hludeeva E.A., Potanov V.N., Lukyanov P.A. Matrix metalloproteinases, oxidative status and endothelial dysfunction in persons with hypercholesterolemia and patients with various forms of ischemic heart disease. *Pacific Med. J*. 2010; 4: 71–74 (in Russian).]
6. Козловский В.И., Акуленок А.В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. *Вестник ВГМУ*. 2005; 4(2): 5–13.
[Kozlovsky V.I., Akulenok A.V. The role of leukocytes activation in endothelial damage and cardiovascular diseases. *Bulletin VSMU*. 2005; 4(2): 5–13 (in Russian).]
7. Белов Ю.В., Литвицкий П.Ф., Винокуров И.А. Острая почечная недостаточность в кардиохирургической практике: предикторы, механизмы развития и критерии диагноза. *Сеченовский вестник*. 2015; 4(22): 4–11.
[Belov Y.V., Litvitsky P.F., Vinokourov I.A. Acute renal failure in cardiac surgery practice: predictors, mechanisms of development and diagnostic criteria. *Sechenovskiy Vestnik*. 2015. 4(22): 4–11 (in Russian).]
8. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 6(92): 43–46.
[Pavlov O.N. The association between inflammation and the increase in antibody titer to the *helicobacter pylori* in acute coronary syndrome. *Cardiology J*. 2011; 6(92): 43–46 (in Russian).]
9. Sukhija R. et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99(7): 879–884.
10. Рагино Ю.И. и др. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. *Кардиология*. 2007; 9: 62–67.
[Ragino Y.I. et al. The activity of inflammatory and destructive changes in the formation of unstable atherosclerotic plaque. *Cardiology*. 2007; 9: 62–67 (in Russian).]
11. Ковальчук Л.В. и др. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 640.
[Kovalchuk L.V. et al. Clinical Immunology and Allergology with the basics of Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 640 (in Russian).]
12. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 2: 16–19.
[Zakirova N.E., Hafizov N.H., Zakirova A.N. Immunological and inflammatory reactions in coronary heart disease patients. *Ratsionalnaya farmakopiy in kardiologiy (Rational pharmacotherapy in cardiology)*. 2007; 2: 16–19 (in Russian).]
13. Krishnamurthy P., Rajasingh J., Lambers E. et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR. *Circ Res*. 2009; 104: 9–18.
14. Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clinical Science*. 2005; 108: 205–213.
15. Нажева М.И., Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*. 2015; 3: 86–91.
[Nazheva M.I., Demidov I.A. Diagnostic value of C-reactive protein and interleukin-6 blood basic concentrations for cardiovascular risk assessment. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii (Medical bulletin of the South Russia)*. 2015; 3: 86–91 (in Russian).]

УДК 616-007-053.1-07 (470.323)

А.И. Юзбашева,
врач-ординатор кафедры акушерства и гинекологии
ФПО ГБОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет» Минздрава России

А.В. Харди́ков,
д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и
гинекологии ГБОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет» Минздрава России

A.I. Yuzbasheva,
the resident physician, Department of Obstetrics
and Gynecology, FPT, Kursk State Medical University

A.V. Khardikov,
Doctor of Medical Sciences, assistant professor
of obstetrics and gynecology, Kursk State
Medical University

СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2014 г. И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ

STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN KURSK REGION IN 2014 AND WAYS OF OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юзбашева Анна Ильичевна, врач-ординатор ка-
федры акушерства и гинекологии ФПО, Курский
государственный медицинский университет
Адрес: 305001, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3
Тел.: +7 (471) 258-77-37
e-mail: mgoyan.anna@bk.ru
Статья поступила в редакцию: 06.04.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Anna Yuzbasheva, the resident physician, Department of Obstetrics
and Gynecology, FPT, Kursk State Medical University
Address: 3, Marxa st., Kursk, Russia, 305001
Tel.: +7 (471) 258-77-37
e-mail: mgoyan.anna@bk.ru
The article received: April 6, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Проведен сравнительный анализ динамики врожденных пороков развития (ВПР) у новорожденных в Курской области. Изучена структура и факторы риска ВПР. Представлены данные о состоянии проблемы профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей. Особое внимание уделено повышению эффективности диагностики ВПР.

Abstract. The article discusses the structure and risk factors of congenital malformations in newborns in Kursk region on the basis of recent data on congenital malformations and hereditary diseases prevention. Particular attention is paid to the improvement of congenital malformations diagnosis.

Ключевые слова. Врожденные пороки развития, факторы риска, младенческая смертность, профилактика.

Keywords. Congenital malformations, risk factors, infant mortality, prophylaxis, prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение перинатальной смертности и заболеваемости детей является одной из приоритетных задач российского здравоохранения. Существенную роль в структуре детской заболеваемости и смертности играют врожденные пороки развития (ВПР) плода. Своевременное выявление аномалий развития позволяет либо прервать беременность при наличии порока, несовместимого с жизнью, либо

соответствующим образом подготовить мать и маленького пациента к адекватному лечению после родов без потери драгоценного времени и минимальной угрозе для жизни новорожденного.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно рождается 4–6% детей с ВПР, летальность при этом составляет 30–40%. Среди новорожденных частота ВПР, выявляемых сразу после рождения, составляет от 2,5 до 4,5%, а с учетом нарушений, выявляемых в течение первого года жизни, достигает 5% [1, 5, 7].

Врожденные пороки развития лидируют и в структуре причин перинатальной смертности. По данным В.И. Кулакова [4], Е.Н. Whitbyetal [11], влияние врожденных аномалий на общую структуру младенческой смертности возрастает. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что 25–30% всех перинатальных потерь обусловлены анатомическими дефектами органов [1]. Среди мертворожденных детей ВПР выявляются в 15–20% случаев [2]. В течение первого года жизни 25% всех случаев гибели детей вызваны врожденными пороками развития [1, 2].

Согласно данным Европейской сети надзора за врожденными пороками развития (EUROCAT), в мире в год рождается 1,7 млн детей с аномалиями развития, причем каждый десятый из них — на территории Евросоюза. В пересчете на 10 тыс. новорожденных (по статистике 2007–2011 гг.) пороки, включая последствия хромосомных aberrаций, наблюдают у 219,7 младенцев; на долю дефектов нервной трубки (ДНТ) (анэнцефалия, энцефалоцеле, spina bifida и др.) приходится 9,32 эпизода на 10 тыс. рожденных детей. При этом только в Европе ежегодно отмечают до 4,5 тыс. беременностей, осложненных ДНТ плода, а статистика по миру свидетельствует о 200–300 тыс. таких случаев, т.е. приблизительно в 45–67 раз больше. При всей трагичности ситуации несложные расчеты ВОЗ в рамках Европейского региона позволяют все же увидеть светлые перспективы — если удастся снизить показатель по всем аномалиям развития хотя бы на 13%, то на каждые 10 млн новорожденных дополнительно 39 тыс. детей будут рождаться здоровыми [6]. Частота ВПР в России колеблется от 3 до 7% [9; 10] и не имеет тенденции к снижению. В Курской области частота ВПР в 2014 г. составила 2,2%. Поэтому оптимизация пренатальной диагностики ВПР плода продолжает оставаться актуальной.

Целью работы явилось изучение структуры ВПР и эффективности пренатальной диагностики в Курской области в 2014 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ структуры и сроков диагностики ВПР в Курской области в 2014 г. на основании данных индивидуальных карт беременных женщин и родильниц, историй развития новорожденных, протоколов патологоанатомических исследований, данных медико-генетической консультации. Для диагностики ВПР использовались клинический, ультразвуковой методы (аппараты экспертного класса), исследование крови на альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека, цитогенетическое и патологоанатомические исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2014 г. в Курской области родился 12 781 ребенок. ВПР выявлены у 281 плода и новорожденных (2,20%). 70,5% общего числа ВПР выявлены у жительниц областного центра и районных городов, в остальных случаях — у жительниц сельской местности. Ультразвуковой скрининг проведен у 66,3% пациенток, беременность у которых завершилась рождением плода с ВПР. Цитогенетическое исследование проведено в 2,85% случаев рождения плода с ВПР. 6,05% женщин при наличии показаний отказались от проведения инвазивных методов диагностики ВПР по различным причинам. В 38,1% ВПР диагностированы у первородящих. 7,5% беременных, имевших ВПР плода, были моложе 20 лет, 56,9% были в возрасте 20–29 лет, 34,2% — 30–39 лет и только 1,4% имели возраст 40 лет и старше. Низкая частота аномалий развития у женщин моложе 20 и старше 40 лет может быть обусловлена значительно меньшим количеством беременных женщин данных возрастных групп. 71,3% пациенток с ВПР плода употребляли алкоголь до и во время беременности, принимали различные лекарственные препараты — 33,8% пациенток, 55,0% курили, выкуривая более 10 сигарет в сутки. В 41,2% рождения плода с ВПР отмечено рождение детей с аномалиями развития у кровных родственников родителей. До 12 недель диагностировано 4,3% пороков, 33,8% аномалий развития выявлены на сроках 12–22 недель, 19,2% — на сроках более 22 недель гестации, 42,7% ВПР диагностированы только после родов.

Одной из причин несвоевременного выявления пороков является то, что 15,4% пациенток, у которых аномалии развития диагностированы после родов, по различным причинам во время беременности не проходили пренатального скрининга. В 23,8% случаев пациенткам с ВПР плода ультразвуковой скрининг проведен только после 22 недель гестации, что связано с поздним обращением в женскую консультацию или отсутствием по различным причинам обследования на более ранних этапах беременности.

В 30,96% случаев при наличии ВПР беременность была прервана до 22 недель беременности. В 5 случаях (1,78%) имело место мертворождение, 14 — (4,98%) умерли в течение первого года жизни. В структуре ВПР преобладали пороки сердца — 88 (31,3%) (комбинированные, дефекты перегородок). Частота пороков ЦНС составила 12,1% (34 случая) (анэнцефалия, энцефалоцеле, врожденная гидроцефалия, spina bifida), мочеполовой и костно-мышечной систем — по 32 случая (11,4%). В 24 случаях (8,5%) выявлены множественные пороки развития. Болезнь Дауна диагностирована в 21 случае (7,4%), расщелина верхней губы и неба — у 14 плодов и новорожденных (5,0%), пороки

желудочно-кишечного тракта — у 10 (3,6%), пороки глаза, уха, лица и шеи — у 9 (3,2%), синдромы: Эдвардса — у 5 (1,8%), Патау — у 1 (0,35%), патология дыхательной системы (кисто-аденоматозные изменения легких) — в 2 случаях (0,7%). Прочие пороки развития (ВПР костно-мышечной системы, гипоплазия легких, поликистоз почек, тератома головного мозга) выявлены в 9 случаях (3,2%).

При ультразвуковом скрининге не были диагностированы 65,4% ВПР. При этом наиболее частыми среди обнаруженных аномалий были пороки сердечно-сосудистой системы.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ свидетельствует о том, что работа по снижению частоты ВПР плода, а следовательно, детской заболеваемости и смертности, должна проводиться в нескольких направлениях: повышение качества пренатальной диагностики, внедрение новых эффективных методик, одной из которых может стать магниторезонансная томография, эффективность которой обосновывается работами последнего десятилетия [3, 8]. Необходимо повышать информированность населения о возможностях пренатальной диагностики, доверия к эффективности современных методик и заинтересованности супругов в рождении здорового потомства. Не менее важным является формирование у будущих родителей доминанты здорового образа жизни как эффективного способа снижения частоты ВПР.

Список литературы

1. Антонов О.В. Проблемы и перспективы мониторинга врожденных пороков развития у детей. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2007; 1: 6–8.
[Antonov O. Problems and prospects of congenital malformations monitoring in children. *Problems of Social Hygiene, Health and Medical History*. 2007; 1: 6–8 (in Russian).]
2. Демикова Н.С., Лапина А.С., Путинцев А.Н., Шмелева Н.Н. Информационно-справочная система по врожденным порокам развития в медицинской практике и образовании. *Врач и информационные технологии*. 2007; 6: 33–36.
[Demikova N., Lapin A., Putintsev A., Shmelev N. Information database on congenital malformations in medical practice and education. *Physician and information technology*. 2007; 6: 33–36 (in Russian).]
3. Демикова В.П., Лапина А.С. Система мониторинга врожденных пороков развития в Российской Федерации. Лекция на II Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М.; 2003.
[Demikova V., Lapin A. The Russian congenital malformations monitoring system. Lecture at the II Russian Congress “Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery”. Moscow; 2003 (in Russian).]
4. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Гинекология*. 2007; 9(1): 7–9.
[Kulakov V. Reproductive health of the Russian population. *Gynecology*. 2007; 9(1): 7–9 (in Russian).]
5. Ненашева С.А., Круглова О.В., Балашова В.Н. Итоги 10-летнего мониторинга врожденных пороков развития в Самарской области (1999–2008 гг.). В: Материалы VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М.; 2009: 81.
[Nenashev S., Kruglov O., Balashov V. The results of the 10-year congenital malformations monitoring in Samara region (1999–2008). In: Proceedings of VIII Russian Congress “Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery”. Moscow, 2009: 81 (in Russian).]
6. Новикова С.В., Жученко Л.А. Первичная профилактика врожденных пороков развития. *РМЖ*. 2015; 1: 25.
[Novikov S.V., Zhuchenko L.A. Primary prevention of congenital malformations. *RMJ*. 2015; 1: 25 (in Russian).]
7. Передвижина А.В. Частота, структура и факторы риска формирования врожденных пороков развития плода и новорожденного в Удмуртской Республике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2009: 27.
[Peredvigina A. frequency, structure and risk factors for the formation of congenital malformations of the fetus and the newborn in the Udmurt Republic: Abstract. Dis. ... Cand. med. Perm, 2009: 27 (in Russian).]
8. Юсупов К.Ф., Ибатуллин М.М., Михайлов И.М., Панов В.О. МРТ в диагностике аномалий развития внутриутробного плода. *Радиология — практика*. 2006; 2: 24–42.
[Yusupov K., Ibatullin M., Mikhailov I., Panov V. MRI in the diagnosis of congenital malformations of the fetus. *Radiology — practice*. 2006; 2: 24–42 (in Russian).]
9. Bhutta Z.A., Das J.K., Bahl R. et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*. 2014; 384(9940): 347–370.
10. Smithells R.W. The action of drugs on the embryo. *Clinical aspects. Proc. R. Soc. Med.* 1963; 56: 606–608.
11. Whitby E.H., Paley M.N., Smith M.F., Sprigg A., Woodhouse N., Griffiths P.D. Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Archives of Disease in Childhood (Fetal and Neonatal)*. 200; 88(3): 203–208.

УДК 616.517-06

К.В. Алексанян,
врач-педиатр УДКБ ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Е.С. Жолобова,
д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

С.Н. Чебышева,
канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

А.В. Мелешкина,
канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

М.Н. Николаева,
врач-ревматолог отделения детской ревматологии
УДКБ ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России

K.V. Aleksanyan,
pediatrician at the University Child Clinic Hospital,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

E.S. Zholobova,
Doctor of Medical Sciences, professor at the Department
of Childhood Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University

S.N. Chebysheva,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
at the Department of Childhood Diseases, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

A.V. Meleshkina,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
at the Department of Childhood Diseases, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

M.N. Nikolaeva,
rheumatologist at the University Child Clinic Hospital,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ METHOTREXATE IN A PSORIATIC ARTHRITIS PATIENT

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Алексанян Карина Владимировна, врач-педиатр
УДКБ ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19
Тел.: +7 (499) 248-46-33, +7 (916) 464-29-72
e-mail: alex-karina@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 08.09.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Karina Aleksanyan, pediatrician at the University Child Clinic
Hospital, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 19, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: +7 (499) 248-46-33, +7 (916) 464-29-72
e-mail: alex-karina@mail.ru
The article received: September 8, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Представлен опыт ведения пациента с псориатическим артритом (мутилирующая форма), высокими лабораторными показателями активности болезни, псориатическими изменениями кожи и ногтей, получающего в качестве базисной терапии метотрексат в парентеральной форме. Продemonстрирована высокая эффективность препарата, которая проявилась достижением стойкой клинико-лабораторной ремиссии со стороны суставного синдрома и снижением проявлений кожного псориаза, улучшением функциональной активности и повышением качества жизни пациентки.

Abstract. The case report a psoriatic arthritis patient (disfiguring form, high laboratory values, changes of the skin and nails) treated with methotrexate. The drug demonstrated high efficacy resulting in stable sustained remission of articular syndrome, documented both by clinical and laboratory parameters, decreased cutaneous syndromes, improved functional activity and better life quality.

Ключевые слова. Псориатический артрит, метотрексат.

Keywords. Psoriatic arthritis, methotrexate.

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается примерно у трети больных псориазом [1–3]. Впервые артрит, связанный с псориазом, описан в 1818 г. во Франции. Однако до 50-х гг. прошлого столетия ПсА рассматривался как вариант ревматоидного артрита (РА). И только открытие ревматоидного фактора (РФ), анализ клинических особенностей ПсА и результатов эпидемиологических исследований, подтвердивших связь псориаза и суставного синдрома, позволили выделить ПсА как самостоятельное заболевание.

ПсА взрослых относится к группе серонегативных спондилоартритов. По Классификации и номенклатуре ювенильных идиопатических артритов (г. Дурбан, 1997) ПсА у детей относится к ювенильному идиопатическому артриту. Ежегодно ПсА болеют 4–8 детей из 100 тысяч. Его частота в структуре ювенильных артритов составляет 4–9%, около 3 млн детей. Ювенильный ПсА в 2 раза чаще встречается у девочек. Отмечается два пика заболеваемости: в раннем возрасте (3–5 лет) и подростковом периоде (14–16 лет).

Этиология ПсА на сегодняшний день точно не установлена. Предполагается, что наиболее существенное значение в возникновении и течении псориаза и ПсА имеют генетические, иммунологические и средовые факторы.

У большинства больных ПсА отсутствует хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов, хотя артрит чаще встречается у больных тяжелым псориазом. Примерно у 75% больных поражение кожи предшествует развитию артрита, у 10–15% — они возникают одновременно, однако в 10–15% случаев артрит развивается раньше псориаза.

У детей в 50% случаев появлению псориаза предшествует артрит. Однако кожные проявления у ребенка не столь явно выражены, как у взрослых, поэтому врачи их нередко пропускают. В связи с этим ПсА зачастую диагностируется как ювенильный РА.

У подавляющего большинства больных (80%) ПсА чаще проявляется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, реже — пястно- и плюснефаланговых, а также плечевых суставов [1–3].

Наиболее распространено деление ПсА на 5 клинических форм:

- 1) асимметричный олигоартрит;
- 2) артрит дистальных межфаланговых суставов;
- 3) симметричный ревматоидноподобный артрит;
- 4) мутилирующий артрит;
- 5) псориатический спондилит.

