

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



2

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных: Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Учредитель — Российская академия медицинских наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ

2017/ТОМ 72/№2

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

ООО «ХОМОПРИНТ»: 117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly. Founded in 1946.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK).

The journal is indexed in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

SCIENCE EDITOR: A.A. KUBANOV

2017 / 72 (2)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

Printed in the printing office «KHOMOPRINT», 34, Mikluho-Maklaya st., Moscow, 117279

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

- Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, А.Ю. Горбунов,
И.А. Пенкина*
Интестинальные механизмы в нарушении
энтерогапатической циркуляции желчных кислот
при желчнокаменной болезни

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

- М.Ю. Щелканов, Н.Ф. Магассуба, В.Г. Дедков,
Г.А. Шипулин, И.В. Галкина, А.Ю. Попова, В.В. Малеев*
Природный резервуар филовирусов
и типы связанных с ними эпидемических
вспышек на территории Африки

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

- Л.М. Огородова, К.Ю. Рукин, С.А. Вентизенко,
И.В. Петрова*
Полиморфизм гена eNOS как фактор риска
рестенозирования в стенте

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

- Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева,
В.В. Беляев, А.П. Мешковский, А.М. Пятигорский*
Система автоматизированного документооборота
системы управления качеством
фармацевтического предприятия в соответствии
с требованиями GMP

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

- В.И. Стародубов, А.А. Мельников, С.Г. Руднев*
О половом диморфизме роста-весовых
показателей и состава тела российских детей
и подростков в возрасте 5–18 лет: результаты
массового популяционного скрининга

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СТОМАТОЛОГИИ**

- Г.В. Волченкова, С.В. Кирюшенкова, А.И. Николаев,
В.Р. Шашмурина, Л.И. Девликанова*
Сравнительное исследование количественного
и видового состава дрожжеподобных грибов
рода *Candida* у больных хроническим
генерализованным пародонтитом разной степени
тяжести

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

- 105** *Y.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich, A.Y. Gorbunov,
I.A. Penkina*
Intestinal Mechanisms
of Enterohepatic Circulation Disturbance
of Bile Acids in Cholelithiasis

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

- 112** *M.Yu. Shchelkanov, N. Magassouba,
V.G. Dedkov, G.A. Shipulin, I.V. Galkina,
A.Y. Popova, V.V. Maleev*
Natural Reservoir of Filoviruses and Types of
Associated Epidemic Outbreaks in Africa

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

- 120** *L.M. Ogorodova, K.Y. Rukin, S.A. Ventizenko,
I.V. Petrova*
Association of eNOS Gene Polymorphisms
as a Risk Factor of Coronary In-stent Restenosis

**HEALTH CARE MANAGEMENT:
CURRENT ISSUES**

- 126** *N.V. Pyatigorskaya, V.V. Beregovykh, Zh.I. Aladysheva,
V.V. Belyaev, A.P. Meshkovskii, A.M. Pyatigorskii*
Automated Document Management
System of Pharmaceutical Manufacturer's
Quality Management System
in Accordance with Requirements of GMP

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

- 134** *V.I. Starodubov, A.A. Melnikov, S.G. Rudnev*
Sexual Dimorphism of Height-Weight Indices and
Body Composition in Russian Children
and Adolescents Aged 5–18 Years:
The Results of Mass Population Screening

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СТОМАТОЛОГИИ**

- 143** *G.V. Volchencova, S.V. Kiryushenkova, A.I. Nikolaev,
V.R. Shashmurina, L.I. Devlikanova*
A Comparative Examination
of Quantitative and Specific Structure
of Yeast Fungi of the *Candida* Genus Considering
Patients with Chronic Generalized Periodontitis
of Varying Severity

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ТРАВМАТОЛОГИИ**

*В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, С.К. Акшулаков,
А.Е. Кривошеин, Т.Т. Керимбаев, И.А. Степанов*
Мультицентровой анализ результатов применения
прямого бокового межтелового спондилодеза
(DLIF) и транскутанной транспедикулярной
фиксации у пациентов с дегенеративными
заболеваниями межпозвонковых дисков
поясничного отдела позвоночника

**TRAUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES**

149 *V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, S.K. Akshulakov,
A.E. Krivoshein, T.T. Kerimbayev, I.A. Stepanov*
Multicenter Analysis of the Results
of Application of Direct Lateral Interbody
Fusion (DLIF) and Transcutaneous
Transpedicular Fixation in Patients
with Degenerative Disc Diseases
of the Lumbar Spine

ЮБИЛЕИ

*Сергей Владимирович Борисевич
Юрий Иванович Пиголкин
Юрий Анатольевич Рахманин
Александр Анисимович Скоромец
Олег Прокопьевич Щепин*

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

159 *Сергей Владимирович Борисевич*
160 *Юрий Иванович Пиголкин*
161 *Юрий Анатольевич Рахманин*
162 *Александр Анисимович Скоромец*
163 *Олег Прокопьевич Щепин*

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

104 *В.Н. Николенко, В.А. Кудряшова, В.Д. Макарова,
Н.А. Ризаева, М.В. Оганесян*
Слово об учителе. Памяти замечательного
педагога и ученого М.Р. Сапина

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

164 *V.N. Nikolenko, V.A. Kudryashova, V.D. Makarova,
N.A. Rizaeva, M.V. Oganesyanyan*
A Few Words about the Teacher. In Memory
of the Excellent Teacher and Scientist M.R. Sapin

DOI: 10.15690/vramn807

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, А.Ю. Горбунов, И.А. Пенкина

Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Российская Федерация

Интестинальные механизмы в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни

Обоснование. Желчнокаменная болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, поражающее все слои населения и сохраняющее устойчивую тенденцию к росту заболеваемости. В последние годы развитие желчнокаменной болезни связывают с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Важное место в этом процессе занимает тонкая кишка, поскольку в ней происходит всасывание 80–90% желчных кислот. Вместе с тем проблема энтерогепатической циркуляции желчных кислот на уровне кишечного звена еще далека от решения. **Цель исследования:** изучить взаимосвязь между уровнями желчных кислот в крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью с нарушением резорбционной функции тонкой кишки и изменением состояния микробиоты кишечника. **Методы.** Проведено контролируемое нерандомизированное исследование. В обследовании больных использовались клинические (анамнез и объективное исследование), лабораторные (определение желчных кислот в крови и желчи, анализ биохимического состава желчи, функциональные нагрузочные пробы с глюкозой для оценки всасывания в тонкой кишке, посев кала для диагностики дисбиоза), инструментальные (ультразвуковое исследование желчного пузыря, водородные дыхательные тесты с лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) и статистические (определение средних арифметических величин, стандартного отклонения, ошибки средней, коэффициента корреляции Пирсона, с помощью программы Statistica 6.0) методы. **Результаты.** Обследовано 115 больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни и 25 практически здоровых лиц. У больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни при биохимическом исследовании желчи в порциях «В» и «С» в сравнении с контролем выявлено увеличение холестерина и снижение желчных кислот и холатохолестеринового коэффициента. Снижение уровня желчных кислот в крови было связано с достоверным уменьшением хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот. Резорбция в тонкой кишке у больных желчнокаменной болезнью была усилена в сравнении с контролем (прирост гликемии через 30 мин после нагрузки глюкозой составил $3,13 \pm 0,17$ и $2,32 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$). У 88% больных установлен синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, в основном (у 75% больных) на фоне недостаточности илеоцекальной заслонки, и у 100% больных — дисбиоз толстой кишки. **Заключение.** Тонкая кишка является важным звеном в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Вследствие синдрома избыточного бактериального роста в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации желчных кислот, что приводит к нарушению соотношения фракций желчных кислот в крови и желчи.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, тонкая кишка, всасывание, желчные кислоты, синдром избыточного бактериального роста.

(Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю., Пенкина И.А. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. Вестник РАМН. 2017;72(2):105–111. doi: 10.15690/vramn807)

105

Обоснование

В последние годы развитие многих заболеваний, в том числе желчнокаменной болезни, связывают с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот [1–3]. Важное место в энтерогепатической циркуляции желчных кислот занимает тонкая кишка. В тонкой кишке 80–90% желчных кислот после деконъюгации бактериями всасываются в кровь, откуда они возвращаются в печень, где вновь конъюгируют и выделяются с желчью в кишечник. Одной из возможных причин нарушения всасывания желчных кислот в тонкой кишке считают увеличение времени кишечного транзита, приводящее к удлинению периода бактериальной деконъюгации при неизменном качественном и количественном составе микрофлоры [4–6]. Определенную роль в изменении энтерогепатической циркуляции желчных кислот придают ускорению времени кишечного пассажа, приводящему к увеличению элиминации желчных кислот с калом и уменьшению их всасывания [7–9]. Вместе с тем проблема энтерогепатической циркуляции желчных кислот на уровне кишечного звена еще далека от решения.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между изменением уровней желчных кислот в крови и желчи с на-

рушением резорбционной функции тонкой кишки и изменением состояния микробиоты в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: предкаменная стадия желчнокаменной болезни по данным ультразвукового исследования желчного пузыря (эхографические признаки по типу микролитов и/или густой неоднородной желчи) и повышение литогенности желчи, полученной методом дуоденального зондирования [10, 11]; возраст 18–74 года; подписанное информированное добровольное согласие на включение в данное исследование.

Критерии исключения из исследования: беременность, хронические гепатиты и циррозы печени, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, онкологические заболевания любой локализации, ВИЧ-инфекция.

Условия проведения

Обследование больных осуществлялось на базе БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 имени Однопозова Ильи Борисовича» (Ижевск) в 2015–2016 гг. Исследование проводилось непосредственно в день поступления больных в гастроэнтерологическое отделение стационара и на следующий день до начала лечения.

Продолжительность исследования

Обследование больных проводилось в течение 2 лет (2015, 2016 гг.).

Описание медицинского вмешательства

Всем участникам проводились лабораторные исследования крови и желчи. Кровь брали из локтевой вены утром натощак в количестве 8–10 мл в специальные одноразовые стерильные вакутейнеры. Для биохимического исследования на глюкозу брали капиллярную кровь из безымянного пальца левой руки утром натощак. Желчь получали у пациентов методом многофракционного дуоденального зондирования.

Для оценки кишечной микрофлоры обследуемым проводили водородные дыхательные тесты и осуществляли посевы кала на селективные среды.

Всем участникам выполнено ультразвуковое исследование желчного пузыря.

Исходы исследования*Основной исход исследования*

В результате проведенного исследования была выявлена корреляция между концентрацией желчных кислот в крови и всасыванием глюкозы в кишечнике. Также показана роль кишечного дисбиоза в нарушении всасывания желчных кислот.

Дополнительные исходы исследования

Получены результаты качественного и количественного анализа крови на желчные кислоты; данные о содержании в желчи холестерина, желчных кислот и холато-холестеринового коэффициента; особенности синдрома избыточного бактериального роста и толстокишечного дисбиоза у больных желчнокаменной болезнью.

Анализ в подгруппах

Исследование проводили одной группе больных ($n=115$) с предкаменной стадией желчнокаменной болезни в возрасте 18–74 лет. Группу контроля составили 25 практически здоровых лиц, включенных в исследование по результатам диспансеризации БУЗ УР «ГП № 1 МЗ УР» за 2015 г.

Методы регистрации исходов

Обследование больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни и здоровых лиц включало изучение содержания желчных кислот в крови и желчи, холестерина и холатохолестеринового коэффициента желчи, микрофлоры тонкой и толстой кишки, оценку всасывания в тонкой кишке.

Участникам выполняли биохимическое исследование желчи, при котором определяли концентрацию общего пула желчных кислот (ориентировочно по холеволевой кислоте) и холестерина с помощью спектрофотометрического метода, после чего высчитывали холатохолестериновый коэффициент для каждой порции желчи.

Желчные кислоты в желчи и крови также определяли на масс-спектрометре AmaZon X (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

Y.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich, A.Y. Gorbunov, I.A. Penkina

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russian Federation

Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis

Background: Cholelithiasis is one of the most common diseases of the digestive system and affects all segments of the population and preserves a stable growth of incidence rates. In recent years the development of cholelithiasis is associated with impaired enterohepatic circulation (EHC) of bile acids (BA). The small intestine (SI) plays an important part in EHC of BA because 80–90% of BA are absorbed into the blood after deconjugation by bacteria in the SI. However, in spite of a number of works dealing with the problem of EHC of BA at the intestinal level, the problem is far from being solved. **Aims:** To assess the association between the level of bile acids in the blood and bile of patients with cholelithiasis and disturbance of resorbing function of the small intestine as well as changes in the condition of the intestinal microbiota. **Materials and methods:** Non-randomized controlled trial. The study group included patients aged 18–74 with lithogenic stage of cholelithiasis. The diagnosis was based on clinical data and the results of ultrasound examination of the gallbladder. Bile acids in the blood and bile were determined by mass spectrometry using the apparatus AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Biochemical examination of bile was conducted. Absorption in the small intestine was studied by functional glucose tolerance test. Condition of the intestinal microbiota was assessed by the hydrogen breath test with lactulose using the apparatus LaktofaH2 (AMA, St. Petersburg). Stool culture was performed in selective media. **Results:** 115 patients aged 18 to 74 with prestone stage of cholelithiasis and 25 healthy people, comparable in age and sex, were examined. In patients with prestone stage of cholelithiasis biochemical examination of bile revealed increased cholesterol and decreased bile acids and bile acids-cholesterol ratio in B and C bile. The level of bile acids in the blood was reduced in comparison with the control group; it was associated in particular with a significant reduction in chenodeoxycholic, deoxycholic and glycodeoxycholic acids. Resorption in the small intestine was increased in patients with cholelithiasis compared with the control group (blood glucose increase within 30 minutes after the glucose load was 3.13 ± 0.17 and 2.32 ± 0.11 mmol/l respectively; $p < 0.05$). In the majority of patients small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), mainly (75% of patients) associated with ileocecal insufficiency, and dysbiosis in the large intestine were established (88 and 100% of patients respectively). **Conclusions:** The small intestine is an important component in disturbance of enterohepatic circulation of bile acids. Significant changes in deconjugation of bile acids occur due to SIBO in the distal ileum and dysbiosis in the large intestine, thus disturbing the proportion of fractions of bile acids in the blood and bile.

Key words: cholelithiasis, small intestine, absorption, bile acids.

(For citation: Vakhrushev YM, Lukashevich AP, Gorbunov AY, Penkina IA. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):105–111. doi: 10.15690/vramn807)

Для оценки микрофлоры тонкой кишки выполняли водородный дыхательный тест с лактулозой на аппарате «ЛактофаН2» компании «АМА» (Санкт-Петербург) [12, 13].

Также у обследуемых оценивали состояние микробиоценоза толстой кишки в бактериологической лаборатории в анаэробных условиях, где гомогенизировали материал в фарфоровой ступке с раствором Хенкса из расчета 10:1 (объем/вес), а затем готовили серийные разведения. Материалом являлись испражнения больных (5–10 г), которые собирали в специальные стерильные баночки и засеивали на различные селективные среды. После инкубирования чашек с посевами количество микроорганизмов каждого вида в 1 г исследуемого материала подсчитывали по формуле:

$$K = E / k \cdot \nu \cdot n,$$

где K — количество бактерий, E — сумма колоний данного вида во всех используемых разведениях, k — количество чашек данного разведения, ν — объем суспензии, нанесенной на чашку, n — степень разведения.

Бактериальный состав оценивали через 48, 72, 96 ч [14].

Процессы всасывания в тонкой кишке изучали с помощью функциональной нагрузочной пробы с моносахаридом (глюкозой), который не подвергается ферментативной обработке в тонкой кишке. Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли натощак, затем отмечали прирост гликемии после перорального приема 50 г глюкозы через 30, 60 и 120 мин. Данное исследование проводили с помощью анализатора «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1 (производитель «Завод точной механики», г. Паневежис, Литва).

Ультразвуковое исследование желчного пузыря проводили на аппарате SHIMADZU SDU-500 (Япония) утром натощак в положении больного лежа на спине.

Этическая экспертиза

Обследование проводили на основе информированного добровольного согласия больного. Данное исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, аппликационный № 442 от 28 апреля 2015 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

В статистической обработке полученных результатов применяли общепринятые методы описательной статистики с расчетом средних арифметических величин признака (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней ($\pm m$). Коэффициент Стьюдента (t) использовали при сравнении количественных величин в 2 группах. Также определяли вероятность ошибки (p). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами $p < 0,05$. Для установления связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). Проверка нормальности распределения значений признака реализовывалась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди 115 обследованных больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни женщин было 98 (85,2%), мужчин — 17 (14,8%). Возраст больных — от 18 до 74 лет. Средний возраст у женщин составил $46,3 \pm 1,6$ года, у мужчин — $54,2 \pm 2,3$. Также в исследование были включены 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Основные результаты исследования

При биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное снижение концентрации желчных кислот в пузырной ($22,8 \pm 2,2$ ммоль/л; $p < 0,05$) и печеночной ($7,0 \pm 1,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) порциях желчи у больных желчнокаменной болезнью по сравнению с контролем ($54,6 \pm 5,4$ и $17,4 \pm 2,9$ ммоль/л соответственно). При исследовании концентрации холестерина в желчи выявлена тенденция к его увеличению у больных желчнокаменной болезнью. При этом холатахолестериновый коэффициент у больных желчнокаменной болезнью как в пузырной ($4,6 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$), так и в печеночной ($2,2 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,05$) порциях желчи был достоверно ниже по сравнению с контролем ($12,1 \pm 3,3$ и $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно).

При изучении отдельных фракций желчных кислот (табл. 1) у больных желчнокаменной болезнью отмечено

Таблица 1. Результаты исследования желчных кислот в желчи (мг/мл)

Фракции желчных кислот		Больные желчнокаменной болезнью		Контрольная группа	
		Порция «В» (n=23)	Порция «С» (n=23)	Порция «В» (n=7)	Порция «С» (n=7)
Свободные желчные кислоты	Холевая	$0,105 \pm 0,03$	$0,048 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
	Хенодезоксихолевая	$0,035 \pm 0,03$	$0,01 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$
Конъюгированные желчные кислоты	Урсодезоксихолевая	$0,136 \pm 0,02$	$0,035 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
	Гликодезоксихолевая	$19,48 \pm 3,91^*$	$4,12 \pm 1,41^*$	$3,62 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$
	Гликохолевая	$10,02 \pm 2,14^*$	$2,91 \pm 1,16^*$	$2,7 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$
	Тауродезоксихолевая	$9,14 \pm 3,02^*$	$2,17 \pm 1,04$	$1,49 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$
Таурохолевая	$5,13 \pm 2,09$	$1,56 \pm 0,95$	$1,15 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,01$	
Деконъюгированные желчные кислоты	Дезоксихолевая	$0,11 \pm 0,04^*$	$0,07 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$

Примечание. * — достоверность показателя у больных желчнокаменной болезнью по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); n — число наблюдений.

Таблица 2. Результаты исследования желчных кислот в крови (мг/мл)

Фракции желчных кислот		Больные желчнокаменной болезнью (n=18)	Контрольная группа (n=16)
Свободные желчные кислоты	Холевая	1,08±0,29	0,83±0,23
	Хенодезоксихолевая	0,1±0,01*	0,7±0,1
Конъюгированные желчные кислоты	Урсодезоксихолевая	0,12±0,08	0,01±0,003
	Гликодезоксихолевая	0,99±0,37*	4,36±0,56
	Гликохолевая	0,98±0,23*	0,38±0,04
	Тауродезоксихолевая	3,81±0,46	2,9±0,96
Таурохолевая	0,86±0,17	0,48±0,15	
Деконъюгированные желчные кислоты	Дезоксихолевая	3,56±1,03*	7,48±0,63

Примечание. * — достоверность показателя у больных желчнокаменной болезнью по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); n — число наблюдений.

снижение свободных и увеличение конъюгированных желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем.

В целом содержание желчных кислот в крови у больных желчнокаменной болезнью было снижено ($1,43 \pm 0,51$ мг/мл) в сравнении с контролем ($2,14 \pm 0,92$ мг/мл). При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра желчных кислот. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты — повышены (табл. 2). Изменение состава желчных кислот в крови может быть связано с повышением всасывания желчных кислот в проксимальном отделе тонкой кишки. В пользу подобной трактовки свидетельствует тот факт, что у больных желчнокаменной болезнью было повышено всасывание глюкозы в начальном отделе тонкой кишки (рис. 1).