Классификация ПсА очень условна, формы его нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

Диагностика ПсА неспецифична: нет специфичных лабораторных тестов, они лишь отражают

наличие и выраженность воспалительного процесса [1, 3]. Рентгенологическая картина при ПсА характеризуется рядом особенностей: асимметричность рентгенологических симптомов, редкое развитие околосуставного остеопороза, наличие костной пролиферации.

Для постановки диагноза используются Ванкуверские диагностические критерии ювенильного ПсА (1989) — (1) артрит и типичная псориатическая сыпь или (2) артрит и наличие хотя бы трех «малых» признаков:

- а) изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
- б) псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства;
- в) псориазоподобная сыпь;
- г) дактилит.

Вероятный ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и хотя бы двух «малых» признаков.

Лечение ПсА комплексное и проводится совместно с дерматологами. В терапии различают симптом-модифицирующие препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды); болезнь-модифицирующие препараты (базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин, лефлуномид и др.); терапия биологическими агентами; препараты, воздействующие на кожные проявления псориаза.

На сегодняшний день препаратом первой линии для лечения ПсА признан метотрексат, который воздействует на два основных проявления данного заболевания — суставной и кожный синдромы. В разных странах мира проведено значительное число научных исследований по применению метотрексата, что дало возможность составить серьезную доказательную базу эффективности данного препарата [5, 6].

В детской ревматологической практике метотрексат используется в дозе 10–15 мг/м² в таблетированной или парентеральной формах. По результатам многочисленных исследований показано, что для достижения максимального эффекта целесообразно подкожное или внутримышечное введение препарата [7–9].

Клинический случай. Пациентка В., 1999 г.р., наблюдается в УДКБ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с ноября 2011 г. с диагнозом: *псориатический артрит, мутилирующая форма, серонегативный вариант по ревматоидному фактору, активность 1-й степени, рентгенологическая стадия I, функциональный класс 2А; псориатическое поражение ногтей.*

Из раннего анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, первых срочных, самостоятельных родов. Вес при рождении 3350 г, длина тела 51 см, закричала сразу. С рождения на искусствен-

ном вскармливании. Прикор-мы с 4 месяцев, аллергических реакций не отмечалось. Из перенесенных заболеваний: на первом году жизни анемия, дистрофия, далее частые ОРВИ, острые бронхиты. Реакция Манту до 2010 г. — отрицательные. Семейный анамнез отягощен по артериальной гипертензии, хроническому гастриту, тонзиллиту. Аллерго-анамнез не отягощен.

Из анамнеза заболевания: пациентка больна с октября 2009 г., когда впервые появились изменения ногтевых пластин в виде утолщения и пожелтения. В марте 2010 г. присоединились изменения околоногтевой зоны в виде шелушения с кровоточащими дефектами. Ребенок был кон-сультирован в Московском областном научно-ис-следовательском клиническом институте имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), заподозрен псориаз и местно назначен элоком со слабым эффек-том. В июле 2010 г. после гиперинсоляции (отдых в Египте) присоединился суставной синдром в виде припухлости дистальной фаланги I пальца обеих кистей, IV пальца правой кисти. В октябре 2010 г. консультирована в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой (НИИР имени В.А. Насоновой), по данным УЗИ выявлены периартриты дистальных фаланг IV пальца правой кисти, I пальца обеих кистей; ониходи-строфия. Предположительный диагноз — «псориа-тический артрит». История болезни представлена на рисунке 3.

При обследовании: СОЭ 16 мм/час, HLA-B40+, HLA-B27-. С декабря 2010 г. по январь 2011 г. нахо-

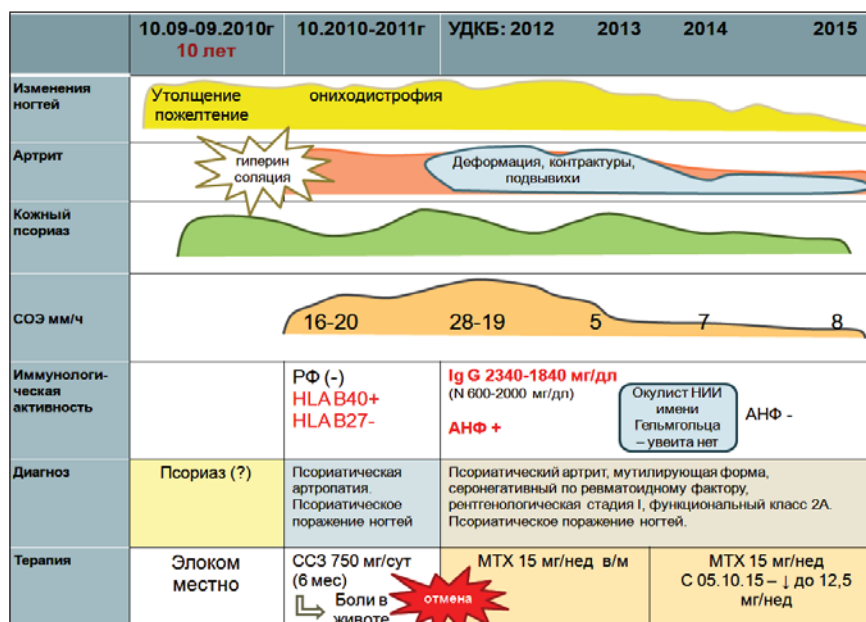


Рис. 1. Схема истории болезни

дилась на госпитализации в НИИР имени В.А. Насоновой. Сохранялась гуморальная активность (СОЭ 20 мм/час), иммунологической активности не было. По данным УЗИ кистей — тендовагинит разгибателей I пальца левой кисти; рентгенографии кистей и стоп — единичные кистовидные просветления, вальгусная деформация I пястно-фаланго-вого сустава обеих кистей. По данным МРТ — кист, эрозий не выявлено. Поставлен диагноз псориати-ческая артропатия, псориатическое поражение ног-тей. В качестве базисной терапии назначен суль-фасалазин 750 мг/сут. Однако препарат получала только в течение 6 месяцев, поскольку затем был са-мостоятельно отменен из-за возникших болей в жи-воте. С ноября 2011 г. ребенок наблюдается в УДКБ Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с диагнозом псориатический артрит, мутилирующая форма с псориатическим поражением ногтей.



Рис. 2. До лечения



Рис. 3. На фоне лечения

При поступлении: вальгусная деформация первых пястно-фаланговых суставов (рис. 2). Экссудативно-пролиферативные изменения больше пролиферативного характера в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах с деформирующим артритом I пальца обеих кистей и IV пальца правой кисти с выраженным ограничением подвижности в суставах и умеренной болезненностью при движении. В остальных суставах движения в полном объеме, безболезненные. Проба Отто +5,0 см, проба Шобера +5,0 см, проба Томайера 0 см. Энтезопатий нет. Активные суставы — 4. Суставы с ограничением подвижности — 4. Ониходистрофия I, III пальцев левой кисти и I, IV пальцев правой кисти. Псориатические изменения основания ногтевой пластины I пальца правой кисти.

При обследовании: отмечалась высокая гуморальная и иммунологическая активность (СОЭ 28–19 мм/ч, IgG — 2340–1840 мг/дл (N 600–2000 мг/дл), положительный АНФ, в связи с этим для исключения увеита пациентка была консультирована окулистом в НИИ глазных болезней имени Гельмгольца. Увеит исключен. В последующем АНФ отрицательный.

В связи с наличием гуморальной и иммунологической активности, а также активностью суставного и кожного синдромов, пациентке назначена базисная терапия препаратом метотрексат (методжект) 15 мг/нед в/м из расчета 11,2 мг/м² 1 раз в неделю совместно с препаратом фолиевой кислоты ежедневно кроме дня введения методжекта. Переносимость терапии хорошая. На фоне терапии методжектом у пациентки отмечается стабилизация со стороны основного заболевания — признаков активности суставного синдрома не отмечено (СОЭ 5–7–8 мм/ч), иммунологической активности нет, отмечаются редкие кожные высыпания на разгибательных поверхностях предплечья, в области локтевых суставов.

В настоящий момент суставной синдром (рис. 3) представлен пролиферативными изменениями в межфаланговых суставах I, IV пальцев правой кисти и I, III пальцев левой кисти; вальгусной деформацией I пястно-фаланговых суставов обеих рук. Проба Отто +5,0 см, проба Шобера +5,0 см, проба Томайера 0 см. Энтезопатий нет. Активные суставы — 0. Суставы с ограничением подвижности — 4.

Учитывая стойкую ремиссию суставного синдрома в течение 3 лет, рекомендовано снижение дозы базисного препарата метотрексата (методжект) до 12,5 мг/нед (с 5 октября 2015 г.) под контролем показателей общего и биохимического анализа крови.

Таким образом, применение препарата метотрексат (методжект) в лечении пациентки В. (1999 г.р.) с псориатическим артритом оказало выраженный те-

рапевтический эффект, который проявился достижением стойкой клинико-лабораторной ремиссии со стороны суставного синдрома и снижением проявлений кожного псориаза, улучшением функциональной активности и повышением качества жизни пациентки.

Список литературы

1. Бунчук Н.В., Бадюкин В.В., Коротаева Т.В. Псориатический артрит. В кн.: Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАРМедиа; 2008: 355–366.
[Bunchuk N.V., Badokin V.I., Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis. In: Nasonov E.L., Nasonova V.A. (eds). Rheumatology national leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 355–366 (in Russian).]
2. Чебышева С.Н., Генне Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. (ред.). Псориатический артрит. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 285–299.
[Chebysheva S.N., Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. (eds). Psoriatic arthritis in pediatric rheumatology Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 285–299 (in Russian).]
3. Чебышева С.Н., Жолобова Е.С., Генне Н.А., Мелешкина А.В. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей. Доктор Ру. 2012; 9(77): 28–33.
[Chebysheva S.N., Zholobova E.S., Geppe N.A., Meleshkina A.V. Diagnosis, clinic and therapy of psoriatic arthritis in children. Doctor Ru. 2012; 9(77): 28–33 (in Russian).]
4. Veale D., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(Suppl. II): 26–29.
5. Cassidy J.T. Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. J. Pediatr. 1998; 133: 179–180.
6. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis. Rheumatism. 2002; 49(1): 20–24.
7. Tukova J., Chladek J., Nemcova D. et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 2009; 27(6): 1047–1053.
8. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D.A. et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. J. Rheumatol. 2004; 31(1): 179–182.
9. Klein A., Kaul I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012; 64(9): 1349–1356.

УДК 616–071.3

Ю.Ю. Винник,

д-р мед. наук, профессор кафедры урологии, андрологии, сексологии КрасГМУ

Ю.В. Карачёва,

д-р мед. наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии КрасГМУ

А.С. Максимов,

соискатель кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии КрасГМУ

Yu.Yu. Vinnik,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Urology, Andrology and Sexology, Krasnoyarsk State Medical University

J.V. Karacheva,

Doctor of Medical Sciences, Head the Department of Dermatology and Venereology with the Course in Cosmetology, Krasnoyarsk State Medical University

A.S. Maximov,

Postgraduate with the Department of Dermatology and Venereology with the Course in Cosmetology, Krasnoyarsk State Medical University

СОМАТОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

SOMATOTOPICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC PROSTATITIS PATIENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Винник Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, доцент кафедры урологии, андрологии, сексологии КрасГМУ
Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Тел.: +7 (391) 251-51-45

e-mail: vinnik33@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 07.08.2016

Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Yury Vinnik, Doctor of Medical Sciences, associate professor, Department of Urology, Andrology and Sexology, Krasnoyarsk State Medical University

Address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Tel.: +7 (391) 251-51-45

e-mail: vinnik33@mail.ru

The article received: August 7, 2016

The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. После проведенного антропометрического исследования мужчин первого зрелого возрастного периода установлено, что среди больных хроническим простатитом чаще, по сравнению с региональными показателями, встречаются представители астенического (27,1%) и пикнического (29,4%) соматотипов. Следовательно, мужчины молодого возраста астенического и пикнического типов конституции входят в группу риска по развитию хронического простатита, что может быть использовано урологом-андрологом в клинической практике.

Abstract. The anthropometric study of men in the first nature age ($28 \pm$ found more frequent asthenic (27,1%) and endomorph (29,4%) somatotypes in chronic prostatitis patients compared to general population. Consequently, the endomorphic and asthenic young men are at risk for chronic prostatitis and these findings may be used in clinical practice.

Ключевые слова. Хронический простатит, соматотип, антропометрические измерения.

Keywords. Chronic prostatitis, somatotype, anthropometric measurements.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая антропология на сегодняшний день является основой клинической медицины, в задачи которой входит изучение соматопсихической целостности больного человека, клинико-конституциональный полиморфизм болезней человека, а также индивидуально-типологическая, половая,

возрастная, психобиологическая, этнотерриториальная, профессиональная изменчивость патологических процессов, болезней и состояний [1].

При такой последовательности научно-исследовательского направления существенно расширяется стратегия врачебного подхода, позволяющего увидеть больного, а не болезнь, а также определить уровень профилактических мер и необходимость

врачебного вмешательства, что отвечает задачам биомедицинской и клинической антропологии [2, 3]. Основным направлением клинической антропологии, ориентированной на поиски значимых критериев нормы и патологии, здоровья и болезни, целостности и индивидуальности, является интегративный показатель человеческой индивидуальности, определяемый устойчивым соотношением внутрииндивидуальной вариации отдельных параметров организма в различных условиях их существования [4, 5].

Клинико-антропологические исследования являются основными методами клинической антропологии, описывающими с помощью специальных инструментов и шкал количественные и качественные особенности морфофенотипа больного человека, с целью определения или выявления таких конституционально-морфологических особенностей, которые объективизируют и уточняют клинические представления о данном человеке, о развитии и течении изучаемой патологии [6, 7]. Основным подходом, позволяющим реализовать принцип клинической антропологии, является конституциональный [8, 9]. Именно соматотип является наиболее доступной, одинаково измеряемой, генетически достаточно жестко детерминированной макроморфологической основой организма [10, 11]. Соматотип является, прежде всего, общим структурным выражением конституции, образует ее ось, основу. Если первый структурный фенотипический уровень выражения конституции представлен хромосомами, то высший уровень фенотипической организации человека выражается типом его телосложения.

Метод антропометрических измерений с последующим соматотипированием позволяет оценить, изучить и прогнозировать особенности течения заболевания у человека. Об этом свидетельствует ряд работ по клинической антропологии. Одним из первых С.В. Дмитриев и соавт. [12] выявил анатомические, макроморфометрические, антропометрические, клинические и эхографические особенности проявлений доброкачественной гиперплазии простаты. Установлено, что гистологическое строение простаты, характер роста гиперплазированной ткани, клинические проявления и характер течения послеоперационного периода заболевания имеют индивидуально-типологические особенности [12]. В то же время комплексного изучения воспалительных заболеваний простаты, включающего одновременную оценку морфофенотипа больного, строения простаты и клинических проявлений заболевания до настоящего времени не проводилось. В современной литературе имеются лишь единичные работы по изучению зависимости проявлений хронического простатита (ХП) и аденомы простаты от соматотипа [13, 14].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования стало выявление антропометрических особенностей у 306 мужчин с ХП в возрасте от 22 до 35 лет в зависимости от соматотипа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам проводились антропометрические измерения с последующим соматотипированием по методике L. Rees — H.J. Eisenck [17].

Для определения абсолютного количества жирового компонента использовалась формула J. Matiegka [15]:

$$D=d \times S \times k,$$

где D — общее количества жира (кг), d — средняя толщина слоя подкожного жира вместе с кожей (мм), S — поверхность тела (см), k — константа, равная 0,13.

Вычисление средней толщины подкожного жира проводилось по схеме Н.Ю. Лутовиной с соавт. [20]:

$$d=d1+d2+d3+d4+d5+d6+d7+d8/16,$$

где d — толщина кожно-жировых складок (мм) на плече спереди и сзади, спине, животе, бедре, голени и груди. Измерение жировых складок производили калипер-циркулем. Площадь поверхности тела определяли по формуле В.А. Issakson [16]:

$$S=100+w+(H-160)/100 \text{ (см)},$$

где S — площадь тела (м), w — вес тела (кг), H — длина тела (см).

Абсолютное количество мышечной ткани определяли по формуле J. Matiegka [15]:

$$M=L \times r \times k,$$

где M — абсолютная масса мышечной ткани, L — длина тела (см), r — разница сумм обхватов A, где A=(сумма обхватов плеча, предплечья, голени, бедра) / (25,12), и суммы толщины жировых складок B, где B=(сумма толщины жировых складок плеча спереди, плеча сзади, предплечья, бедра, голени) / (100), k — константа, равная 6,5. Измерение размеров обхвата проводили сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см. Показатель силы определяли кистевым и становым динамометрами.

Для определения абсолютной массы костной ткани пользовались формулой J. Matiegka [15]:

$$O=L \times o \times k,$$

где O — абсолютная масса костной ткани (кг), L — длина тела (см), o — квадрат средней величины дистальных диаметров плеча, предплечья, бедра, голени, k — константа, равная 1,2. Дистальные диаметры конечностей измерялись штангенциркулем с точностью до 0,1 мм.

При соматотипировании трупов мужчин и пациентов по методике L. Rees — H.J. Eisenck использовали показатели поперечного и продольного размеров скелета [17], которые менее всего изменяются в течение онтогенетического цикла [18]. Схема

отличается исключительной простотой и широко распространена в клинической практике за рубежом. Соматотип устанавливается на основании величины индекса, вычисляемого по формуле:

индекс L. Rees – H.J. Eisenck = длина тела $\times$ 100 / (поперечный диаметр грудной клетки $\times$ 6).

У мужчин, имеющих величину индекса до 96, соматотип определяется как пикнический. Величина индекса от 96 до 106 характерна для нормостенического соматотипа. Значения индекса L. Rees – H.J. Eisenck свыше 106 позволяют отнести обследуемого к астеническому типу.

Описательные статистики представлены в зависимости от типа учетных признаков и функции распределения полученных данных. В случае нормального распределения количественных величин описание представлено средним значением (М) и среднеквадратическим отклонением ($\pm\sigma$) или доверительным интервалом (ДИ 95%). Для количественных признаков представлены абсолютные значения, процентные доли (Р), стандартная ошибка для долей ($\pm m$) и доверительные интервалы (ДИ 95%). В ряде случаев, при разделении выборки на подгруппы, для уточнения диапазона доверия применялся метод бутстрепа. Определение нормального распределения при проведении статистического анализа осуществлялось с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилкса.