108

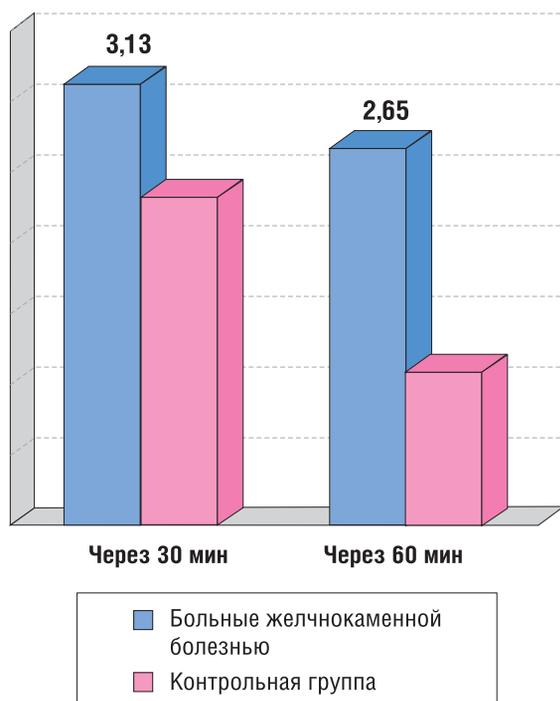


Рис. 1. Прирост гликемии после нагрузки глюкозой у больных желчнокаменной болезнью и контрольной группы

При этом установлена прямая корреляция между уровнем конъюгированных желчных кислот в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r = 0,52$; $p < 0,05$) и обратная связь между уровнем деконъюгированных желчных кислот в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Другими словами, на фоне усиления резорбционной функции тонкой кишки повышается всасывание конъюгированных желчных кислот. Ускорение возврата желчных кислот в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных желчных кислот в гепатоцитах и экскрецию в желчь, что, как известно, является важнейшим звеном в патогенезе желчнокаменной болезни.

При проведении водородных дыхательных тестов с лактулозой у 88% больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни установлен синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе к 60-й мин исследования составил $30,68 \pm 9,89$ ppm (от англ. parts per million) по сравнению с исходным значением ($5,18 \pm 0,63$ ppm; $p < 0,05$). Из них у 25% больных синдром избыточного бактериального роста возник при сохраненной функции илеоцекального запирающего аппарата (рис. 2, А), а у 75% — на фоне недостаточности (рис. 2, Б). У 40% больных был выявлен синдром избыточного бактериального роста в сочетании с дисбиозом толстой кишки (рис. 2, В). По данным В.Л. Мартынова и соавт., нарушение функций баугиниевой заслонки играет важнейшую роль в формировании синдрома избыточного бактериального роста, так как происходит ретроградная колонизация тонкой кишки бактериями из нижележащих отделов кишечника [15]. Логично предположить, что в большей степени при цекоилеальном рефлюксе страдают именно дистальные отделы тонкой кишки, где происходит всасывание большей части желчных кислот.

У 100% обследованных нами больных желчнокаменной болезнью при посеве кала был выявлен дисбиоз кишечника, при этом у большинства пациентов (91%) отмечены различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. При дисбиозе может изменяться численность нормальной микрофлоры или изменяться соотношение различных микробов [16, 17]. У наших больных в большей степени отмечено снижение количества лактобактерий (менее 10^7 КОЕ/г у 40,9% больных). Также выявлено увеличение доли лактозоне-

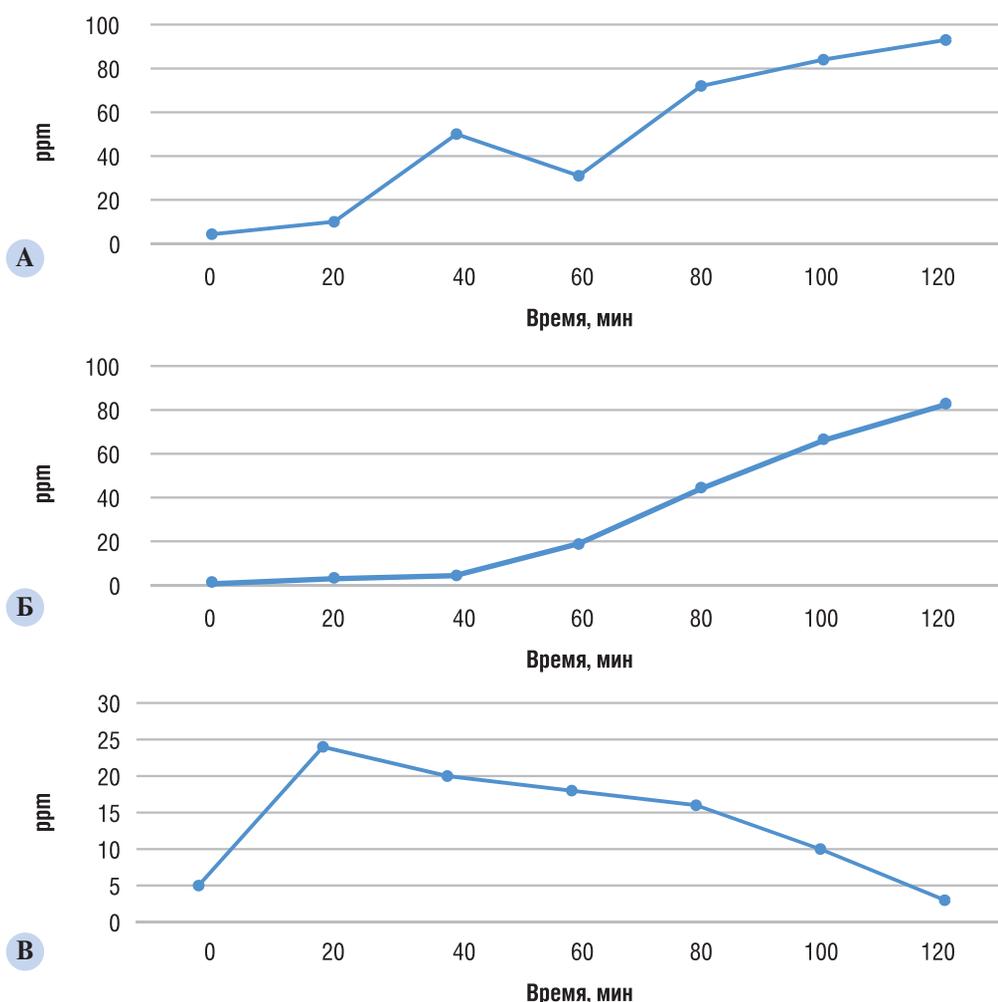


Рис. 2. А–В. Синдром избыточного бактериального роста на фоне сохраненной функции (А), недостаточности илеоцекального запирательного аппарата (Б) и в сочетании с дисбиозом толстой кишки (В)

гативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6 и 18,2% соответственно) на фоне уменьшения полноценных кишечных палочек (у 31,8% больных).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов исследования не получено.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не наблюдалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования установлена зависимость уровня желчных кислот у больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни в крови и желчи от резорбционной функции тонкой кишки и состояния микробиоты в кишечнике.