Статистическая значимость отличий определялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для исследования статистической значимости различий в независимых непараметрических выборках использовался U-критерий Манна – Уитни. Оценка согласованности мнения экспертов проводилась с помощью критерия Кендалла (W). Критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволили всех мужчин с ХП разделить на три соматотипа на основе индекса L. Rees – H.J. Eisenck: астенический, нормостенический и пикнический (табл. 1).

Среди больных ХП большинство мужчин относилось к нормостеническому соматотипу. Пикнический соматотип регистрировался в 29,4% случаев, астенический – в 27,1%. Средний возраст больных ХП во всех группах соматотипов достоверно не различался.

Анализ антропометрических параметров с учетом морфенотипов показал (табл. 2), что самый высокий рост имели мужчины астенического соматотипа ($180,26 \pm 0,57$ см), самый низкий – пикниче-

Таблица 1

Распределение мужчин по возрасту и соматотипам

Соматотип	n	%	Возраст	Индекс L. Rees – H.J. Eisenck
Астенический	83	27,1	$27,84 \pm 0,40$	$109,58 \pm 0,41$
Нормостенический	133	43,5	$28,24 \pm 0,33$	$98,59 \pm 0,18$
Пикнический	90	29,4	$28,63 \pm 0,39$	$88,56 \pm 0,48$
Всего	306	100	$28,25 \pm 0,21$	$98,62 \pm 0,49$

Таблица 2

Антропометрические параметры и показатели компонентов сомы мужчин первого периода зрелого возраста, страдающих ХП

Показатели	Астенический (1) n=83	Нормостенический (2) n=133	Пикнический (3) n=90	Достоверность различий (р)		
				1–2	1–3	2–3
Рост, см	$180,26 \pm 0,57$	$178,47 \pm 0,53$	$176,14 \pm 0,58$	08	001	01
Масса тела, кг	$72,18 \pm 0,81$	$77,65 \pm 0,95$	$82,45 \pm 1,10$	001	001	001
Толщина жировых складок, мм						
плеча спереди	$2,85 \pm 0,11$	$4,62 \pm 0,21$	$6,18 \pm 0,31$	05	001	01
плеча сзади	$4,06 \pm 0,21$	$6,97 \pm 0,39$	$9,42 \pm 0,44$	001	001	001
предплечья	$2,59 \pm 0,13$	$4,19 \pm 0,21$	$5,31 \pm 0,27$	001	001	001
спины	$6,60 \pm 0,24$	$10,11 \pm 0,39$	$13,22 \pm 0,56$	001	001	001
грудной клетки	$5,51 \pm 0,26$	$9,11 \pm 0,49$	$13,74 \pm 0,67$	001	001	001
живота	$7,52 \pm 0,32$	$13,31 \pm 0,69$	$18,52 \pm 0,82$	001	001	001
бедра	$6,67 \pm 0,28$	$10,32 \pm 0,48$	$13,63 \pm 0,59$	001	001	001
голени	$4,63 \pm 0,20$	$6,52 \pm 0,31$	$8,36 \pm 0,33$	001	001	001

Таблица 2 (окончание)

Показатели	Астенический (1) n=83	Нормостенический (2) n=133	Пикнический (3) n=90	Достоверность различий (p)		
				1–2	1–3	2–3
Обхватные параметры, см						
плеча	27,49±0,21	39,91±0,24	31,14±0,27	001	001	001
предплечья	24,50±0,18	25,72±0,18	26,88±0,27	001	001	001
запястья	16,74±0,09	17,55±0,11	17,83±0,11	001	001	—
бедра	50,34±0,36	53,95±0,44	56,19±0,46	001	001	001
голени	33,95±0,35	35,72±0,25	36,18±0,45	001	001	—
грудной клетки	92,31±0,51	97,56±0,63	102,06±0,74	001	001	001
ягодиц	92,04±0,47	95,23±0,58	98,62±0,61	001	001	001
лодыжек	21,56±0,15	22,14±0,15	23,08±0,18	—	002	—
Диаметры, см						
дист. плеча	7,25±0,05	7,43±0,05	7,46±0,06	—	—	—
дист. запястья	5,92±0,04	6,18±0,04	6,24±0,05	001	001	—
дист. бедра	9,55±0,07	10,05±0,06	10,17±0,07	001	001	—
дист. лодыжки	7,02±0,06	7,29±0,05	7,36±0,07	01	001	—
попер. груд. кл.	27,47±0,12	30,21±0,10	33,23±0,20	001	001	001
пер.-задн. груд. кл.	21,27±0,25	22,27±0,24	23,38±0,26	02	001	01
плеч	39,59±0,40	41,38±0,20	41,93±0,28	001	001	—
таза	30,91±0,27	31,60±0,27	32,75±0,22	—	001	01
Общие компоненты сомы						
Поверхность тела по Дюбуа, см ²	19218,92±130,53	19523,01±161,95	19857,11±142,54	—	03	—
Общее количество жира, кг	6,35±0,23	10,58±0,51	14,57±0,64	001	001	001
Относ. количество жира, %	8,72±0,27	13,12±0,51	17,20±0,59	001	001	001
Абс. масса мышечной ткани, кг	31,95±0,39	34,66±0,49	35,46±0,51	001	001	—
Относ. масса мышечной ткани,%	44,42±0,46	44,72±0,41	43,33±0,62	—	—	—
Абс. масса костной ткани, кг	11,97±0,13	12,83±0,16	12,93±0,16	001	001	—
Относ. масса костной ткани, %	16,65±0,14	16,59±0,15	15,79±0,19	—	001	001

Примечание: ноль и запятая в значении (p) в таблице упущены.

ского ($176,14 \pm 0,58$ см). Наибольшая масса тела была у лиц пикнического соматотипа ($82,45 \pm 1,10$ кг), а наименьшая — у лиц астенического соматотипа ($72,18 \pm 0,81$ кг).

Максимальное развитие подкожного жира отмечалось у больных пикнического соматотипа, минимальное — у астенического (табл. 2). Установлена определенная закономерность распределения жировых складок у мужчин: наибольшие по величине выявлялись на животе, наименьшие — на конечностях (рис. 1).

Результаты исследования диаметров показали, что наиболее низкими они были у мужчин астениче-

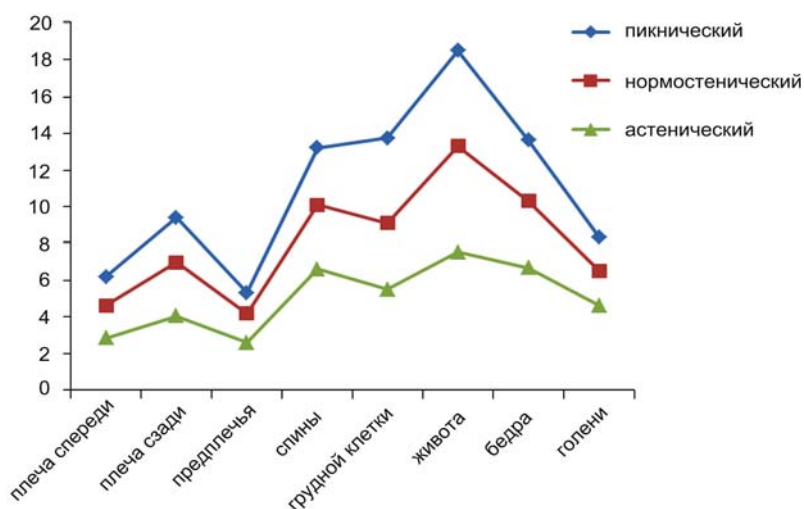


Рис. 1. Сравнительные показатели толщины жировых складок у мужчин разных соматотипов, страдающих ХП

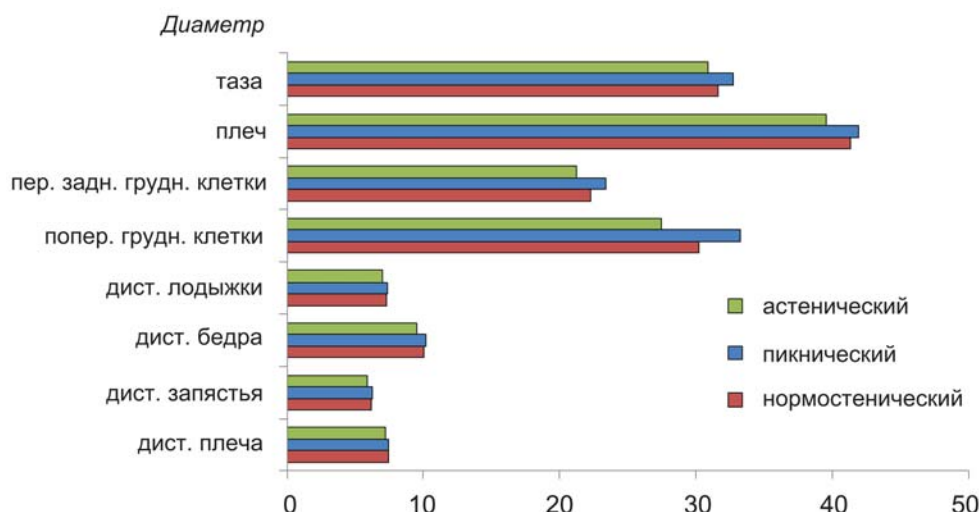


Рис. 2. Сравнительные показатели диаметров у мужчин разных соматотипов, страдающих ХП

ского соматотипа, наиболее высокими — у мужчин пикнического соматотипа (рис. 2).

В качестве критерия оценки функционального состояния мышечной системы выборки были использованы наиболее часто применяемые для этих целей показатели динамометрии. Минимальные абсолютные показатели мышечной силы были характерны для мужчин астенического соматотипа (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика функциональных показателей мышечной системы, кг

Показатели	Астенический	Нормостенический	Пикнический	Значимость различий
Динамометрия правой кисти	49,98±	52,26±	53,24±	p1,3 <0,05
Динамометрия левой кисти	47,51±	50,89±	51,67±	p1,2 <0,01 p1,3 <0,001
Становая динамометрия	121,29±	130,26±	130,99±	p1,2 <0,001 p1,3 <0,001

Анализ относительной мышечной силы показал, что максимальные значения выявляются у лиц астенического соматотипа, минимальные — у пикнического ($p < 0,05$), а функциональные показатели мышечной системы у мужчин нормостенического соматотипа занимают срединное положение (рис. 3).

Широко известно, что абсолютные значения массы тела и ее составляющих, а именно жировой, мышечной и костной тканей не могут служить в полной мере информативным показателем физического здоровья мужчины. В связи с этим проведен анализ относительных показателей компонентного состава тела. Сравнение относительных значений компонентного состава тела больных ХП различных соматотипов выявило, что представители астенического соматотипа характеризуются самым низким развитием жировой ($8,72 \pm 0,27\%$) ткани, а представители пикнического соматотипа — костной ($15,79 \pm 0,19\%$). Исследование абсолютных величин жировой, мышечной и костной тканей выявило достоверно низкие параметры у лиц астенического соматотипа, а у мужчин пикнического соматотипа регистрировались наибольшие показатели общего количества жира (табл. 2).

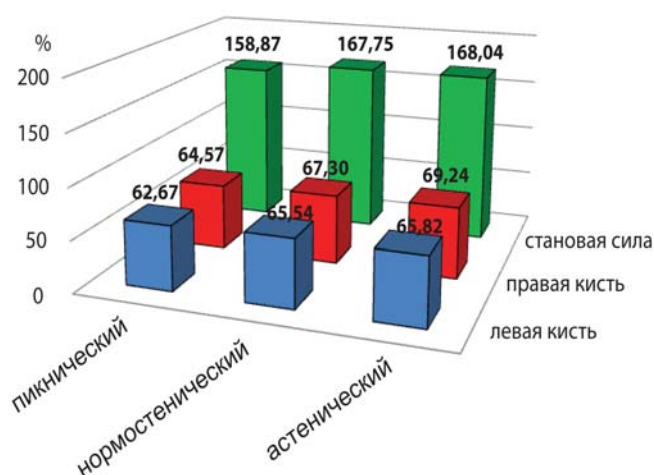


Рис. 3. Показатели относительной мышечной силы у мужчин, страдающих ХП

Таким образом, антропометрическое обследование с последующим соматотипированием показало, что среди обследованных больных ХП в возрасте 22–35 лет встречаются реже мужчины нормостенического соматотипа (43,5%), по сравнению с региональными данными (71,6%), а чаще представители астенического (27,1%) и пикнического (29,4%) соматотипов. Частота встречаемости этих групп мужчин в г. Красноярске составляет соответственно 13,8% и 14,6% [19]. Исходя из вышеизложенного, мужчины молодого возраста астенического и пикнического типов конституции входят в группу риска по развитию ХП, что может быть использовано урологом-андрологом в клинической практике.

Список литературы

1. Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине. *Бюл. сиб. медицины*. 2008; 1: 7–31. [Kornetov N.A. Concept clinical anthropology in medicine. *Bul. sib. medicine*. 2008; 1: 7–31 (in Russian).]
2. Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Миннибаев Т.Ш. и др. Антропометрический метод: некоторые анатомо-клинические параллели. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013; 1: 233–237. [Nikolenko V.N., Nikitiuk D.B., Minnibaev T.Sh. et al. Anthropometric method: some anatomical-clinical parallels. *System analysis and control in biomedical systems*. 2013; 1: 233–237 (in Russian).]
3. Корнетов Н.А., Николаев В.Г. Биомедицинская и клиническая антропология для современных медицинских наук. В: Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: тез. докл. науч. конф. Красноярск; 1997: 1–7. [Kornetov N.A., Nikolaev V.G. Biomedical and clinical anthropology for modern medical sciences. In: Topical Issues of Biomedical and Clinical Anthropology: mes. rep. scientific. conf. Krasnoyarsk; 1997: 1–7 (in Russian).]
4. Горбунов Н.С., Чикун В.И., Горбунов Д.Н. и др. Антропометрический портрет утонувших мужчин. *Сиб. мед. журн.* 2013; 5: 98–100. [Gorbunov N.S., Chikun V.I., Gorbunov D.N. et al. Anthropometric portrait of drowned men. *Sib. med. zh.* 2013; 5: 98–100 (in Russian).]
5. Никитюк Б.А. Конституция человека. В: ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер. Антропология. М.; 1991; 4: 152. [Nikitiuk B.A. Human Constitution. In: VINITI. The results of science and technology. Ser. Anthropology. Moscow; 1991; 4: 152 (in Russian).]
6. Бец Л.В. Антропологические аспекты изучения гормонального статуса человека: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.14. М.; 2000: 38. [Betz L.V. Anthropological aspects of human hormonal status studies: abstract. dis. ... doctor. biol. sciences: 03.00.14. Moscow; 2000: 38 (in Russian).]
7. Негашева М.А. Морфологическая конституция человека в юношеском периоде онтогенеза (интегральные аспекты): автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.14. М.; 2008: 48. [Negasheva M.A. Morphological constitution of a human in the adolescent period of ontogenesis (integrated aspects): abstract. dis. ... dr. biol. sciences: 03.00.14. Moscow; 2008: 48 (in Russian).]
8. Никитюк Д.Б., Мирошкин Д.В., Букавнева Н.С. Клинико-антропологические параллели: новые подходы. *Морфол. ведомости*. 2007; 1–2: 259–262. [Nikitiuk D.B., Miroshkin D.V., Bukavneva N.S. Clinical-anthropological parallels: new approaches. *Morphological statements*. 2007; 1–2: 259–262 (in Russian).]
9. Шарайкина Е.П. Закономерности изменчивости морфофункциональных показателей физического статуса молодых людей в зависимости от пола и типа телосложения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.02. Красноярск; 2005: 43. [Sharaykina E.P. Patterns of variability of morphological and functional parameters of the physical status of young people based on gender and body type: abstract. dis. ... dr. med. sciences: 14.00.02. Krasnoyarsk; 2005: 43 (in Russian).]
10. Корнетов Н.А. Клиническая антропология — методологическая основа целостного подхода в медицине. В: Актуальные вопросы и достижения современной антропологии: материалы междунар. науч. конф. Новосибирск; 2006: 52–57. [Kornetov N.A. Clinical anthropology — methodological basis of a holistic approach in medicine. In: Actual problems and achievements of modern anthropology: proceedings of the international. scientific. conf. Novosibirsk; 2006: 52–57 (in Russian).]
11. Николаев В.Г., Горбунов Н.С. (ред.). Конституциология и современная биомедицинская антропология. В: Актуальные проблемы морфологии. Красноярск: Тип. КрасГМА; 2005: 12–18. [Nikolaev V.G., Gorbunov N.S. (ed.). Constitutionology and modern biomedical anthropology. In: Actual problems of morphology. Krasnoyarsk: Print. KrasSMA; 2005: 12–18 (in Russian).]
12. Дмитриев С.В. Анатомо-антропологические и клинические параллели проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.02. Красноярск; 2006: 24. [Dmitriev S.V. Anatomic and anthropological parallels and clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia: abstract. ... cand. med. sciences: 14.00.02. Krasnoyarsk; 2006: 24 (in Russian).]
13. Винник Ю.Ю., Павловская З.А., Дмитриев С.В. Конституциональные особенности течения послеоперационного периода у больных с ДГПЖ. *Андрология и генитальная хирургия*. 2006; 1: 56–58. [Vinnik Y.Y., Pavlovskaya Z.A., Dmitriev S.V. Constitutional features of BPH postoperative patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2006; 1: 56–58 (in Russian).]

14. Андрейчиков А.В., Горбунов Н.С., Фирсов М.А. Конституциональные особенности строения уретровезикального сегмента и простаты. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2006; 5: 22–24.
[Andreychikov A.V., Gorbunov N.S., Firsov M.A. Constitutional structural features urethrovesical segment and prostate. *Problems reconstructive and plastic surgery*. 2006; 5: 22–24 (in Russian).]
15. Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Amer. J. Phys. Anthropol.* 1921; 4(3): 125–134.
16. Issakson B.A. A simple formula for the arithmetry of the human body surface area. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1958; 10: 283–289.
17. Rees Z.A., Eisenck H. A factorial study of some morphological aspects of human constitution. *J. mental. Sci.* 1945; 91(386): 8–21.
18. Гребенникова В.В., Ефремова В.П., Николаев В.Г. и др. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека. Красноярск: Тип. КрасГМА; 2001: 148.
[Grebennikova V.V., Efremova V.P., Nikolaev A.V. et al. Ontogenetic dynamics of individually – typological features of the human body. Krasnoyarsk: Print. KrasSMA; 2001: 148 (in Russian).]
19. Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Николаев В.Г. и др. Судебно-медицинская антропология. Красноярск: Изд-во КрасГМА; 2007: 130.
[Gorbunov N.S., Samotesov P.A., Nikolaev V.G. et al. Forensic-medical anthropology. Krasnoyarsk: Publ. House KrasSMA; 2007: 130 (in Russian).]
20. Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И., Чтецов В.П. Методические проблемы изучения подкожного жира. *Вопросы антропологии*. 1970; 36: 32–54.
[Lutovinova N.Y., Utkin M.I., Chtetsov V.P. Methodological problems of the study of subcutaneous fat. *Questions of anthropology*. 1970; 36: 32–54 (in Russian).]

УДК 616.345

М.Г. Мнацаканян,

канд. мед. наук, заведующая отделением гастроэнтерологии № 1 УКБ № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Клиника госпитальной терапии имени А.А. Остроумова

А.П. Погромов,

д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.М. Зув,

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Г.М. Дюкова,

д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

О.В. Тащян,

врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии № 1 УКБ № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Клиника госпитальной терапии имени А.А. Остроумова

M.G. Mnatsakanyan,

Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Gastroenterology № 1, University Hospital № 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

A.P. Pogromov,

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Hospital Therapy № 1, the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

V.M. Zuev,

Doctor of Medical Sciences, Professor at Department of Hospital Therapy № 1, the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

G.M. Diukova,

Doctor of Medical Sciences, Professor at Department of Nerve Diseases, at the Institute of Post graduate Training, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

O.V. Tashchayn,

gastroenterologist, Department of Gastroenterology № 1, University Hospital № 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО И МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AND MENOPAUSAL AGE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мнацаканян Марина Генриковна, канд. мед. наук, заведующая отделением гастроэнтерологии № 1 УКБ № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Клиника госпитальной терапии имени А.А. Остроумова
Адрес: 105062, г. Москва, Подсосенский пер., д. 8
Тел.: +7 (495) 917-35-08
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 15.08.2016
Статья принята в печать: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Marina Mnatsakanyan, Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Gastroenterology № 1, University Hospital № 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 8, Podsosensky lane, Moscow, Russia, 105062
Tel.: +7 (499) 248-63-85
e-mail: mnatsakanyan08@mail.ru
The article received: August 15, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Приведены современные сведения литературы и данные об особенностях течения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у женщин, полученные в ходе исследования. Изучены внекишечные ассоциированные симптомы у женщин с СРК по сравнению с мужчинами; их проявления в зависимости от возраста, варианты течения СРК и изменения психовегетативного статуса. Обследованы 245 больных с СРК, из которых женщин — 183, мужчин — 62, в возрасте от 19 до 81 (ср. 45,31±6,9), клинические формы: СРК по варианту диареи — 88, СРК по варианту запоров — 48, СРК по смешанному варианту — 109. Анализ был проведен в двух группах женщин с СРК: моложе 45 лет (n=90) и старше 45 лет (n=93). Диагноз СРК устанавливался на основании Римских критериев III 2006 г. Анализ внекишечных ассоциированных сим-

птомов проводился по анкете SOMS-2, психометрическое тестирование проводилось с использованием опросника тревоги Спилбергера – Ханина и шкалы депрессии Бэка. У женщин репродуктивного возраста и менопаузального периода СРК встречается значительно чаще, чем у мужчин соответствующего возраста, соотношение женщин/мужчин составляет 3:1. У женщин частота внекишечных ассоциированных симптомов существенно выше, чем у мужчин и с возрастом достоверно увеличивается их количество ($p < 0,05$). В обеих группах женщин отмечена большая частота болевых синдромов: до 60–70% боли в спине, до 40–60% боли в руках и ногах и в суставах, статистически значимо увеличивающиеся с возрастом ($p < 0,05$). Наоборот, такие симптомы, как диспареуния, равнодушие к сексу, нерегулярный менструальный цикл с возрастом значимо уменьшаются ($p < 0,05$). СРК по запорному варианту встречается исключительно у женщин независимо от возраста, характеризуется увеличением количества ассоциированных симптомов с возрастом ($p < 0,05$). Также у женщин старше 45 лет статистически значимо возрастает депрессия, актуальная и личностная тревога по сравнению с женщинами репродуктивного возраста ($p < 0,05$). Внекишечные ассоциированные симптомы являются неотъемлемой частью клинических проявлений СРК. Выявлено их преобладание у женщин по сравнению с мужчинами. В старшей возрастной группе их количество возрастает у женщин по сравнению с мужчинами. Подобная закономерность отмечена в изменении психовегетативного статуса, в частности депрессии и тревоги.

Abstract. In this article, we review the international literature and our findings irritable bowel syndrome (IBS) in women. The study objective was to compare extraintestinal associated symptoms (EAS) at IBS in the women and men groups; to investigate their frequency and characteristics depending on the age, type of IBS and changes in psychological and vegetative status. 245 patients with IBS were enrolled in the study: 183 women and 62 men, aged 19–81 (mean 45.3 ± 6.9), 88 with IBS diarrhea-type (IBS-D), 48 with IBS constipation-type (IBS-C) and 109 with IBS mixed-type (IBS-M). The women with IBS were divided into two groups: under and over 45 ($n=90$ and $n=93$, respectively). We diagnosed IBS using Rome III criteria (2006). The EAS analysis of was done with SOMS-2 questionnaire (Screening for Somatoform Disorders 2; Rief W. and Hiller W., 2008). In IBS patients, we evaluated depression using the BDI scale (Beck Depression Inventory; Beck A.T., 1996) and anxiety using the STAI (State-Trait Anxiety Inventory; Spilberger Ch.D.). IBS is more frequent in women both in the reproductive and menopausal period than in men of the same age groups (women/men ratio is 3:1). In the women group, the EAS rate was significantly higher than in the men group, and increased with age ($p < 0,05$). High prevalence of pain syndromes was in both women groups: back pain up to 60–70%, pain in the arms and legs and joint pain up to 40–60%; and increased increased with age ($p < 0,05$). On the contrary, the prevalence of such symptoms as dispareunia, indifference to sex, irregular periods decreased with age. The prevalence of depression, the level of actual and personal anxiety increased in the group of women over 45 compared to the younger group ($p < 0,05$). IBS-C type was diagnosed only in the women group, regardless of the age, and EAS increased with age ($p < 0,05$). EAS are the integral part of IBS. We revealed their prevalence in the women group compared to the men group. The frequency of EAS increased significantly in the elder women group compared to the men. The similar tendency was observed in psychological and vegetative status changes, in particular in depression and anxiety.

Ключевые слова. Синдром раздраженного кишечника, женщины, половые гормоны, внекишечные ассоциированные симптомы, депрессия, тревога.

Keywords. Irritable bowel syndrome, women, sexual hormones, age, extraintestinal associated symptoms, psychological and vegetative status, depression, anxiety.

В клинической практике врача любой специальности одним из наиболее распространенных симптомов является боль. Хроническая боль — ведущий синдром функциональных расстройств, встречающийся в самых различных отраслях медицины. Так, в гастроэнтерологии — это синдром раздраженного кишечника (СРК), неязвенная диспепсия, в гинекологии — предменструальный синдром, хронические тазовые боли, в ревматологии — фибромиалгия и т.д.

СРК является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эпидемиологические данные о соотношении полов при СРК показывают, что этот синдром чаще диагностируется у женщин. Соотношение женщин и мужчин варьирует от 2,0–2,5:1 [1] до 5:1 по частоте обращаемости в специализированные медицинские учреждения [2]. Нередко СРК у женщин сочетается с расстройствами в половой сфере, чаще речь идет о дисменорее, нарушениях менструального цикла, боли при половом

акте и др. При этом причинно-следственная связь нарушений менструального цикла и СРК выявляется после нескольких лет течения заболевания [3, 4].

Проявления СРК у женщин имеет ряд характерных особенностей, практически не встречающихся у мужчин. Прежде всего, СРК у женщин дебютирует с подросткового возраста, нарастает в период полового созревания и достигает пика к 45 годам [5]. В дальнейшем симптомы СРК снижаются к седьмой декаде жизни и приближаются к уровню проявлений СРК у мужчин. Значительно чаще, чем у мужчин, в клинической картине СРК у женщин наблюдаются ассоциированные (коморбидные) симптомы. Также чаще встречается в сочетании с фибромиалгией, синдромом хронической усталости, головными болями напряжения, тазовыми болями, болью в нижней челюсти, мочеполовыми симптомами и др. [6]. В целом при однозначном понимании проблемы СРК у женщин имеется ряд разногласий. Так, Cain K.C. et al. (2009) [7] считают, что тяжесть симптомов СРК может увеличиваться

после менопаузы и нередко усугубляется присоединением депрессии и тревоги в отличие от женщин репродуктивного возраста [3].

В целом анализ соответствующей литературы показывает, что нет однозначного ответа на проявление СРК у женщин в зависимости от возраста, состояния женской половой сферы и изменений психовегетативного статуса. В связи с этим проведено настоящее исследование особенностей течения СРК у женщин репродуктивного возраста и после наступления менопаузы. Прежде всего, это касается болевых расстройств, изменений вегетативного статуса, а также депрессии и тревоги.

Цель исследования: изучить ассоциированные (коморбидные) симптомы у женщин с СРК по сравнению с мужчинами; их особенности в зависимости от возраста: варианты течения СРК и изменения психовегетативного статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагноз СРК устанавливался на основании Римских критериев III 2006 г. (РК III) при отсутствии органической патологии кишечника [8] если имела место *рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц за последние 3 месяца* на протяжении максимум полугода, которые ассоциировались с двумя или более признаками:

- улучшение после дефекации;
- начало, ассоциирующееся с изменением частоты стула;
- начало, ассоциирующееся с изменением формы (внешнего вида) стула.

В качестве дополнительных признаков выделяют:

- ненормальную частоту стула (менее 3 испражнений в неделю или больше 3 раз в день);
- неправильную форму стула.

РК III позволяют уточнить вариант СРК: 1-й тип СРК-З (IBS with constipation) – вариант с запором (частота твердого/шероховатого стула $\geq 25\%$ дефекаций и мягкого/водянистого составляет $< 25\%$); 2-й тип СРК-Д (IBS with diarrhea) – вариант с диареей (частота мягкого/водянистого стула $\geq 25\%$ дефекаций и твердого/шероховатого $< 25\%$); 3-й тип СРК-СМ (mixed IBS) – смешанный (частота твердого/шероховатого и мягкого/водянистого стула $\geq 25\%$ дефекаций); 4-й тип СРК-А (unsubtyped IBS) – недифференцированный, перемежающийся вариант (имеющиеся расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых трех вариантов СРК). Органическая патология кишечника была исключена на основании клинического анализа, рентгенологического исследования толстой кишки, колоноскопии с биопсией и морфологической верификацией диагноза.

Все больные обследованы в стационаре и, при наличии соответствующих жалоб (дыхательных,

урологических, гинекологических, кардиальных, вегетативных, неврологических и пр.), были консультированы специалистами для подтверждения или исключения органической патологии.

С целью изучения коморбидных симптомов использовалась анкета соматизированных расстройств (Screening for Somatoform Symptoms – SOMS-2) [9].

Был проведен анализ непосредственно самих симптомов, их представленность у женщин, а также зависимость от клинической формы СРК. Психометрическое тестирование проводилось с использованием опросника тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI (в России методика адаптирована Ю.Л. Ханиным, 1976 г.) и шкалы депрессии Бэка (Beck Depression Inventory, A.T. Beck, 1961 г.).

Были обследованы 245 больных с СРК, из которых женщин – 183, мужчин – 62, в возрасте от 19 до 81 года (ср. $45,31 \pm 6,9$), клинические формы: СРК по варианту диареи (СРК-Д) – 88, СРК по варианту запоров (СРК-З) – 48, СРК по смешанному варианту (СРК-СМ) – 109.

В зависимости от поставленных задач исследования исходная группа была разделена на две подгруппы: моложе 45 лет (1-я группа) и старше 45 лет (2-я группа).

В группу пациентов моложе 45 лет были включены 125 больных, из которых женщин репродуктивного возраста – 90, мужчин – 35, в возрасте от 19 до 45 лет (ср. $32,37 \pm 6,92$), клинические формы: СРК-Д – 46, СРК-З – 20, СРК-СМ – 59.

В группу пациентов старше 45 лет были включены 120 больных, из которых женщин – 93, мужчин – 27, в возрасте от 45 лет до 81 года (ср. $58,79 \pm 9,6$), клинические формы: СРК-Д – 42, СРК-З – 28, СРК-СМ – 50.

У больных старше 45 лет имела сопутствующая органическая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца без гемодинамических нарушений, атеросклероз нижних конечностей, деформирующий остеоартроз, анемия различного генеза, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит). Большинство женщин находилось в состоянии пре- и менопаузы.

В группе больных старше 45 лет по показаниям проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) – исследование, доплер-исследование сосудов брюшной полости и нижних конечностей, МРТ головного мозга и опорно-двигательного аппарата.

Полученные данные были обработаны параметрическими и непараметрическими методами программного пакета Statistica 8.0 и SPSS 17. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Рассчитывались критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни, критерий Фишера и критерий хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ соматизированных (коморбидных) симптомов у женщин с СРК. В группе больных *моложе 45 лет у женщин по сравнению с мужчинами* чаще выявляются: расплывчатое зрение ($p=0,01$), обморочные состояния ($p=0,02$), боли при половом акте ($p=0,0000$), боли при мочеиспускании ($p=0,02$), чувство жжения в промежности ($p=0,03$). Выявлена также тенденция к статистически значимому преобладанию у женщин таких симптомов, как одышка/нехватка воздуха ($p=0,05$), головокружения ($p=0,07$), боли в груди ($p=0,05$), равнодушие к сексу ($p=0,08$).

В группе больных *старше 45 лет у женщин в сравнении с мужчинами* сохраняется статистически значимое преобладание следующих симптомов: расплывчатое зрение ($p=0,002$), чувство жжения в промежности ($p=0,003$). Помимо этого появляется ряд симптомов, статистически значимо преобладающих у женщин: рвота ($p=0,03$), тошнота ($p=0,02$), боли в руках и ногах ($p=0,001$), в суставах ($p=0,003$), другие боли ($p=0,002$), одышка/нехватка воздуха ($p=0,0001$), головокружения ($p=0,01$), затруднение глотания ($p=0,0002$), равнодушие к сексу ($p=0,0000$), дрожание или чувство внутренней дрожи ($p=0,0000$), чувство прилива холода или тепла ($p=0,04$).

Таким образом, показано, что у женщин с СРК по сравнению с мужчинами имеет место статистически значимое преобладание ассоциированных симптомов. С возрастом у женщин, но не у мужчин, отмечается достоверное увеличение симптомов. Ассоциированные симптомы у мужчин с возрастом практически не менялись.

Были проанализированы статистически значимые различия ассоциированных симптомов у женщин с СРК *моложе 45 лет и старше 45 лет* (табл.).

Как видно из таблицы, болевой синдром являлся доминирующим в обеих сравниваемых группах. Однако генез этих болей не столь однозначен. С возрастом статистически значимо возрастает частота встречаемости скелетно-мышечных болей (боли в спине, руках и ногах, в области суставов). Также с возрастом у женщин с СРК статистически значимо преобладают такие симптомы, как ухудшение памяти, снижение слуха/глухота, снижение остроты зрения или двоение. Такой симптом, как боль при половом акте в группе женщин с СРК *старше 45 лет* статистически значимо снижается по сравнению с женщинами СРК *моложе 45 лет*. К нарушениям возрастной нейро-эндокринной регуляции можно отнести такие статистически значимые различия в группе *старше 45 лет*, как равнодушие к сексу, нерегулярный менструальный цикл, обильные менструации, повышенная потливость.

Анализ ассоциированных (коморбидных) симптомов в зависимости от типа СРК. Прежде всего необходимо отметить, что тип СРК-3 встречался исключительно у женщин. В группе больных СРК-3

Таблица

Статистически значимые различия между женщинами СРК 1-й и 2-й групп

Симптомы	Кол-во женщин моложе 45 лет	Кол-во женщин старше 45 лет	p1	p2
	n=90 чел. (%)	n=93 чел. (%)		
Боли в руках и ногах	37 (41,1)	58 (62,4)	0,0037	0,004
Боли в спине	54 (60)	69 (74,2)	0,0404	0,0409
Боли в области суставов	37 (41,1)	60 (64,5)	0,0013	0,0015
Сердцебиение/перебои в сердце	38 (40,0)	54 (58,1)	0,0313	0,0321
Ухудшение памяти	37 (41,1)	57 (61,3)	0,0059	0,0063
Снижение слуха/глухота	5 (5,6)	30 (32,3)	0	0
Снижение остроты зрения или двоение	34 (37,8)	68 (73,1)	0	0
Затруднения при ходьбе	8 (8,9)	29 (31,2)	0,0001	0,0002
Равнодушие к сексу	28 (31,1)	50 (53,8)	0,0017	0,0019
Боли при половом акте	23 (25,6)	12 (12,9)	0,0294	0,0296
Нерегулярный менструальный цикл	35 (38,9)	16 (17,2)	0,001	0,0011
Обильные менструации	30 (33,3)	17 (18,3)	0,0194	0,0198
Повышенная потливость	31 (34,4)	45 (48,4)	0,0546	0,0557
Чувство онемения или парестезии	19 (21,1)	36 (38,7)	0,0087	0,0094
Чувство прилива холода или тепла	35 (38,9)	51 (54,8)	0,0298	0,0307

p1 – критерий Стьюдента; p2 – критерий хи-квадрат.

моложе 45 лет соотношение мужчин и женщин составляло 1:9, старше 45 лет — 1:6. СРК-СМ преобладал как у женщин моложе 45 лет, так и у женщин старше 45 лет. В группе больных СРК-СМ моложе 45 лет соотношение мужчин и женщин составляло 1:2,6, старше 45 лет — 1:3,5.

Далее по частоте встречаемости следует тип СРК-Д. Так, в группе больных СРК-Д моложе 45 лет соотношение мужчин и женщин составляло 1:1,7, в группе старше 45 лет — 1:2,5.

Сравнительный анализ ассоциированных симптомов у женщин с СРК-Д существенного увеличения количества симптомов с возрастом не выявил. Статистически значимо ($p < 0,05$) возрастают только такие показатели, как снижение остроты зрения, обморочные состояния, равнодушие к сексу. Наоборот, такие симптомы, как нерегулярный менструальный цикл, обильные менструации с возрастом статистически значимо снижаются ($p = 0,01$).

В группе женщин с СРК-З обращает внимание большое количество статистически значимых ассоциированных симптомов ($p < 0,05$): боли в руках и ногах, боли в области суставов, одышка/нехватка воздуха, головокружение/чувство неустойчивости, ухудшение памяти, снижение слуха/глухота, снижение остроты зрения. Тенденция к достоверности отмечена при таких симптомах, как затруднения при ходьбе, дрожание или чувство внутренней дрожи ($p = 0,06$).