Обсуждение основного результата исследования

Как показали проведенные нами исследования, при биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное уменьшение концентрации желчных кислот в пузырной и печеночной порциях желчи у больных желчнокаменной болезнью по сравнению с группой контроля. Также у больных желчнокаменной болезнью выявлены тенденция к увеличению концентрации холестерина и достоверное снижение холатохолестеринового коэффици-

ента как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи. При изучении отдельных фракций желчных кислот у больных желчнокаменной болезнью отмечено снижение свободных и увеличение конъюгированных желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем. Нарушение баланса свободных и конъюгированных желчных кислот приводит к развитию коллоидной нестабильности желчи — предпосылке развития холелитиаза.

Суммарное содержание желчных кислот в крови у больных желчнокаменной болезнью было снижено в сравнении с контролем. При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра желчных кислот. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты — повышены. Изменение состава желчных кислот в крови может быть связано с повышением их всасывания в проксимальном отделе тонкой кишки.

У больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни синдром избыточного бактериального роста приводит к нарушению нормального всасывания желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки. При этом характерны преждевременная деконъюгация и всасывание желчных кислот [15, 18]. На фоне синдрома избыточного бактериального роста наблюдается уменьшение свободных и увеличение конъюгированных желчных кислот в желчи. Кроме того, синдром избыточного бактериального роста может служить первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации [19]. Имеются микроорганизмы, которые более предрас-

положены к транслокации ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию (кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки). Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему. Можно полагать, что выявленный нами синдром избыточного бактериального роста у большинства больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни может явиться источником бактериохолии, а бактериальная колонизация внепеченочных желчных путей способствует желчному камнеобразованию [20].

В процессе деконъюгации желчных кислот в дистальном отделе подвздошной и проксимальном отделе толстой кишки участвуют ферменты лактобацилл и бактероидов [21]. У 100% обследованных нами больных желчнокаменной болезнью при посеве кала был выявлен дисбиоз кишечника, при этом у большинства больных (91%) отмечены различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. В большей степени (у 40,9% больных) отмечено снижение количества лактобактерий менее 10^7 КОЕ/г. Также выявлено увеличение доли лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6 и 18,2% соответственно) на фоне уменьшения полноценных кишечных палочек (у 31,8% больных). Следовательно, на фоне синдрома избыточного бактериального роста и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации желчных кислот, что приводит к нарушению соотношения конъюгированных и деконъюгированных их фракций в желчи и крови.

Таким образом, тонкая кишка является важным звеном в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Увеличение всасывания преждевременно деконъюгированных желчных кислот в проксимальном отделе тонкой кишки, сопряженное с глюкозой, ускоряет время возврата желчных кислот в печень, в результате чего уменьшаются их синтез в гепатоцитах и экскреция в желчь. Вследствие синдрома избыточного бактериального роста в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации желчных кислот, что приводит к нарушению соотношения их фракций в крови и желчи. Познание механизмов интестинальных нарушений энтерогепатической циркуляции желчных кислот позволяет вплотную подойти к патогенетически обо-

снованной терапии и профилактике желчнокаменной болезни.

Ограничения исследования

Недостаточный объем выборки пациентов, которым проводили исследование желчных кислот в крови и желчи, связан со сложностью, трудоемкостью, финансовой затратностью данных исследований. Также сложно мотивировать пациентов на проведение дуоденального зондирования.

Заключение

У больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни при биохимическом исследовании желчи наблюдаются повышение содержания холестерина, снижение уровня желчных кислот и холатохолестеринового коэффициента в порциях «В» и «С» желчи. Полученные данные свидетельствуют о повышении литогенности желчи. В ходе исследования были выявлены существенные нарушения в соотношении желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи, что проявлялось снижением свободных на фоне увеличения конъюгированных их фракций. У большинства больных установлены синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоз в толстой кишке (у 88 и 100% больных соответственно). Синдром избыточного бактериального роста возникал преимущественно на фоне недостаточности илеоцекального запирательного аппарата. В целом уровень желчных кислот в крови больных желчнокаменной болезнью в сравнении с контролем был снижен, и это особенно было связано с достоверным уменьшением хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот.

Источник финансирования

Проведенное исследование выполнено на собственные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Martinez-Augustin O, Sanchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(37):5630–5640. doi: 10.3748/wjg.14.5630.
- Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):171–183. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.010.
- Миннулина З.Ш., Кияшко С.В., Сайфутдинов Р.Г., Сайфутдинова Т.В. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — №9 — С. 24–28. [Minnullina ZS, Kieashko, Sayfutdinov RG, Sayfutdinova TV. The content of bile acids in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;(9):24–28. (In Russ.)]
- Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки // *Врач*. — 2009. — №10 — С. 27–31. [Seliverstov PV, Radchenko VG, Safronenko-
- va IG, Sitkin S. Liver-intestine relationships in colonic microflora dysbalance. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2009;(10):27–31. (In Russ.)]
- Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2009. — №5 — С. 99–108. [Il'chenko AA, Mechetina TA. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke: etiologiya, patogenez, klinicheskie proyavleniya. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;(5):99–108. (In Russ.)]
- Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — №3 — С. 125–129. [Maev IV, Ivashkina IYu, Kucheryavyy YuA, Oganesyanyan TS. Diagnostika i lechenie sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;(3):125–129. (In Russ.)]
- Мишушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью

- толстой кишки // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2014. — №1 — С. 99–104. [Minushkin ON, Kruchinina MA. The syndrome of excessive bacterial growth in patients with diverticular colon disease. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2014;(1):99–104. (In Russ.)]
8. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., и др. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т.87. — №2 — С. 54–58. [Vakhrushev IaM, Gorbunov AYu, Tronina DV, et al. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(2):54–58. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201587254-58.
 9. Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Селиверстов П.В., и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. — 2012. — №7 — С. 34–39. [Chikhacheva EA, Teterina LA, Seliverstov PV, et al. Narusheniya mikrobiotsenoza kishechnika u patsientov s khronicheskimi zabolovaniyami pecheni. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2012;(7):34–39 (In Russ.)]
 10. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т.88. — №9 — С. 78–83. [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):78–83 (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201688978-83.
 11. Абгаджавя Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — №4 — С. 67–71. [Abgadzhava EZ, Telynykh YuV. Patogenetic therapy of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;(4):67–71 (In Russ.)]
 12. Ledochowski M, Ledochowski E, Eisenmann A. *Hydrogen Breath tests*. 1st ed. Innsbruck: Akademie; 2008. 59 p.
 13. Eisenmann A, Amann A, Said M, et al. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res*. 2008;2(4):046002. doi: 10.1088/1752-7155/2/4/046002.
 14. Вахрушева Н.В. Клинико-функциональная характеристика состояния тонкой кишки при гиполактазии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Ижевск; 2007. — 25 с. [Vakhrusheva NV. *Kliniko-funktional'naya kharakteristika sostoyaniya tonkoi kishki pri gipolaktazii*. [dissertation abstract] Izhevsk; 2007. 25 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-funktionalnaya-harakteristika-sostoyaniya-tonko-y-kishki-pri-gipolaktazii>. Ссылка активна на 08.03.2017.
 15. Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки // *Медицинский альманах*. — 2015. — №1 — С. 46–50. [Martynov VL, Khayrdinov AKh, Kazarina NV. Insufficiency of Bauhin's valve as the reason for small bowel bacterial overgrowth syndrome. *Meditsinskii al'manakh*. 2015;(1):46–50 (In Russ.)]
 16. Ногаллер А. Метеоризм: причины и лечение // *Врач*. — 2016. — №7 — С. 6–8. [Nogaller A. Flatulence: causes and treatment. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2016;(7):6–8 (In Russ.)]
 17. Тетерина Л.А., Цурцумия Д.Б., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Изменения микробиоценоза толстой кишки у больных хроническими заболеваниями печени и латентной печеночной энцефалопатией // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — №11 — С. 38–44. [Teterina LA, Curcumia DB, Seliverstov PV, Radchenko VG. Changes in microbiocenosis of the colon in patients with chronic liver disease and latent hepatic encephalopathy. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;(11):38–44. (In Russ.)]
 18. Кошурникова А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — №1 — С. 91–94. [Koshurnikova AS. Status of the microbial landscape of the upper gastrointestinal tract and its role in the formation of metabolic disorders. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;125(1):91–93. (In Russ.)]
 19. Шербинина М.Б., Гладун В.Н., Фещенко С.И., Короленко А.С. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контaminaции кишечника при холелитиазе // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — №4 — С. 11–15. [Shcherbinina MB, Gladun VN, Feshchenko SI, Korolenko AS. Interrelation of morphological changes of a mucous membrane of a duodenum and bowel microflora contents at cholelithiasis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;(4):11–15. (In Russ.)]
 20. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В., и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — №11 — С. 31–34. [Zvenigorodskaya LA, Petrakov AV, Nilova TV, et al. The role of bile acids in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes type2. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;(11):31–34. (In Russ.)]
 21. Чернин В.В. *Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. Новые аспекты*. — Тверь: Триада; 2013. — 78 с. [Chernin VV. *Simbiotnoe pishchevarenie cheloveka. Fiziologiya. Klinika, diagnostika i lechenie ego narushenii. Novye aspekty*. Tver': Triada; 2013. 78 p. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вахрушев Яков Максимович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ и МЗ УР, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: melkaya_kaya@mail.ru,
 SPIN-код: 1286-8503, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4634-2658>

Лукашевич Анна Павловна, очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru,
 SPIN-код: 2333-8102, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9424-6316>

Горбунов Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: gor-a1976@yandex.ru,
 SPIN-код: 4836-8883, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9940-5259>

Пенкина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: penkina_ia@mail.ru,
 SPIN-код: 3217-2445, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0268-0236>

DOI: 10.15690/vramn803

М.Ю. Шелканов^{1, 2, 3}, Н.Ф. Магассуба⁴, В.Г. Дедков⁵, Г.А. Шипулин⁵,
И.В. Галкина¹, А.Ю. Попова^{6, 7}, В.В. Малеев⁵

¹ Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Российская Федерация

² Федеральный научный Центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии,
Владивосток, Российская Федерация

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Российская Федерация

⁴ Университет Гамаль Абдель Насер, лаборатория вирусологии, Конакри, Гвинейская Республика

⁵ Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

⁶ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Москва, Российская Федерация

⁷ Российская медицинская академия последипломого образования, Москва, Российская Федерация

Природный резервуар филовирусов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки

Семейство *Filoviridae* содержит ряд возбудителей геморрагических лихорадок человека, распространенных на территории Африки: эболавирус Заир (*Zaire ebolavirus, ZEBOV*), эболавирус Судан (*Sudan ebolavirus, SUDV*), эболавирус Бундибугё (*Bundibugyo ebolavirus, BDBV*), (Та́й Форест эболавирус, *TAFOV*), марбургвирус Марбург (*Marburg marburgvirus, MMARV*). В обзоре представлены историография и рецентная таксономическая структура семейства *Filoviridae*; выполнен этимологический анализ устаревших и современных названий представителей этого семейства; обсуждаются данные лабораторных и полевых эколого-вирусологических исследований, свидетельствующих о том, что резервуаром филовирусов является подотряд Крыланов (*Chiroptera, Megachiroptera*), которые переносят филовирусную инфекцию инapparантно, но выделяют вирусы с мочой, слюной, фекалиями и спермой, а также содержат вирусы в крови и внутренних органах. Потенциальными хозяевами филовирусов является широкий спектр видов млекопитающих, включая высших приматов (*Anthropoidea*) и человека (*Homo sapiens sapiens*). В работе приводится краткое сравнение анатомических и морфологических особенностей крыланов и летучих мышей (*Chiroptera, Microchiroptera*), входящих в другой подотряд отряда Рукокрылых. Дано описание основных характеристик четырех типов эпидемических вспышек филовирусных лихорадок — спелеологического (от др.-греч. σπήλαιον — пещера), лесного, деревенского и городского, а также возможные направления трансформации в процессе их развития и масштабирования.

Ключевые слова: *Filoviridae*, геморрагическая лихорадка, природный резервуар, *Chiroptera*, Африка.

(Для цитирования: Шелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г., Шипулин Г.А., Галкина И.В., Попова А.Ю., Малеев В.В. Природный резервуар филовирусов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки. *Вестник РАМН*. 2017;72(2):112–119. doi: 10.15690/vramn803)

Крупнейшая за всю историю изучения семейства *Filoviridae* (*Mononegavirales*) эпидемия в Западной Африке (2013–2016 гг.), вызванная эболавирусом Заир [1–6], выявила не только недооценку лоймопотенциала филовирусов, но и недостаточность имеющихся теоретических представлений об их географическом распространении и механизмах функционирования природных очагов. Настоящий обзор включает обсуждение современной таксономической структуры, природного резервуара филовирусов и типов связанных с ними эпидемических вспышек. Сделанные выводы будут использованы в нашем следующем обзоре, посвященном районированию природных очагов филовирусных геморрагических лихорадок на территории Африки.

Таксономическая структура *Filoviridae*: историография и современное состояние

Первым идентифицированным филовирусом был вирус Марбург (*Marburg virus*), который летом 1967 г.

вызвал эпидемические вспышки в научно-исследовательских институтах Марбурга, Франкфурта-на-Майне (Германия)¹ [7, 8] и Белграда (Сербия)² [9] среди сотрудников, контактировавших с внутренними органами, кровью и культурами клеток зеленых мартышек (*Cercopithecus aethiops*), доставленных из Уганды. Вирус был выделен в новое семейство *Filoviridae* (от лат. *filum* — нить), род *Filovirus*. В 2002 г. Международный комитет по таксономии вирусов (International committee on taxonomy of viruses, ICTV) переименовал вирус Марбург в марбургвирус озера Виктория (*Lake Victoria marburgvirus*). В 2012 г. ICTV утвердил современное название — марбургвирус Марбург (*Marburg marburgvirus, MMARV*)³ [10]. Термины «вирус Марбург» (*Marburg virus, MARV*), «вирус Мусоке» (*Musoke virus, MskV*) и «вирус Равн» (*Ravn virus, RAVV*) в настоящее время не имеют видового статуса и используются для обозначения наиболее известных штаммов MMARV: соответственно Popp (1967) [7, 11], Musoke (1980) [12] и Ravn (1987) [13] (рис. 1).