В группе больных с СРК-СМ с возрастом также статистически значимо возрастают такие показатели, как боли в руках и ногах, боли в области суставов, снижение слуха/глухота, снижение остроты зрения, затруднения при ходьбе, равнодушие к сексу ($p < 0,05$). И, наоборот, с возрастом снижается частота такого симптома, как нерегулярный менструальный цикл.

Психометрические показатели у женщин с СРК. Был проведен сравнительный анализ депрессии и тревоги у больных СРК моложе 45 лет и старше 45 лет. Сравнительный анализ показателя депрессии показал, что у больных СРК в обеих подгруппах как моложе, так и старше 45 лет ($15,85 \pm 12,42$; $18,83 \pm 12,02$, соответственно) статистически значимо превышает аналогичный показатель здоровых лиц ($5,92 \pm 5,64$), $p = 0,0000$. С возрастом у больных СРК депрессия статистически значимо возрастает по сравнению с группой больных СРК моложе 45 лет ($p = 0,01$).

Сравнение депрессии у больных СРК по полу показало, что в группе больных моложе 45 лет статистически значимых различий в уровне депрессии между мужчинами и женщинами не выявлено ($p > 0,05$). В группе больных СРК старше 45 лет уровень депрессии у женщин статистически значимо превышает аналогичный показатель у мужчин ($p = 0,03$). При этом сравнение показателей депрес-

сии у мужчин с СРК моложе 45 лет ($15,49 \pm 16,04$) и после ($15,98 \pm 10,75$) статистически значимых различий не выявлено.

У женщин с СРК старше 45 лет уровень депрессии ($19,8 \pm 11,88$) статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин с СРК моложе 45 лет ($15,98 \pm 10,75$), $p = 0,01$. Сравнение женщин с СРК моложе и старше 45 лет и женщин в группе здоровых лиц ($4,76 \pm 4,21$) также выявило статистически значимое превышение уровня депрессии ($p = 0,000$) (рис. 1).

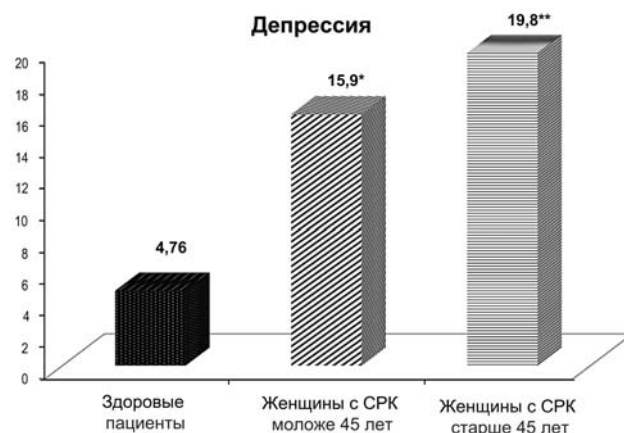


Рис. 1. Сравнительный анализ показателя депрессии у женщин с СРК моложе и старше 45 лет и здоровых пациентов

Была проанализирована частота депрессии у женщин с СРК моложе 45 лет и старше 45 лет. Отсутствие депрессивных симптомов зафиксировано у 58,9% ($n = 53$) женщин с СРК моложе 45 лет и у 48,4% ($n = 45$) женщин с СРК старше 45 лет ($p > 0,05$). По степени — выраженная депрессия выявлена у 41,1% ($n = 37$) женщин с СРК моложе 45 лет и у 51,6% ($n = 48$) женщин с СРК старше 45 лет ($p > 0,05$).

Анализ уровня депрессии в зависимости от клинической формы СРК у женщин показал, что в группе женщин моложе 45 лет наиболее высокий уровень депрессии отмечается при СРК-З ($22,41 \pm 15,01$). Уместно напомнить (раздел «Материал и методы»), что СРК-З встречается исключительно у женщин (соотношение мужчин и женщин 1:9 в группе больных СРК моложе 45 лет и 1:6 в группе больных СРК старше 45 лет). В группе женщин старше 45 лет высокие показатели депрессии у женщин при СРК-Д ($21,40 \pm 10,70$). При сравнении показателей депрессии у женщин с СРК моложе и старше 45 лет в зависимости от формы СРК депрессия статистически значимо возрастает только в группе женщин старше 45 лет по смешанному типу ($p = 0,01$). При форме СРК по варианту диареи можно говорить о тенденции к статистически значимому повышению показателя депрессии у женщин старше 45 лет ($p = 0,07$).

Таким образом, у женщин с СРК независимо от возраста депрессия статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин без СРК. С возрастом у женщин с СРК депрессия статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин с СРК моложе 45 лет. Максимальные значения депрессии у женщин с СРК моложе 45 лет при СРК-3, старше 45 лет – при СРК-Д.

Сравнение показателя личностной тревоги (ЛТ) здоровых лиц ($39,17 \pm 7,67$) и больных СРК как моложе 45 лет ($48,30 \pm 10,89$), так и старше 45 лет ($50,27 \pm 9,38$) выявило статистически значимое повышение в группах больных СРК, независимо от возраста ($p=0,0000$). Сравнение же ЛТ у больных СРК моложе и старше 45 лет статистически значимых изменений не выявило.

При сравнении ЛТ по полу в группе больных СРК моложе 45 лет статистически значимых различий между мужчинами ($47,29 \pm 12,92$) и женщинами ($48,71 \pm 10,01$) не выявлено ($p=0,502$). В группе больных СРК старше 45 лет ЛТ у женщин ($51,57 \pm 9,21$) статистически значимо превышает аналогичный показатель у мужчин ($45,68 \pm 8,66$), $p=0,0046$.

Сравнительный анализ ЛТ у женщин с СРК моложе 45 лет ($48,71 \pm 10,01$) и старше 45 лет ($51,57 \pm 9,21$) показал, что с возрастом ЛТ статистически значимо возрастает ($p=0,04$).

Анализ частоты встречаемости разных степеней ЛТ показал, что в группе женщин с СРК моложе 45 лет высокая степень ЛТ встречается в 64,8% ($n=58$), в группе женщин с СРК после 45 лет – в 72,9% ($n=68$), $p=0,134$. Умеренная степень ЛТ в группе женщин с СРК моложе 45 лет встречается у 31,4% ($n=28$), в группе женщин с СРК старше 45 лет – у 24,4% ($n=23$), $p>0,05$. Низкая степень ЛТ встречается у 9,4% ($n=4$) женщин с СРК моложе 45 лет и у 2,7% ($n=2$) женщин с СРК старше 45 лет, $p>0,05$. Таким образом, с возрастом статистически значимых изменений не выявлено.

Анализ уровня ЛТ у женщин СРК моложе и старше 45 лет в зависимости от формы СРК показал, что в группе женщин с СРК моложе 45 лет наибольших значений ЛТ достигает при СРК-3 ($50,65 \pm 9,84$), наименьшие значения – при СРК-СМ ($47,98 \pm 9,24$). В группе женщин с СРК старше 45 лет показатели ЛТ практически равнозначны при СРК-Д ($52,71 \pm 7,93$) и СРК-3 ($52,25 \pm 9,19$), $p>0,05$). Наименьшие значения ЛТ выявлены у женщин с СРК-СМ ($50,22 \pm 10,19$). Таким образом, у женщин с СРК личностная тревога статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин без СРК. С возрастом ЛТ у женщин с СРК статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин с СРК моложе 45 лет. Максимальные значения ЛТ у женщин моложе 45 лет отмечены при СРК-3, у женщин старше 45 лет – при СРК-3 и СРК-Д.

Актуальная тревога (АТ) как в группе больных СРК моложе 45 лет ($44,06 \pm 10,49$), так и в группе больных старше 45 лет ($46,06 \pm 9,62$), независимо от пола, статистически значимо превышает аналогичный показатель у здоровых лиц ($34,75 \pm 8,05$), $p=0,0000$ (рис. 2). В зависимости от возраста в группе больных СРК статистических значимых изменений в уровне АТ не выявлено ($p>0,05$).



Рис. 2. Сравнительный анализ показателей актуальной тревоги у больных СРК моложе и старше 45 лет и здоровых пациентов

При сравнении АТ у женщин с СРК моложе ($44,16 \pm 10,10$) и старше 45 лет ($46,48 \pm 9,92$) также не выявлено статистических значимых различий – $p>0,05$.

Анализ частоты встречаемости степеней АТ показал, что высокая степень АТ у женщин с СРК моложе 45 лет встречалась у 49,1% ($n=44$), после 45 лет – у 53,4% ($n=50$), $p>0,05$. Таким образом, при сравнении степеней АТ у женщин с СРК моложе и старше 45 лет статистически значимых изменений не выявлено. Обращает на себя внимание возрастание частоты встречаемости высокой и умеренной степени АТ у женщин старше 45 лет.

Анализ АТ у женщин с СРК в зависимости от клинической формы показал, что у женщин с СРК моложе 45 лет наибольшие значения тревоги отмечены при СРК-3 ($47,24 \pm 8,93$), наименьшие значения при СРК-СМ ($42,21 \pm 8,5$). В группе женщин с СРК после 45 лет наибольшие значения АТ отмечены при СРК-Д ($48,50 \pm 10,25$), наименьшие – при СРК-3 ($44,83 \pm 11,01$). При сравнении показателей АТ у женщин с СРК моложе и старше 45 лет в зависимости от формы СРК статистически значимых изменений не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, у женщин с СРК актуальная тревога статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин без СРК. Сравнение показателя АТ у женщин с СРК моложе и старше 45 лет не выявило статистически значимых изменений. Максимальные значения АТ у женщин с СРК моложе 45 лет отмечены при СРК-3, старше 45 лет – при СРК-Д.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования получены следующие факты. Соотношение женщин и мужчин составило 183:62, т.е. женщины преобладали практически в 3 раза. В отечественной литературе практически нет данных о гендерных различиях при СРК. Полученные данные о преобладании женщин при СРК совпадают с европейскими и североамериканскими данными [10, 11, 2, 12]. Напротив, согласно данным Gwee K.A. et al. [13], во многих восточных странах, таких как Индия, Китай и Южная Корея, преобладание женщин среди больных СРК не отмечено. Это подтверждают и результаты мета-анализа, проведенного в Южной Азии, Южной Америке и Африке, не позволяющие говорить о преобладании СРК у женщин по сравнению с мужчинами, и показано соотношение 1:1 [14]. Этот факт нуждается в дальнейшей проверке, так как считается, что в слаборазвитых странах женщины значительно реже обращаются к врачу [15]. Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют утверждать о преобладании СРК у женщин в России, как и в других развитых странах.

Условное деление на подгруппы до 45 лет и после, прежде всего, касается женщин в связи с возрастной гормональной перестройкой. В исследуемой группе пациенток до 45 лет подавляющее большинство женщин имело сохраненный менструальный цикл. В то время как в группе пациентов старше 45 лет преобладающими были явления перименопаузы, менопаузы и постменопаузы, поэтому у женщин моложе 45 лет чаще встречались предменструальный болевой синдром и дисменорея, чем у женщин старше 45 лет. Причем, по данным [15, 4], у женщин с СРК предменструальный синдром и дисменорея более выражены, чем у женщин, не страдающих СРК. Не случайно Adeyemo M.A. [16] считает, что низкий уровень эстрогена и прогестерона во время менструаций вызывает развитие СРК по варианту диареи даже у здоровых женщин.

Женщины репродуктивного возраста составляют значительную часть пациентов с СРК. В этой возрастной группе большую роль в возникновении гиперсенситивности, ведущей к развитию СРК, играют женские половые гормоны. Выявлена корреляция между симптоматикой СРК и гормональным статусом во время фаз менструального цикла, беременности и менопаузы [2].

Одна треть здоровых женщин испытывают желудочно-кишечные симптомы во время менструации [17, 18]. Боль в животе и диарея, как правило, появляются в предменструальную фазу цикла и достигают максимума в первый-второй день менструального цикла. Вздутие живота и запор, с другой стороны, имеют тенденцию к увеличению после овуляции (приблизительно 14-й день) [6]. По ре-

зультатам 10-летнего наблюдения женщин, больных СРК в Исландии, при наличии дисменореи клиническая симптоматика была более тяжелой, чем у пациенток с СРК без дисменореи. Сообщается также о более тяжелом течении СРК у женщин, страдающих эндометриозом и синдромом поликистозных яичников [19, 20].

Более чем треть беременных женщин отмечают усиление запоров, особенно в III триместре. Другая треть женщин отмечает учащение частоты стула. Отмечают два механизма, влияющих на функцию кишечника во время беременности. Во-первых, это высокие уровни эстрогена и прогестерона во время всего периода беременности. Во-вторых, физическое давление растущего плода на стенки кишечника, что также может способствовать появлению желудочно-кишечных симптомов [21].

Данные о влиянии менопаузы на течение СРК противоречивы. Ряд авторов указывают на снижение частоты СРК в менопаузу [2, 22]. Напротив, Cain K.C. et al. [7] показали, что у женщин в менопаузу возрастает количество жалоб не только со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, метеоризм, избыточное газообразование, высокая распространенность запоров), но и жалобы на боли в суставах и мышцах, нарушение сна и стресс. Это согласуется с полученными в настоящем исследовании данными, свидетельствующими об увеличении количества ассоциированных симптомов у женщин старше 45 лет. В период менопаузы, несмотря на снижение уровня половых гормонов, сохраняется высокая степень висцеральной гиперчувствительности, что позволяет предполагать, что изменения уровня половых гормонов являются не единственной причиной в механизме формирования СРК. Можно полагать, что в период постменопаузы ведущими являются другие факторы: изменение микробиоты, кортикотропин-рилизинг-фактор стрессовых ситуаций и многое другое. Не случайно, что заместительная гормональная терапия у женщин в пре- и постменопаузе может приводить не только к увеличению частоты СРК, но и продлевать симптомы СРК во времени [23].

Анализ ассоциированных симптомов также выявил их преобладание у женщин независимо от возрастной группы. Это прежде всего касается вегетативных, сексуальных и урогенитальных расстройств. У женщин моложе 45 лет преобладали: боль при половом акте, нерегулярный менструальный цикл, обильные и болезненные менструации. Естественно, что с возрастом сексуальные расстройства затухают. После 45 лет часть ассоциированных симптомов сохраняется (непереносимость различных блюд, одышка/нехватка воздуха, сердцебиения/перебои в работе сердца, головокружения/чувство неустойчивости, чрезмерная утомляемость и др.).

Анализируя ассоциированные симптомы, задача диагностировать другие функциональные расстройства в сочетании с СРК не ставилась, однако у части женщин с СРК полученные результаты напоминают фибромиалгию и тазовые боли, что совпадает с результатами других исследователей [1]. Также нельзя исключить присоединение возрастной органической патологии (остеохондроз позвоночника, остеоартроз с поражением того или иного сустава).

Статистически значимое снижение с возрастом у женщин с СРК частоты таких симптомов, как равнодушие к сексу, нерегулярный менструальный цикл, обильные менструации, повышенная потливость, чувство онемения или парестезии, чувство прилива холода или тепла, возможно, обусловлены наступлением климактерического периода. Ухудшение памяти, снижение слуха/глухота, снижение остроты зрения или двоение обусловлены наличием старческой тугоухости, катаракты, атеросклероза сосудов мозга и др.

По данным настоящего исследования, отличительной особенностью течения СРК у женщин является наличие СРК-3, практически не встречающегося у мужчин, что соответствует данным [25, 26]. Кроме того, этот вариант СРК характеризуется наибольшим количеством ассоциированных симптомов, сопровождается наиболее выраженными изменениями психовегетативного статуса, а именно — депрессией и тревогой. Однозначного объяснения этому феномену нет. Преобладание СРК у женщин по варианту запоров пытаются связать с тормозящим действием эстрогена и прогестерона на моторику ЖКТ [27].

Анализ ассоциированных симптомов при СРК-Д и СРК-СМ не выявил существенных различий по частоте встречаемости ассоциированных симптомов. Этот факт представляется закономерным, поскольку само клиническое выделение разных типов не всегда оправдано. Нередко во времени наблюдается переход одного варианта течения СРК в другой [8].

Еще одной из причин преобладания у женщин по сравнению с мужчинами СРК является уязвимость женщин к пожизненному стрессу, склонность к депрессии и тревоге [1, 27, 28].

Представленные результаты настоящих исследований и сведения литературы позволяют считать, что СРК у женщин является общей проблемой для гастроэнтерологии и гинекологии. Дополнительным аргументом являются данные [29] о том, что частота гистерэктомии у женщин с СРК в два раза чаще по сравнению с больными без СРК вследствие ошибочного диагноза. Нередко хроническая боль в животе является основанием других хирургических вмешательств (аппендэктомия) [30, 31]. И наоборот, не исключается, что первые гастроэнтероло-

гические жалобы появляются после гинекологической операции [32].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о трудности клинической интерпретации СРК вследствие различных перекрестных синдромов как в гинекологии, так и в гастроэнтерологии. Наиболее популярной точкой зрения на подобные взаимоотношения является мнение Mulak A. и др. [18] о важной модулирующей нейроэндокринной роли (включая женскую половую сферу) на различные уровни оси, включающей мозг, кишечник и микробиоту, независимо от возраста. Для понимания этих взаимосвязей даже предлагается термин «микрогендерома».

Список литературы

1. Meleine M., Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6725–6743.
2. Heitkemper M., Jarett M., Bond E.F., Chang L. Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. *Biol. Res. Nurs.* 2003; 5: 56–65.
3. Altman G., Cain K.C., Motzer S., Jarrett M., Burr R., Heitkemper M. Increased symptoms in female IBS patients with dysmenorrhea and PMS. *Gastroenterol. Nurs.* 2006; Jan.-Feb.; 4; 29(1): 4–11.
4. Olafsdottir L.B., Gudjonsson H., Jonsdottir H.H., Bjornsson E., Thjodleifsson B. Natural history of irritable bowel syndrome in women and dysmenorrhea: a 10-year follow-up study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 2012: 534204.
5. Garcia Rodrigues L.A., Ruigomez A., Wallander M.A., Johansson S., Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35: 306–311.
6. Margaret M., Heitkemper R.N., Jarett M. Gynecological Aspects of Irritable Bowel Syndrome. Department of Biobehavioral Nursing & Health Systems, University of Washington, Seattle. International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders (IFFGD). Publication #123.
7. Cain K.C., Jarett M.E., Burr R.L., Rosen S., Hertig V.L., Heitkemper M.M. Gender differences in gastrointestinal, psychological, and somatic symptoms in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 1542–1549.
8. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome process. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1377–1390.
9. Rief W., Hiller W., Heuser J. SOMS — Das Screening für Somatoforme Störungen: Manual zum Fragebogen. Bern: Huber; 1997.
10. Longstreth G.F., Wolde-Tsadik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1581–1589.
11. Toner B.B., Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 11–16.

12. Shishira Bharadwaj, Barber M.D., Graff L.A., Shen Bo. Symptomatology of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease during the menstrual cycle. *Gastroenterol. Rep.* 2015; 3(3): 185–193.
13. Gwee K.A., Lu C.L., Ghosal U.C. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 1601–1607.
14. Lovell R.M., Ford A.C. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 991–1000.
15. Adeyemo M.A., Spiegel B.M.R., Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; Sep.; 32(6): 738–755.
16. Kane S.V., Sable K., Hanauer S.B. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 1867–1872.
17. Moore J., Barlow D., Jewell D., Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 1322–1325.
18. Mulak A., Taché Y., Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2433–2448.
19. Mathur R., Ko A., Hwang L.J., Low K., Azziz R., Pimentel M. Polycystic ovary syndrome is associated with an increased prevalence of irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci* 2010; 55: 1085–1089.
20. Meurs-Szoida M.M., Mijatovic V., Felt-Bersma R.J., Hompes P.G. Irritable bowel syndrome and chronic constipation in patients with endometriosis. *Colorectal Dis.* 2011; 13: 67–71.
21. Heitkemper M. International Foundation for Functional gastrointestinal disorders (IFFGD). Publication #183. Univ. of Washington, Seattle, WA.
22. Triadafilopoulos G., Finlayson M., Grellet C. Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women & Health.* 1998; 27: 55–66.
23. Ruigómez A., Garsia Rodrigues L.A., Johansson S., Wallander M.A. Is hormone replacement therapy associated with an increased risk of irritable bowel syndrome? *Maturitas.* 2003; 44: 133–140.
24. Herman J., Pokkunuri V., Braham L., Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gend. Med.* 2010; 7: 240–246.
25. Anbardan S.J., Daryani N.E., Fereshtehnejad S-M. et al. Gender role in irritable Bowel Syndrome: A comparison of irritable Bowel Syndrome Module (ROME III) between male and female patients. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2012; Jan.; 18(1): 70–77.
26. Adeyemo M.A., Lin Chang. New treatments for irritable bowel syndrome in women. *Womens Health (Lond Engl).* 2008; Nov.; 4(6): 605–623.
27. Björkman I., Jakobsson Ung E., Ringström G., Törnblom H., Simrén M. More similarities than differences between men and women with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; Jun.; 27(6): 796–804.
28. Kanazawa M., Hongo M., Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2011; Apr.; 26; Suppl 3: 119–121.
29. Longstreth G.F., Yao J.F. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1665–1673.
30. Sanoja R., Cervero F. Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice: a model of functional abdominal pain. *Pain.* 2005; 118: 243–253.
31. Sanoja R., Cervero F. Estrogen modulation by ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur. J. Pain.* 2008; 12: 573–581.
32. Sperber A.D., Morris C.B., Greeemberg L., Bangdiwala S.I., Goldstein D., Sheiner E., Rusabrov Y., Hu Y., Kats M., Freud T., Neville A., Drossman D.A. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology.* 2008; 134: 75–84. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jun.; 27(6): 796–804. doi: 10.1111/nmo.12551.

УДК 616-092.12

Л.А. Тимофеева,

канд. мед. наук, заведующая отделением
новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Минздрава России

Д.Р. Шарафутдинова,

ординатор-неонатолог ФГБУ «Научный центр
акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

М.Н. Шакая,

ординатор-неонатолог ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

В.В. Лазарева,

ординатор-неонатолог ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

L.A. Tymofeeva,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Department
of Newborn, V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology

D.R. Sharafutdinova,

Resident neonatologist, V.I. Kulakov Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

M.N. Shakaya,

Resident neonatologist, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University

V.V. Lazareva,

Resident neonatologist, I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University

ПОЗДНИЕ НЕДОНОШЕННЫЕ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ

(ОБЗОР)

LATE PRETERM INFANTS: MAIN RISK FACTORS AND OUTCOMES

(REVIEW)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Тимофеева Лейла Акакиевна, канд. мед. наук,
заведующая отделением новорожденных ФГБУ
«Научный центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Академика
Опарина, д. 4
Тел.: +7 (495) 438-08-83
e-mail: leilatimofeeva@mail.ru, l_timofeeva@oparina4.ru
Статья поступила в редакцию: 20.06.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Leyla Tymofeeva, Candidate of Medical Sciences,
Head of the Department of Newborn, V.I. Kulakov Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Address: 4, Akademika Oparina st., Moscow, Russia, 117997
Tel.: +7 (495) 438-08-83
e-mail: leilatimofeeva@mail.ru, l_timofeeva@oparina4.ru
The article received: June 20, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. В обзоре отображены основные факторы риска рождения поздних недоношенных, особенности их неонатальной адаптации и развития, а также отдаленные неврологические исходы.

Abstract. This article reviews the main risk factors of the late preterm newborns, peculiarities of neonatal adaptation and development, and long-term neurological outcomes.

Ключевые слова. Поздние недоношенные, неонатальная адаптация, неврологические исходы.

Keywords. Late-preterm, neonatal adaptation, neurological outcomes.

Совершенствование медицинской помощи при преждевременных родах является одной из наиболее важных задач современного акушерства и неонатологии. Большинство исследований в этой области посвящено выхаживанию глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Однако в последние годы все большее внимание врачей и исследователей привлекает группа детей, рожденных на сроке гестации от 34 0/7 недель до 36 6/7 недель, в англоязычной медицинской литературе получившая название «почти доношенные» — *near term* или «поздние недоношенные» — *late preterm* новорожденные [1, 2].

Повышенное внимание к поздним недоношенным новорожденным детям связано с тем, что преждевременное завершение внутриутробного развития плода приходится на критический период быстрого роста и морфофункционального созревания внутренних органов и систем, в первую очередь, головного мозга плода и легких [1]. При этом поздние недоношенные по своим антропометрическим параметрам при рождении могут соответствовать параметрам доношенных новорожденных [3]. Как следствие, родившиеся с относительно большой массой тела, поздние недоношенные подвержены более высокому риску развития различных патологических состояний и осложнений, и, как следствие, имеют более высокие показатели младенческой заболеваемости и смертности по сравнению с детьми, родившимися в срок [1, 4, 5]. В течение раннего неонатального периода у поздних недоношенных в 4 раза чаще диагностируют 1 и в 3,5 раза чаще 2 или более патологических состояний по сравнению с доношенными новорожденными [3, 6].

Рождение поздних недоношенных составляет около 74% всех преждевременных родов и 8–9% от общего числа родов в США. При этом коэффициент неонатальной смертности поздних недоношенных составляет 7,7 на 1000 живорожденных (для сравнения: у доношенных новорожденных показатель — 2,5 на 1000 живорожденных) [7,8].

В медицинской литературе обсуждаются несколько гипотез, объясняющих значительный рост числа преждевременных родов в сроке гестации от 34 0/7 недель до 36 6/7 недель за последнее десятилетие. Одна из гипотез заключается в увеличении применения новых репродуктивных технологий и, как следствие, роста частоты многоплодных беременностей, способствующих досрочному родоразрешению. Другая гипотеза объясняет рост случаев более раннего родоразрешения изменением подходов к акушерско-гинекологической помощи женщинам с осложненным течением беременности и улучшением качества пренатальной диагностики внутриутробного страдания плода, с одной стороны, способствующих пролонгиро-

ванию осложненной беременности, а с другой — расширяющей показания к досрочному родоразрешению [9, 10].

Возраст матери также играет важную роль в досрочном родоразрешении. При этом наибольший риск отмечается в возрастных группах до 20 лет и старше 35 лет. Среди факторов риска преждевременных родов у женщин старше 35 лет отмечают отягощенный соматический анамнез (артериальную гипертензию, сахарный диабет), а также более частое применение вспомогательных репродуктивных технологий. У женщин до 20 лет основными факторами риска досрочного родоразрешения являются низкий социальный статус, вредные привычки (употребление наркотиков и алкоголя) [11].

Врачебная тактика при угрозе преждевременных родов зависит от гестационного срока, клинической картины (угрожающие или начавшиеся преждевременные роды), целостности плодного пузыря и должна придерживаться следующих основных направлений:

- прогнозирование наступления преждевременных родов,
- повышение жизнеспособности плода,
- пролонгирование беременности для перевода матери в учреждение соответствующей группы,
- проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС),
- подготовка к рождению недоношенного ребенка,
- профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек [12].

По данным исследований, наиболее частыми факторами, предрасполагающими к рождению детей на сроке гестации 34–36 недель, являются преждевременный разрыв плодных оболочек, артериальная гипертензия, преэклампсия, плацентарная недостаточность, нарушения состояния плода, задержка внутриутробного роста плода, многоплодная беременность, а также отягощенный соматический анамнез женщин [13].

В двух крупных исследованиях, проведенных С.К. Shapiro-Mendoza et al. и G. Dimitriou et al., было показано, что на заболеваемость детей в большей степени оказывает влияние более ранний срок рождения, чем факторы, отягощавшие течение беременности. Однако в случаях возникновения преждевременных родов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом частота заболеваемости поздних недоношенных увеличивается в несколько раз [13, 14].

При оценке влияния способа родоразрешения на заболеваемость новорожденных в проспективном исследовании R. DeLuca, M. Boulvain, O. Iripon, M. Berner и R.E. Pfister было выявлено, что среди доношенных и поздних недоношенных детей,

рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с вагинальными родами, показатель заболеваемости, необходимость в проведении респираторной поддержки и лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были значительно выше [15]. Однако данные результаты могут быть объяснены и влиянием сочетанной патологии в системе мать — плацента — плод, определяющей выбор акушерской тактики и метода родоразрешения, и обуславливает более высокую частоту кесарева сечения в данной группе новорожденных.

Поздние недоношенные имеют особенности течения периода ранней неонатальной адаптации и более высокий риск развития таких патологических состояний, как респираторные расстройства, поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического генеза, реализация внутриутробной инфекции, нарушения терморегуляции, апноэ, проблемы усвоения питания, тромбоцитопения, полицитемия, гипербилирубинемия, гипогликемия и другие метаболические нарушения по сравнению с доношенными новорожденными [1, 4, 16, 17]. Все это, в свою очередь, требует проведения дополнительных лечебно-диагностических мероприятий, определяет более длительное пребывание детей в условиях стационара, а в ряде случаев приводит и к повторной госпитализации [4, 16, 17].

Основными причинами, определяющими тяжесть состояния поздних недоношенных и необходимость их лечения в условиях ОРИТ, являются расстройства дыхания (транзиторное тахипноэ новорожденных, РДС) [18]. С увеличением гестационного возраста показатель заболеваемости и потребности лечения в условиях ОРИТ прогрессивно снижается. Так, лечения в условиях ОРИТ требуются 50% детей, рожденных на 34-й неделе гестации, и лишь 4% доношенных новорожденных [11, 18].

Поздние недоношенные новорожденные относятся к группе высокого риска по реализации внутриутробной инфекции, а течение заболевания у этих младенцев, как правило, тяжелее, чем в группе доношенных новорожденных. Это обусловлено, с одной стороны, незрелостью легочной ткани и иммунной системы у этих младенцев, и, с другой стороны, значением инфекционных факторов в преждевременном родоразрешении. Кроме того, очень важной проблемой является пролонгированная желтуха и риск повреждающих воздействий в высоких концентрациях билирубина на ЦНС, связанный с незрелостью и повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера.

Для поздних недоношенных также характерно нарушение терморегуляции, связанное с меньшим количеством бурого жира, большим отношением площади поверхности тела к массе тела по сравнению

с доношенными новорожденными. Снижение температуры тела ниже 36 °С расценивается как холодовой стресс, который может служить пусковым фактором реализации патологических процессов, в том числе привести к развитию гипогликемии.

Из-за относительной функциональной незрелости пищеварительной системы у поздних недоношенных младенцев сложным является вопрос определения оптимальных принципов вскармливания. У данной группы детей нередко отмечается неэффективное сосание, нарушение координации сосания и глотания и, как следствие, обильные срыгивания и риск аспирации. Нарушения усвоения энтерального питания приводят к плохой прибавке массы тела и зачастую к гипогликемии и выраженной гипербилирубинемии [17, 18].

Ввиду необходимости проведения респираторной терапии, фототерапии, парентерального и энтерального зондового питания, антибактериальной и инфузионной терапии, средняя длительность госпитализации у поздних недоношенных удлинена. Так, у детей 34 недель гестации длительность госпитализации в среднем составляет 6,9 дней, у доношенных новорожденных — 1,8 дней [11, 18].

Особую проблему представляет увеличенная частота перинатальных поражений ЦНС у поздних недоношенных детей. Как известно, третий триместр беременности характеризуется наиболее интенсивным ростом и созреванием внутренних органов и систем, в частности, отмечается трех-, четырехкратное увеличение объема головного мозга плода за счет увеличения размеров, формирования и созревания извилин, борозд, синапсов, дендритов, аксонов, олигодендроцитов, астроцитов, микроглии. Незрелость ЦНС у поздних недоношенных новорожденных проявляется в виде повышенного риска отставания в моторном и нервно-психическом развитии. Также поздние недоношенные ввиду своей морфофункциональной незрелости входят в группу риска и по задержке физического развития [19].

В недавно проведенном когортном исследовании, включающем 225 детей, оценивалась динамика физического и нервно-психического развития поздних недоношенных до трехлетнего возраста. Когнитивные, моторные и языковые навыки были оценены по шкале Бейли. В проведенном исследовании не было выявлено достоверных отличий в развитии между поздними недоношенными, которые получали и которые не получали лечение в условиях отделения интенсивной терапии в период новорожденности [1, 20]. Вместе с тем в обзоре, проведенном J.E. McGowan et al., оценивалось нервно-психическое развитие поздних недоношенных до 7-летнего возраста. Проведен метаанализ 3 проспективных и 7 ретроспективных исследований, в которые включены 4581 детей. Авторы отмечают, что поздние

недоношенные по сравнению с доношенными новорожденными имели более высокий риск нарушений нервно-психического развития, проблемы с успеваемостью и обучением. Однако, по мнению авторов, результатов проведенного ими исследования недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод [21].

В систематическом обзоре 2015 г., проведенном группой исследователей во главе с Т. Tripathi и S. Dusing, были прослежены долгосрочные неврологические исходы у поздних недоношенных детей до 18 лет жизни. Выводы, сделанные авторами, свидетельствуют, что поздние недоношенные имеют повышенный риск отставания нервно-психического развития по сравнению с доношенными детьми в виде задержки развития речи, моторики, сниженной успеваемости в школе [19]. Также в настоящее время изучается вопрос о нейрокогнитивных расстройствах у поздних недоношенных, проявляющихся в зрелом и пожилом возрасте. Результаты исследования, проведенного в Финляндии, по оценке неврологического и когнитивного статусов поздних недоношенных детей, рожденных с 1934 по 1944 г., демонстрируют новый взгляд на отдаленные последствия поздних преждевременных родов как фактора риска развития нейрокогнитивных нарушений, болезни Альцгеймера в зрелом возрасте [22].

Таким образом, несмотря на то, что антропометрические показатели при рождении у поздних недоношенных сопоставимы с показателями доношенных новорожденных, данная группа детей имеет определенные особенности течения раннего неонатального периода. С уменьшением гестационного возраста повышается частота реализации патологических состояний и удлиняется период госпитализации. Поскольку акушерская тактика имеет огромное значение в определении неонатальных исходов, а также нейрокогнитивного развития в последующие годы жизни, необходимо, чтобы решение о позднем преждевременном родоразрешении принималось с учетом всех негативных факторов: риска ожидаемых осложнений у преждевременно родившегося ребенка и объективных критериев, указывающих на невозможность пролонгирования беременности у женщин. Учитывая, что поздние недоношенные младенцы имеют повышенный риск заболеваемости и смертности, необходимо проводить научно обоснованные дифференцированные подходы к выхаживанию, вскармливанию и наблюдению за детьми, рожденными на 34–36-й неделях гестации, прилагать больше усилий для обеспечения безопасного постгоспитального периода и оптимального ухода на дому. Консультирование и руководство родителей недоношенных детей представляет собой важный аспект комплексного подхода к выхаживанию младенцев.

Список литературы

1. Kugelman A., Colin A.A. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics*. 2013; 132(4): 741–751.
2. Natile M., Ventura M.L., Colombo M., Bernasconi D. et al. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants. *Italian J. of Pediatrics*. 2014; 40: 52.
3. Saleski Forsythe E., Jackson Allen P. Health Risks Associated With Late-Preterm Infants Implications for Newborn Primary Care. *Pediatr. Nurs.* 2013; 39(4): 197–201.
4. Raju T.N., Higgins R.D., Stark A.R., Leveno K.J. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) gestations and for late-preterm infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institutes of Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006; 118: 1207–1214.
5. Hwang S.S., Barfield W.D., Smith R.A., Shapiro-Mendoza C.K. et al. Discharge timing, outpatient follow-up, and home care of late-preterm and early-term infants. *Pediatrics*. 2013. Jul; 132(1): 101–108.
6. Engle W.A., Tomashek K.M., Wallman C. “Late-Preterm” Infants: A Population at Risk. *Pediatrics*. 2007; 120: 1390.
7. Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2010; 58(17): 1–31.
8. Hamilton B.E., Martin J.A., Ventura S.J. Births: Preliminary data for 2012. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2013; 62: 3.
9. Hankins G.D., Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 20–23.
10. Sibai B.M. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol.* 2006; 30: 16–19.
11. National Center for Health Statistics. 2014.
12. Ходжаева З.С., Шифман Е.М., Филиппов О.С., Швабский О.Р. и др. Методическое письмо. «Преждевременные роды»; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России. М., 2011: 32.
[Khodjaeva Z.S., Schiffman E.M., Filippov O.S., Swabian O.R. et al. Methodological letter. “Premature birth”; V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow; 2011: 32 (in Russian).]
13. Dimitriou G., Fouzas S., Georgakis V., Vervenioti A. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Human Development*. 2010; 86: 587–591.
14. Shapiro-Mendoza C.K., Lackritz E.M. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17(3): 120–125.
15. De Luca R., Boulvain M., Irion O., Berner M., Pfister R.E. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics*. 2009; 123(6): 1064–1071.