¹ Марбург и Франкфурт-на-Майне находятся в той части современной Германии, которая в период 1949–1990 гг. принадлежала ФРГ (Федеративная Республика Германия).

² В период 1945–1991 гг. Сербия входила в состав СФРЮ (Социалистическая Федеративная Республика Югославия).

³ Следует иметь в виду, что название *Marburg marburgvirus* рекомендуется писать курсивом [11].

Вирус Эбола (Ebola virus) был впервые изолирован осенью 1976 г. во время расшифровки эпидемии в Демократической Республике Конго (ДРК)⁴ и Республике Южный Судан (РЮС)⁵ [14]. В научной литературе и средствах массовой информации тиражируется неверное утверждение, что название этого заболевания и его этиологического агента обязано расположению эпицентра эпидемии 1976 г. на берегах р. Эбола, принадлежащей северной части бассейна р. Конго. Однако эпицентр в ДРК находился почти

на сотню километров южнее, в д. Ямбуку [15], а в РЮС — на 700 км северо-восточнее, в п. Мариди [16]. Название «Эбола» было, наоборот, связано со значительным удалением этого географического объекта от густонаселенных районов ДРК, охваченных эпидемией, чтобы избежать социальной стигматизации их жителей [2].

Анализ уже первой эпидемии (1976) позволил выявить заметные серологические отличия между штаммами вируса Эбола из ДРК и РЮС [17–19]. В соответствии с прежними названиями этих стран, в 1995 г. ICTV определил два различных варианта возбудителя лихорадки Эбола: Заир (Ebola virus Zaire) и Судан (Ebola virus Sudan) [20]. В том же году был введен и третий вариант вируса

⁴ В период 1971–1997 гг. ДРК называлась Республика Заир.
⁵ До 2011 г. РЮС входила в состав Республики Судан в качестве группы южных провинций.

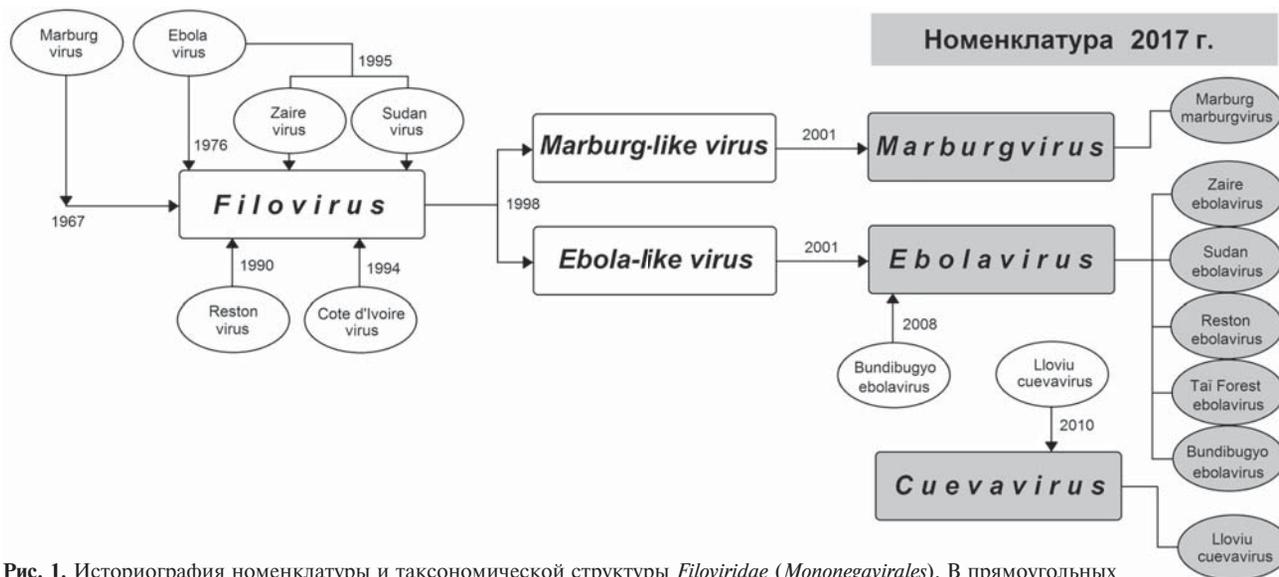


Рис. 1. Историография номенклатуры и таксономической структуры *Filoviridae* (*Mononegavirales*). В прямоугольных рамках — названия родов; в эллиптических — названия вирусов; указан год соответствующего изменения таксономической структуры; на сером фоне — номенклатура 2016 г.

M.Yu. Shchelkanov^{1, 2, 3}, N. Magassouba⁴, V.G. Dedkov⁵, G.A. Shipulin⁵,
 I.V. Galkina¹, A.Y. Popova^{6, 7}, V.V. Maleev⁵

¹ Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok, Russian Federation

² Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

³ Hygienic and Epidemiological Center in Primorsky Krai, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Donka National Hospital, Conakry, Guinea Republic

⁵ Central Scientific-Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

⁶ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

⁷ Russian Medical Academy of Postdegree Education, Moscow, Russian Federation

Natural Reservoir of Filoviruses and Types of Associated Epidemic Outbreaks in Africa

Family *Filoviridae* includes a set of etiological agents of human hemorrhagic fevers distributed in Africa: Zaire ebolavirus (ZEBOV), Sudan ebolavirus (SUDV), Bundibugyo ebolavirus (BDBV), Tai Forest ebolavirus (TAFV), Marburg marburgvirus (MMARV). Historiography and recent taxonomical structure of *Filoviridae* family are considered in the review. The discussed data of laboratory and ecological-virological field researches demonstrate the presence of a natural reservoir of filoviruses among fruit-bats (*Chiroptera*, *Megachiroptera*) which carry filovirus infection without clinical signs but allocate viruses with urine, saliva, excrements, and sperm, as well as contain viruses in blood and internals. The potential hosts of filoviruses are various mammal species including the higher primacies (*Anthropoidea*) and the humans (*Homo sapiens sapiens*). A brief comparison of anatomic and morphologic features of fruit bats and bats (*Chiroptera*, *Microchiroptera*) belonging to another suborder of chiropterans is presented. The description of the basic characteristics of the four types of epidemic outbreaks linked with *Filoviridae*-associated fevers — speleological (from Ancient Greek σπηλαιον — cave), forest, rural, and urban are given; their possible transformation directions are considered as well.

Key words: *Filoviridae*, hemorrhagic fever, natural reservoir, *Chiroptera*, Africa.