16. Bastek J.A., Sammel M.D., Rebele E.C., Srinivas S.K., Elowitz M.A. The effects of a preterm labor episode prior to 34 weeks are evident in late-preterm outcomes, despite the administration of betamethasone. Evidence-based clinical practice guideline. *American J. of Obstetrics & Gynecology*. 2010; 57: 141–147.
17. Leone A., Ersfeld P., Adams M., Schiffer P.M., Bucher H.U., Arlettaz R. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatr*. 2012; 101(1): 6–10.
18. Horgan M.J. Management of the Late Preterm Infant. Not Quite Ready for Prime Time. *Pediatric Clinics*. 2015; 62(2): 439–451.
19. Tripathi T., Dusing S.C. Long-term neurodevelopmental outcomes of infants born late preterm: a systematic review. *Dove Medical Press*. 2015; 5: 91–111.
20. McGowan J.E., Alderdice F.A., Doran J. et al. Impact of neonatal intensive care on late preterm infants: developmental outcomes at 3 years. *Pediatrics*. 2012; 130(5): 1105–1112.
21. McGowan J.E., Alderdice F.A., Holmes V.A., Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011; 127(6): 1111–1124.
22. Heinonen K., Eriksson J.G., Lahti J., Kajantie E. et al. Late Preterm Birth and Neurocognitive Performance in Late Adulthood: A Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2015; 135(4): 818–825.

УДК 612.273+615

С.А. Шахмарданова,

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

П.А. Галенко-Ярошевский,

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

S.A. Shakhmardanova,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
at the Department of Pharmacology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

P.A. Galenko-Yaroshevsky,

Doctor of Medical Sciences, Head of Department
of Pharmacology, Kuban State Medical University

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА С N-АЛКЕНИЛИМИДАЗОЛАМИ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

ZINC COMPLEX COMPOUND WITH N-ALKENYLMIDAZOLES: BIOLOGICAL ACTIVITY AND APPLICATION IN MEDICINE (REVIEW)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шахмарданова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук,
доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 121019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13,
стр. 1
Тел.: +7 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 20.08.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Swetlana Shakhmardanova, Candidate of Biological Sciences,
Associate Professor at the Department of Pharmacology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 13/1, Nikitsky Boulevard, Moscow, Russia, 121019
Tel.: +7 (929) 532-02-50
e-mail: lebedeva502@yandex.ru
The article received: August 20, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Создание лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка, содержащих в качестве лигандных систем имидазолы, представляет перспективное направление в фармацевтической области. Высокая активность и широкий спектр фармакологических эффектов таких соединений определяются биологической ролью и значением цинка как эссенциального микроэлемента, а биодоступность металла — имидазольными циклами в структуре комплекса. В обзоре рассматриваются молекулярные механизмы гомеостаза цинка, а также процессы, протекающие с его участием. Приводится анализ литературных данных, собственных исследований и наблюдений о возможных путях применения в медицине металлокомплексов цинка с N-алкенилимидазолами на примере препарата ацизол.

Abstract. Development of pharmaceuticals on the basis of zinc complexes containing imidazoles as ligand systems appears promising. High activity and a wide range of pharmacological effects of such compounds result from zinc biological role as an essential trace element, and zinc bioavailability with imidazole cycles in the complex structure. The article reviews the molecular mechanisms of zinc homeostasis. The article analyzes the literary data and the data of our studies and discusses the application of zinc complexes with N-alkenylimidazole in medicine on the example of Acyzol.

Ключевые слова. Цинк, металлокомплексные соединения, N-алкенилимидазолы, ацизол.

Keywords. Zinc, metal complex compounds, N-alkenylimidazoles, acyzol.

В настоящее время металлокомплексные соединения вызывают определенный интерес у исследователей-фармакологов вследствие их высокой биологической активности. При создании органи-

ческих комплексов с биометаллом (цинк, железо, кобальт, медь, селен и др.) органический лиганд позволяет элементу наиболее эффективно включаться в механизмы метаболизма, что приводит

к усилению биологической активности вещества. Такие комплексные соединения переходных био-металлов могут воспроизводить химическое поведение металлоферментов в клетке путем участия в процессах транспорта электронов и редокс-реакций, характерных для данного фермента. Учитывая биологическую активность эссенциальных элементов, надежная и быстрая их доставка транспортными белками с облегченным высвобождением является гарантией высокого эффекта.

Уникальная роль цинка как эссенциального микроэлемента и важное значение имидазолов в живой системе определяют перспективность создания лекарственных средств на основе металло-комплексов цинка, содержащих в качестве лигандов имидазольные циклы [1]. Имидазолы широко распространены в животном и растительном мире и имеют важное биологическое значение в составе некоторых аминокислот, алкалоидов, витаминов, ферментов и других физиологически активных веществ (гистамин, гистидин, карнозин, пуриновые основания, витамин B₁₂ и др.). Многие производные имидазола используются в качестве лекарственных средств (дибазол, метапрот, пилокарпин, нафтизин, галазолин, клофелин и др.). Учитывая, что имидазольная группа гистидина — это ближайшая к гему функциональная группа глобина, можно полагать, что имеющиеся в структуре металлокомплексов имидазольные лиганды обеспечивают высокую биодоступность металла, а фармакологические эффекты определяются биологической ролью и значением цинка как эссенциального микроэлемента. Следствием такого тандемного взаимодействия является высокая активность и широкий спектр фармакологического действия.

Известно около 3000 белков, взаимодействующих с цинком [2, 3], большая часть которых — транскрипционные факторы типа «цинковый палец», необходимые для активации многих тысяч генов [4]. Цинк — единственный металл, представленный во всех классах ферментов. В составе более 300 ферментных систем. Он является незаменимым участником многих биохимических процессов [5, 6]. Цинк играет существенную роль в регуляции активности ДНК- и РНК-полимераз, фермента ключевой реакции биосинтеза гема, цитохромов дыхательной цепи и P₄₅₀, каталазы, миело- и тиреопероксидазы, цитохромоксидазы, карбоангидразы, карбоксипептидазы и др. Цинк — необходимый компонент антиоксидантной системы (АОС). В структуре супероксиддисмутазы он выполняет функции мощного антиоксиданта, предотвращая процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и защищая мембраны клеток от повреждения. Кроме того, цинк является первичным индуктором синтеза защитных белков клетки металлотioneинов [7, 8, 9]. Способность цинка выполнять функции анти-

оксиданта и стабилизатора мембран предотвращает свободное радикально-индуцированное повреждение при воспалительных процессах [10].

Цинк необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом. Входя в состав аминоацил-тРНК-синтетазы и фактора элонгации белковой цепи, он играет важную роль в процессе трансляции и незаменим, таким образом, на многих ключевых этапах экспрессии гена. Поэтому алиментарная или наследственная недостаточность цинка нарушает нормальное протекание всех этапов клеточного цикла и функционирования генетического аппарата, что на организменном уровне приводит к задержке роста, физического и психического развития.

Цинк влияет на продукцию и активность гормонов тимуса, щитовидной и поджелудочной желез. Так, показано, что цинк оказывает регулирующее действие при сахарном диабете 2-го типа, играет важную роль в процессах связывания инсулина с гепатоцитами, синтезе липопротеинов [11, 12]. Дефицит цинка способствует нарушению толерантности к глюкозе и отмечается у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа вследствие сниженного всасывания в кишечнике и чрезмерной экскреции почками. Связь между дефицитом цинка и окислительным стрессом у больных сахарным диабетом позволяет предположить эффективность комбинированной терапии антиоксидантами с цинком при данной патологии [13, 14]. При недостатке цинка активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и увеличивается синтез глюкокортикостероидов.

Цинк важен для функционирования тимуса, формирования Т-клеточного иммунитета, выработки тимулина, продукции цитокинов, влияет на активацию фактора NF-κB, генную экспрессию IL-2 и его рецепторов, способствуя развитию резистентности организма к инфекциям [7, 15, 16]. Стимулируя синтез антител, цинк проявляет умеренные антибактериальные и противовоспалительные свойства, что позволяет применять его как для профилактики, так и для лечения воспалительных дерматозов [17]. Цинк входит в состав ретинолсвязывающего белка и необходим для метаболизма витамина А.

Цинк проявляет противовирусное действие, повышает устойчивость к бактериям, грибам и простейшим, что понижает риск заболеваемости пневмонией, малярией, туберкулезом, корью и другими инфекционными заболеваниями [18].

Антиульцерогенное действие цинка необходимо при рубцевании ран, заживлении ожогов, язв кожи и слизистых оболочек [19].

В составе цинксодержащего белка густина цинк отвечает за вкусовое ощущение и обоняние [20].

Цинк участвует в синтезе коллагена и образовании костной ткани, в процессах кальцификации, деления и дифференцировки клеток, играет важнейшую роль в регенерации кожи, роста волос и

ногтей, секреции сальных желез, способствует всасыванию витамина Е и поддержанию нормальной концентрации его в крови, участвует в функционировании клеток Лейдига и сперматогенезе, поддерживает нормальный уровень тестостерона, что является необходимым условием полового созревания мальчиков [17, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Снижение уровня цинка отмечается при воспалительных процессах в предстательной железе, а также при гиперплазии и злокачественном перерождении ее тканей [27, 28].

Цинк выполняет протективную роль при действии тяжелых металлов в токсичных концентрациях [10, 29, 30]. В структуре алкогольдегидрогеназы он выполняет каталитическую и структурную функции, поэтому дефицит цинка может повышать предрасположенность к алкоголизму, особенно у детей и подростков.

Вследствие важной роли цинка в организме недостаток этого элемента сопровождается развитием метаболических нарушений с многочисленными тяжелыми патологиями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гепатиты, заболевания легких, кожи, желудочно-кишечные расстройства, деструктивные изменения тканей пародонта и др.).

В настоящее время в Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского в лаборатории академика Б.А. Трофимова разработано получение комплексов N-винил-, N-алленил-, N-аллил-, N-изопропенилимидазолов с солями цинка общей формулы, представленной на рисунке 1.

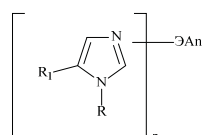


Рис. 1. Общая структурная формула металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов (R – винил, алленил, аллил, изопропенил; R₁ – водород, метил; Э – Zn(II); An – ацетат, аскорбат, хлорид; n – 1, 2)

На основе бис(N-винилимидазол)цинкдиацетата разработан препарат ацизол, обладающий высокой биодоступностью, низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Структурная формула ацизола изображена на рисунке 2.

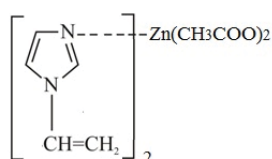


Рис. 2. Структурная формула ацизола

На российском фармацевтическом рынке ацизол позиционируется как мощный антидот при острых отравлениях смертельными дозами монооксида

углерода (угарный газ, СО) и другими продуктами горения, ускоряющий их элиминацию из организма и снижающий выраженность интоксикации, что способствует успеху последующих медицинских мероприятий (оксигенобаротерапия, симптоматическая медикаментозная терапия и др.) [31]. Препарат рекомендован при проведении подводных, авиационно-космических, шахтных работ, для использования в зонах пожаров и при недомоганиях, вызванных автомобильными выхлопами и смогом. Для ликвидаторов последствий аварий, сопровождающихся пожарами, ацизол является эффективным защитным средством, обеспечивающим необходимый уровень резистентности организма к токсическому действию угарного газа в широком диапазоне концентраций и времени действия яда [32, 33].

Результаты клинических исследований показали высокую эффективность антидотных свойств ацизола. Это подтверждается снижением в крови больных исходной концентрации угарного газа в 2 раза и повышением его полураспада в 5,3 раза через час после введения препарата по сравнению с традиционной терапией [34]. При угрозе отравления угарным газом и другими продуктами термоокислительной деструкции ацизол применяют в качестве профилактического, а при отравлениях различной степени тяжести этими веществами – как лечебное средство.

В эксперименте и в ходе клинических исследований была изучена эффективность ацизола для профилактики и лечения токсикогипоксических энцефалопатий (ТГЭ), отягощающих течение острых отравлений угарным газом и другими продуктами горения. Включение в комплекс лечебных мероприятий больных с отравлениями угарным газом ацизола способствует снижению неврологических осложнений и более благоприятному течению ТГЭ за счет ускорения элиминации СО, коррекции неспецифических изменений клеточного состава крови, стабилизации системы ПОЛ/АОС и устранения компенсаторных реакций со стороны системы кровообращения [35, 36, 37].

Механизм антидотного действия ацизола объясняется его влиянием на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода, улучшаются кислородсвязывающие (снижение константы Хилла) и газотранспортные функции крови [33, 35]. Ацизол модифицирует неэлектролитным путем взаимодействие протомембранных комплексов в молекуле гемоглобина, что облегчает присоединение кислорода и ускоряет распад карбоксигемоглобина [35]. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево ухудшает снабжение кислородом тканей с высоким порогом его усвоения, одновременно повышая оксигенацию жизнен-

но важных и наиболее чувствительных к гипоксии органов: головного мозга, миокарда, печени [34, 35].

Кроме оптимизации режима кислородного обеспечения, ацизол выступает в качестве универсального регулятора энергообмена, балансируя окислительно-восстановительные процессы в клетках. Он обладает мембранопротекторным свойством, препятствует образованию высокореакционных форм кислорода элементами тяжелых металлов, поступающими в организм в составе выхлопных газов или загрязненного воздуха [34, 38].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о широком спектре терапевтического действия ацизола. Он является высокоэффективным цинксодействующим препаратом, обеспечивающим противовоспалительный, репаративный, детоксицирующий, иммуномодулирующий, бактериостатический эффекты. Кроме этого, в настоящее время установлены гепатопротекторная, адаптогенная, антиоксидантная, кардиопротекторная и другие активности ацизола [39]. Препарат позволяет сохранить физиологические показатели и деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем человека [29].

В условиях острой гипоксии разного генеза (гипобарическая, гемическая, гипоксия с гиперкапнией) на лабораторных животных показано защитное действие ацизола в широком диапазоне доз [40, 41].

Наличие цинка в структуре ацизола свидетельствует о перспективности препарата в лечении и профилактике цинкдефицитных состояний: болезнь Прасада, иммунодефициты, алоpecia, аллергия, дерматозы, дисфункция предстательной железы, псориаз, стоматиты, пародонтиты, задержка умственного и физического развития у детей и др.

В экспериментальных доклинических исследованиях выявлено преимущество ацизола перед такими гепатопротекторами, как карсил, легалон и эссенциале форте при лечении токсических гепатитов. Показано профилактическое и лечебное действие препарата при отравлениях дихлорэтаном, фенацетином, четыреххлористым углеродом [34, 42].

Применение лекарственных форм ацизола в качестве патогенетического средства при пневмониях существенно снижало показатели летальности [34, 43].

При изучении кардиопротекторной эффективности ацизола показан выраженный лечебный эффект при экспериментальном катехоламиновом миокардите. Отмечалось повышение сократительной активности миокарда и снижение перегрузки правых отделов сердца, что приводит к регрессии воспалительных изменений в кардиомиоцитах, уменьшает выраженность цитолиза и усиливает интенсивность тканевого дыхания [39]. В условиях развития экспериментального миокарда, вызван-

ного перевязкой левой коронарной артерии у белых крыс, ацизол проявлял противоишемическое действие, повышая сократительную активность и ускоряя атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость сердца [44]. Положительный профилактический эффект препарата отмечен у крыс на модели кардиопатического амилоидоза [45].

В исследованиях Т.В. Абрамовой, Э.А. Баткаева (2006) больных псориазом показана эффективность ацизола на фоне традиционной терапии заболевания, включавшей гипосенсибилизирующие препараты, витамины, гепатопротекторы, седативные средства, ультрафиолетовое облучение, наружное мазевое лечение [46].

Курсовое применение ацизола в течение двух месяцев военнослужащими с низким уровнем физического развития, дефицитом массы тела, высокой заболеваемостью улучшало функциональное состояние и повышало адаптационные возможности организма. В частности, увеличивались жизненная емкость легких, окружность грудной клетки на вдохе и выдохе, индекс Эрисмана и другие функциональные и физические показатели организма [47]. Кроме этого, восстанавливался нормальный уровень эссенциальных химических элементов на фоне снижения условно эссенциальных и токсичных элементов, что подтверждает уникальную способность цинка оказывать универсальное саногенетическое действие, проявляющееся в восстановлении элементного гомеостаза при дефиците цинка и дисбалансе элементного статуса [19, 39, 48].

Экспериментальные и клинические исследования при лечении заболеваний пародонта (гингивиты, пародонтиты, пародонтоз) различной степени тяжести показали, что применение ацизола сопровождалось быстрым выздоровлением и стойкой ремиссией как в эксперименте, так и в клинике [49]. Показана высокая эффективность зубной пасты и ополаскивателя для полости рта на основе ацизола в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта [19, 50].

У больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема ацизола отмечалось снижение уровня глюкозы в крови через месяц после начала лечения [50].

В эксперименте на крысах показана коррекция токсического действия свинца при профилактическом введении ацизола, что проявлялось уменьшением процессов ПОЛ, повышением активности ферментов антиокислительной защиты (СОД, каталаза) и снижением малонового диальдегида в мембранах эритроцитов [29].

Благодаря антигипоксическому и антиоксидантному действию ацизол может применяться при заболеваниях, сопровождающихся ишемией и гипоксией внутренних органов, а также в реаниматологии, неотложной терапии, акушерстве, хирургии с целью коррекции метаболического ацидоза

и защиты клеточных мембран от воздействия продуктов ПОЛ.

Ацизол может быть использован в восстановительной и спортивной медицине для повышения уровня функциональных резервов, работоспособности и выносливости спортсменов за счет восполнения цинка в ферментативных системах, оптимизации тканевого дыхания, улучшения кислород-связывающих свойств крови [47].

Помимо ацизола, антидотными свойствами при остром отравлении угарным газом обладают комплексы N-винилимидазола с хлоридом цинка — (бис(N-винилимидазол)цинкдихлорид, аскорбатом цинка — (бис(N-винилимидазол)цинкаскорбат и, в меньшей степени, комплекс N-винилимидазола с сульфатом цинка [1]. Антигипоксическая активность на моделях острой гипоксии разного генеза показана для комплексов ацетата цинка с N-изопропенил-, N-алленил- и N-аллилимидазолами [38, 39, 40, 41].

Таким образом, применение ацизола наглядно демонстрирует эффективность патогенетической терапии при широком круге нозологий. Дальнейшее изучение фармакологических свойств новых металлокомплексов цинка с N-алкенилимидазолами перспективно для фармакологической коррекции гипоксии, а также патологических состояний, вызванных дефицитом цинка.

Список литературы

1. Parshina L.N., Trofimov B.A. Metal complexes with N-alkenylimidazoles: synthesis, structures, and biological activity. *Russian Chemical Bulletin*. 2011; 60(4): 601–614.
2. Maret W. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: redox control of zinc potentials and zinc signals. *Biomaterials*. 2009; 22(1): 149–157.
3. Prasad A.S. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *Trace elements in medicine*. 2012; 26(2–3): 66–69.
4. Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Q. Rev. Biophys.* 2010; 43(1): 1–21.
5. Brocard A., Dreno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2011; 25: 1146–1152.
6. Kelleher S.L., McCormick N.H., Velasquez V., Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate and mammary gland. *Adv. Nutr.* 2011; 2(2): 101–111.
7. Thirumoorthy N., Manisenthil Kumar K.T., Shyam Sundar A., Panayappan L., Chatterjee M. Metallothionein: an overview. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(7): 993–996.
8. Прасад А.С. Цинк для человека: терапевтическое действие и токсичность. *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии*. 2011; 6: 9–13.
[Prasad A.S. Zinc: therapeutic effect and toxicity. *Problems of biol., med. and pharmaceutical chemistry*. 2011; 6: 9–13 (in Russian).]
9. Кутяков В.А., Салмина А.Б. Металлотионеины как сенсоры и регуляторы обмена металлов в клетках. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(3): 91–99.
[Kutyakov V.A., Salmina A.B. Metallothionein as the sensors and controls the exchange of metals in cells. *Bulletin of Siberian medicine*. 2014; 13(3): 91–99 (in Russian).]
10. Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects. *Trace elements in medicine*. 2014; 15(1): 3–12.
11. Martin G.J., Rand J.S. Control of diabetes mellitus in cats with porcine insulin zinc suspension. *Vet. Rec.* 2007; 161: 88–93.
12. Russell S.T., Tisdale M.J. Antidiabetic Properties of Zinc-c2-Glycoprotein in ob/ob Mice. *Endocrinology*. 2010; 151(3): 948–957.
13. Maret W. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J. Nutr.* 2003; 133: 1460S–2S.
14. Maret W., Harold H. Sandstead Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J. of trace elem. in med. and biol.* 2006; 20(1): 3–18.
15. Prasad A.S. History of the discovery of zinc essentiality for humans. *Trace elements in medicine*. 2010; 11(1): 1–6.
16. Bao B., Prasad A.S., Beck F.W.J., Bao G.W., Singh T., Ali S. et al. Intracellular free zinc up-regulates IFN-γ and T-bet essential for Th1 differentiation in Con-A stimulated HUT-78 cells. *Biosci. Biotechnol. Res. Commun.* 2011; 407: 703–7.
17. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 6: 100–116.
[Khlebnikova A.N., Petrunin D.D. Zinc biological role and use in dermatology. *Vestnik of dermatology and venereology*. 2013; 6: 100–116 (in Russian).]
18. Воловцев А.П., Кривопустов С.П., Черный Е.Ф., Логинова И.А., Емец О.В. К вопросу о роли цинка в клинической педиатрии. *Детский доктор*. 2012; 5(18): 37–39.
[Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Cherniy E.F., Loginova I.A., Emets O.V. About the role of zinc in clinical pediatrics. *Children's doctor*. 2012; 5(18): 37–39 (in Russian).]
19. Бобр И.С., Бабаниязов Х.Х., Дмитриева Л.А. Клиническая эффективность ацизола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Микроэлементы в медицине*. 2010; 11(1): 47–52.
[Bobr I.S., Babaniyazov Kh.Kh., Dmitrieva L.A. Clinical efficacy of acizol in complex treatment of chronic generalized periodontitis. *Trace elements in medicine*. 2010; 11(1): 47–52 (in Russian).]
20. Гмошинский И.В., Мунхуу Б., Мазо В.К. Микроэлементы в питании человека: биологические индикаторы недостаточности цинка. *Вопросы питания*. 2006; 75(6): 4–11.
[Gmoshinsky I.V., Munkhuu B., Mazo V.K. Trace elements in human nutrition: biological indicators of zinc deficiency. *Questions of nutrition*. 2006; 75(6): 4–11 (in Russian).]
21. Kumar N., Verma R.P., Prasad L.S., Varshney V.P., Dass R.S. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on qualitative semen attributes and serum

- testosterone level in crossbred cattle (*Bos indicus* x *Bos Taurus*) bulls. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006; 46(6): 663–675.
22. Ebisch I.M., Thomas C.M., Peters W.H. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum. Reprod. Update.* 2007; 13(2): 163–174.
23. Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A. et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur. J. Dermatol.* 2007; 17(6): 492–496.
24. Lansdown A.B., Mirastschijski U., Stubbs N. et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(1): 2–16.
25. Аполихин О.И., Сивков А.В., Малышев А.В. Значение препаратов селена и цинка для органов мочеполовой системы. *Consilium Medicum.* 2008; 10(4): 118–119. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Malyshev A.V. The value of selenium and zinc for of the genitourinary system. *Consilium Medicum.* 2008; 10(4): 118–119 (in Russian).]
26. Попович Ю.Г. Физиологическая роль цинка. *Педиатрия и детская хирургия.* 2011; 63(1): 37–40. [Popovich J.G. The physiological role of zinc. *Pediatrics and children's surgery.* 2011; 63(1): 37–40 (in Russian).]
27. Винаров А.В. Микроэлементы при опухолях предстательной железы. *Сеченовский вестник.* 2011; 1(3) – 2(4): 35–41. [Vinarov A.V. Trace elements in prostate tumors. *Sechenovsky Vestnik.* 2011; 1(3) – 2(4): 35–41 (in Russian).]
28. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Чередниченко О.А. Биологическая роль цинка в предстательной железе (молекулярные аспекты). *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015; 2: 137–143. [Sayapina I.Yu., Tseluyko S.S., Cherednichenko O.A. Biological role of zinc in prostate (molecular aspects). *Far Eastern Med. J.* 2015; 2: 137–143 (in Russian).]
29. Брин В.Б., Митцев А.К., Пронина Н.В., Бабаниязов Х.Х. Влияние ацизола на почечные проявления хронической свинцовой интоксикации. *Вестник новых медицинских технологий.* 2008; 15(3): 25–27. [Brin V.B., Mitziev A.K., Pronina N.V., Babaniyazov Kh. Kh. The influence of acyzol on the renal manifestations of chronic lead intoxication. *Bulletin of new medical technologies.* 2008; 15(3): 25–27 (in Russian).]
30. Нестеров Д.В., Сипайлова О.Ю. Влияние цинка на эффективность использования кормовых ферментных препаратов. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2010; 112(6): 156–159. [Nesterov D.V., Sipaylova O.Y. Zinc effect on the efficiency of feed enzyme preparations. *Vestnik of Orenburg state University.* 2010; 112(6): 156–159 (in Russian).]
31. Баринов А.В., Нечипоренко С.П. Разработан антидот угарного газа. *UNIFOR RASHA.* 2006; 116–117. [Barinov A.V., Nechiporenko S.P. Carbon monoxide antidote is developed. *UNIFOR RASHA.* 2006; 116–117 (in Russian).]
32. Алексанин С.С., Шантырь И.И., Радионов И.А., Харламычев Е.М. Опыт применения препарата «Ацизол» сотрудниками Государственной противопожарной службы МЧС России в качестве средства сохранения профессионального здоровья. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2011; 4: 20–24. [Aleksanin S.S., Shantyr I.I., Radionov I.A., Harlami-chev E.M. Azycol as occupational health protection drug in the State Fire Service, EMERCOM, Russia. *Biomedical and sociopsychological problems of safety in emergency situations.* 2011; 4: 20–24 (in Russian).]
33. Радионов И.А., Шантырь И.И., Баринов В.А. Влияние ацизола на кинетику карбоксигемоглобина у пожарных. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2012; 2: 11–13. [Radionov I.A., Shantyr I.I., Barinov V.A. Azycol effect on carboxyhemoglobin kinetics in fire fighters. *Biomedical and sociopsychological problems of safety in emergency situations.* 2012; 2: 11–13 (in Russian).]
34. Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А., Скальный А.В., Бобр И.С. Ацизол в решении проблем цинкдефицитных состояний. *Микроэлементы в медицине.* 2010; 11(1): 25–30. [Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A., Skalniy A.V., Bobr I.S. Acyzol treatment of zinc deficiency. *Trace elements in medicine.* 2010; 11(1): 25–30 (in Russian).]
35. Бабаниязов Х.Х., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П. и др. Опыт изучения фармакологических свойств ацизола в эксперименте и клинике. *Вестник восстановительной медицины.* 2008; 5: 7–11. [Babaniyazov Kh.Kh., Trofimov B.A., Nechiporenko S.P. et al. The pharmacological properties of acyzol in vitro and in vivo. *J. of rehabilitation medicine.* 2008; 5: 7–11 (in Russian).]
36. Леженина Н.Ф., Лужников Е.А. Клиническая эффективность ацизола при токсикогипоксической энцефалопатии. *Микроэлементы в медицине.* 2010; 11(1): 57–60. [Lezhenina N.F., Luzhnikov E.A. Clinical efficacy of acyzola when toxicohypoxyc encephalopathy. *Trace elements in medicine.* 2010; 11(1): 57–60 (in Russian).]
37. Полозова Е.В., Шилов В.В., Радионов И.А. Оценка эффективности препарата ацизол при лечении острых отравлений угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей. *Медицина критических состояний.* 2010; 4: 14–18. [Polozova E.V., Shilov V.V., Radionov I.A. Evaluation of the effectiveness of drug acyzol in the treatment of acute carbon monoxide poisoning complicated by thermochemical respiratory tract. *Critical care Medicine.* 2010; 4: 14–18 (in Russian).]
38. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Скальный А.А., Радионов И.А. Применение металлокомплексов цинка, кобальта и железа для коррекции гипоксических состояний. *Микроэлементы в медицине.* 2011; 12(1–2): 63–66. [Lebedeva S.A., Babaniyazov Kh.Kh., Skalniy A.V., Radionov I.A. Application of metal complexes of zinc, cobalt and iron for the correction of hypoxic States. *Trace elements in medicine.* 2011; 12(1–2): 63–66 (in Russian).]

39. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Радионов И.А., Скальный А.А. Металлокомплексы цинка и кобальта в восстановительном лечении гипоксических состояний. *Вестник восстановительной медицины*. 2013; 2: 67–69. [Lebedeva S.A., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A., Skalniy A.V. Metal complexes of zinc and cobalt in the rehabilitative treatment of hypoxic States. *J. of rehabilitation medicine*. 2013; 2: 67–69 (in Russian).]
40. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А. Новые подходы фармакологической коррекции гипоксических состояний. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 134(15): 78–81. [Lebedeva S.A., Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A. New approaches for pharmacological correction of hypoxic States. *Bulletin of the Orenburg state University*. 2011; 134(15): 78–81 (in Russian).]
41. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные производные 1-алкенилимидазола. Антигипоксические свойства, механизмы действия, перспективы клинического применения. Краснодар: Просвещение-Юг; 2015: 267. [Shakhmardanova S.A., Galenko-Jaroshewsky P.A. Metal complexes derivatives of 1-alkenylimidazol. Antihypoxic properties, mechanism of action, prospects of clinical application. Krasnodar: Education-South; 2015: 267 (in Russian).]
42. Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А., Станкевич В.К. и др. Применение ацизола в качестве гепатопротектора. Патент РФ № 2260427 C1; 2005. [Babaniyazov Kh.Kh., Nechiporenko S.P., Trofimov B.A., Stankevich V.K. et al. The use of acyzol as hepatoprotector. Patent RF № 2260427 C1; 2005 (in Russian).]
43. Бабаниязов Х.Х., Ильяшенко К.К., Леженина Н.Ф., Баринов В.А. и др. Средство для лечения отравлений и их осложнений. Патент RF № 2331417. C1; 2008. [Babaniyazov Kh.Kh., Ilyashenko K.K., Lezhenina N.F., Barinov V.A. et al. The treatment for poisonings and their complications. Patent RF № 2331417. C1; 2008 (in Russian).]
44. Зайцева М.А. Фармакологическая активность препарата «ацизол» при экспериментальном инфаркте миокарда. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 15(134): 59–62. [Zaitseva M.A. The Pharmacological activity of the drug “Acyzol” in experimental myocardial infarction. *Herald of Orenburg state University*. 2011; 15(134): 59–62 (in Russian).]
45. Соколовский Н.В. Функционально-морфологическая характеристика экспериментальной профилактики кардиопатического типа амилоидоза у крыс ацизолом и янтарной кислотой. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 1. [Sokolovskiy N.V. Functional-morphological characteristics of experimental prevention cardiopatic type of amyloidosis in rats with etizolam and succinic acid. *Modern problems of science and education*. 2014; 1 (in Russian).]
46. Абрамова Т.В., Баткаев Э.А. К вопросу о патогенетических механизмах пролиферативных процессов при псориазе. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2006; 2: 56–58. [Abramova T.V., Batkaev E.A. To the question of the pathogenetic mechanisms of proliferative processes of psoriasis. *J. of postgraduate medical education*. 2006; 2: 56–58 (in Russian).]
47. Скальный А.В., Фесюн А.Д., Ивашкив И.И., Грабеклис С.А., Скальный А.А. Влияние препарата цинка «Ацизол» на элементный статус и уровень функциональных резервов в условиях повышенных психоэмоциональных и физических нагрузок. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011; 6: 47–55. [Skalniy A.V., Fesyun A.D., Ivashkevich I.I., Grabeklis S.A., Skalniy A.A. Influence of drug zinc “Acyzol” on element status and level of functional reserves in conditions of high psycho-emotional and physical stress. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2011; 6: 47–55 (in Russian).]
48. Пятибрат Е.Д., Апчел В.Я., Цыган Н.В., Гордиенко А.В., Фесюн А.Д., Осмоловский С.К. Характеристика показателей гомеостаза у военнослужащих, участвовавших в локальных конфликтах, при психосоматических нарушениях. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 1(33): 107–111. [Pyatibrat E.D., Apcel V.J., Cigan N.V., Gordienko A.V., Fesyun A.D., Osmolovsky S.K. Indicators of homeostasis in servicemen involved in local conflicts, with psychosomatic disorders. *Bulletin of Russian military-medical Academy*. 2011; 1(33): 107–111 (in Russian).]
49. Некрасов М.С., Бабаниязов Х.Х., Бобр И.С., Нечипоренко С.П. и др. Средство для лечения заболеваний пародонта. Патент RF № 2301062 (13) C2; 2007. [Nekrasov M.S., Babaniyazov Kh.Kh., Bobr I.S., Nechiporenko S.P. et al. The treatment of periodontal diseases. Patent RF № 2301062 (13) C2; 2007 (in Russian).]
50. Бобр И.С., Бабаниязова З.Х., Дмитриева Л.А. Стоматологические композиции для ухода за полостью рта на основе цинка. *Микроэлементы в медицине*. 2010; 11(1): 41–46. [Bobr I.S., Babaniyazova Z.Kh., Dmitrieva L.A. Dental composition for oral care mouth on the basis of zinc. *Trace elements in medicine*. 2010; 11(1): 41–46 (in Russian).]

Требования к рукописям, предоставляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- Материалы предоставляются в печатном и электронном виде в формате .doc или .rtf. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кеглем с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: 20 мм со всех сторон.
- Объем текстовой части статьи не должен превышать 15 страниц (не более 1 авторского листа). Число иллюстраций (таблиц, рисунков, фото) – не более 5. Не допускается дублирование информации в тексте и иллюстрациях.
- Объем кратких и иных сообщений должен быть не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрацию.
- Все страницы нумеруются. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- Таблицы и иллюстрации должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнация.
- Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОЙ ЧАСТИ:

УДК 618.14-006.6

А.И. Ищенко,

д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, директор НОКЦ «Женское здоровье»

A.I. Ishchenko,

First MSMU I.M. Sechenov, head of the chair of obstetrics and gynecology № 1, MD, prof., SCC Women's Health, Director

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

THE POSSIBILITIES OF THE LAPAROSCOPIC APPROACH IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER OF PATIENTS WITH OBESITY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Анатолий Иванович Ищенко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, директор НОКЦ «Женское здоровье»

Адрес: 117463, г. Москва, Новоясеневский пр., д. 32

Телефон: + 7 495 622-96-53

e-mail: chushkov@mmascience.ru

Статья поступила в редакцию: 24.12.2015

Статья принята к печати: 26.12.2015

CONTACT INFORMATION:

Anatoly Ishchenko, First MSMU I.M. Sechenov, head of the chair of obstetrics and gynecology № 1, MD, prof., SCC Women's Health, Director

Address: p. 32, Novoyasenevsky ave., Moscow, Russia, 117463

Tel.: + 7 495 622-96-53

e-mail: chushkov@mmascience.ru

The article received: December 24, 2015.

The article approved for publication: December 26, 2015.

Аннотация. В статье прослеживаются основные особенности и возможности лапароскопического доступа в лечении рака тела матки у больных с ожирением.

Abstract. The article traces the main features and possibilities of laparoscopic approach in the treatment of endometrial cancer in patients with obesity.

Ключевые слова. Гинекология, лапароскопия, реабилитация.

Keywords. Gynecology, laparoscopy, rehabilitation.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОЙ ЧАСТИ СТАТЬИ:

1. УДК, присваиваемый автором на основании ключевых слов.
2. Сведения об авторах (Ф.И.О., ученая степень и звание (акад., чл.-кор., проф., канд., д-р мед. наук, доц.), должность, студент /студентка, основное место работы/учебы без аббревиатур). Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках.
3. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки с выделением полужирным шрифтом.
4. Контактная информация, содержащая сведения об одном авторе, с которым редакция и заинтересованные лица могут вести переписку. Она должна быть оформлена на русском и английском языках (см. пример оформления титульной части) и содержать следующую информацию: фамилия, имя, отчество; ученая степень и звание; основное место работы и должность; полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.
5. Аннотация на русском и английском языках (каждая – 200–250 слов).
6. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).

Текст статьи должен включать: введение; актуальность; обоснование; цель работы; материал и методику исследования; результаты исследования; обсуждение; заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

Список литературы – не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

Русскоязычные источники в списке литературы следует дублировать на английском языке. Продублированный источник заключают в квадратные скобки (см. пример оформления списка литературы).

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи // Название журнала. 1994; 26(1): 15-24.
[Petrova P.P. Название статьи (на англ. языке) // Название журнала (на англ. языке). 1994; 26(1): 15-24.]
Петров П.П. Название книги. М. Наука. 1990. 230 с.
[Petrov P.P. Название статьи (на англ. языке). М. Science. 1990. 230 p.]

Если источник имеет до 4 авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4 авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.».

На отдельной странице помещают **сведения о всех авторах**: полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом – направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание предоставляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.

Журнал издается в печатном виде. Электронная версия выпуска публикуется на сайте учредителя (www.mma.ru). В случае представления авторского перевода материалов на английский язык, они могут быть опубликованы в электронной версии.

Контактная информация:
тел.: (499) 766-45-04, Логунова Жанна Викторовна
e-mail: vestnik@mma.ru