(For citation: Shchelkanov MY, Magassouba N, Dedkov VG, Shipulin GA, Galkina IV, Popova AY, Maleev VV. Natural Reservoir of Filoviruses and Types of Associated Epidemic Outbreaks in Africa. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):112–119. doi: 10.15690/vramn803)

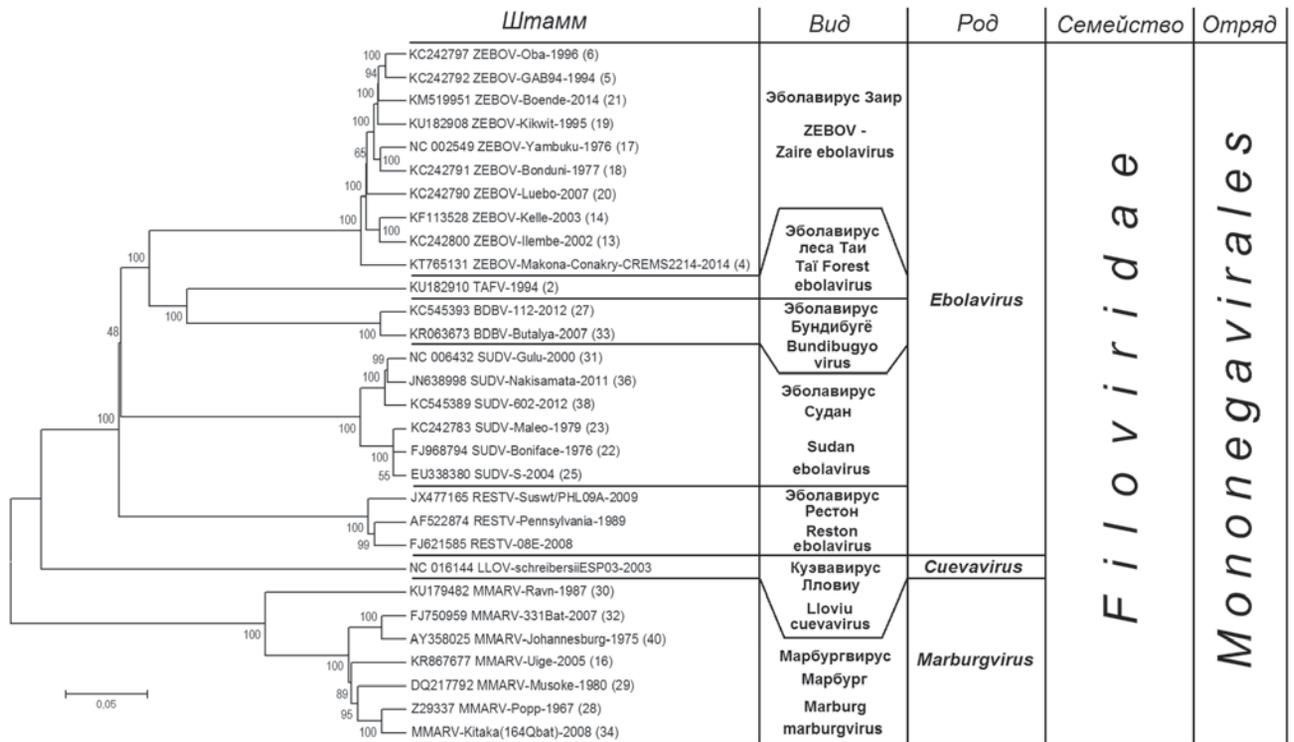


Рис. 2. Кластер-анализ нуклеотидных последовательностей полноразмерного гена L (РНК-зависимой РНК-полимеразы) прототипных штаммов для известных эпидемических вспышек филовирусных лихорадок (не для всех вспышек известна полноразмерная нуклеотидная последовательность L-гена прототипного штамма). Формат записи для штаммов: {идентификационный номер GenBank} {название вируса}–{название штамма}–{год изоляции} {(порядковый номер)}. Алгоритм выравнивания — ClustalW; метрика — p-distance; алгоритм восходящей иерархической классификации — NJ («ближайшего соседа»).

Эбола — Рестон (Ebola virus Reston), впервые идентифицированный в 1989–1990 гг. во время эпизоотической вспышки в Рестоне (США, штат Вирджиния), которая сопровождалась летальными случаями среди макак-крабоедов (*Macaca fascicularis*), но отсутствовала клиническая симптоматика у инфицированных людей [21]⁶.

В 1994 г. еще один вариант вируса Эбола был изолирован от заболевшей (выжившей) женщины-этолога с денгеподобной симптоматикой, которая участвовала во вскрытии трупа погибшего западного шимпанзе (*Pan troglodytes verus*) в Национальном парке Таи (Кот-д’Ивуар, Западная Африка). Этот вариант получил название Кот-д’Ивуар (Ebola virus Cote d’Ivoire)⁷ [22].

В 2008 г. при расшифровке эпидемии в Уганде, округ Бундибугё (август 2007 г. — февраль 2008 г.), был идентифицирован одноименный эболавирус (Bundibugyo ebolavirus, BDBV) [23].

Род *Cuevavirus* (от исп. La cueva — пещера) (см. рис. 1) был сформирован после идентификации в 2010 г. непатогенного для человека куэзавируса Лловиу (*Lloviu cuevavirus*, LLOV) во внутренних органах насекомоядных летучих мышей, найденных мертвыми в 2002 г. в пещере

Куэва-дель-Лловиу на территории североиспанской провинции Астурия [24].

Таксономическая структура *Filoviridae* со временем претерпевала изменения (см. рис. 1) и теперь, согласно современным представлениям, включает три рода — *Marburgvirus*, *Ebolavirus* и *Cuevavirus* [2, 25]. В свою очередь, семейство *Filoviridae* включено в отряд *Mononegavirales* [25] наряду с *Bornaviridae*, *Paramyxoviridae* и *Rhabdoviridae*. Перечисленные выше варианты вируса Эбола с 2002 г. являются отдельными видами рода *Ebolavirus*^{8,9} (рис. 1, 2).

Филаментозные вирионы эболавирусов более протяженные (более 800 нм при диаметре 80 нм) по сравнению с марбургвирусами (~665×80 нм). Геном филовирусов представлен односегментной одноцепочечной РНК негативной полярности: 3’-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5’. Имеются перекрытия открытых рамок считывания: VP30/VP24 в геноме MMARV; VP35/VP40, GP/VP30, VP24/L — ZEBOV, SUDV, TAFV; VP35/VP40, VP24/L — RESTV. Серологическая кросс-нейтрализация между *Ebolavirus* и *Marburgvirus* крайне незначительна. Генетические различия между представителями разных родов — не менее 50% [7, 26, 27].

⁶ В данном абзаце использованы исторические названия вирусов — Ebola virus Zaire, Ebola virus Sudan, Ebola virus Reston, которые во времена их открытия рассматривались как различные варианты одного и того вируса Эбола. Сейчас это самостоятельные вирусы, которые называются, соответственно, эболавирус Заир (Zaire ebolavirus, ZEBOV), эболавирус Судан (Sudan ebolavirus, SUDV), эболавирус Рестон (Reston ebolavirus, RESTV).

⁷ Современное название этого вируса — эболавирус леса Таи (Taï Forest ebolavirus, TAFV). При формировании русского названия учтено, что на французском языке (государственном языке Кот-д’Ивуара) национальный парк, где был обнаружен вирус, звучит как Parc National de Taï. В данном случае диакритический знак в «i» означает раздельное прочтение звуков: «a+i», поэтому правильный русский перевод — лес Таи (а не «лес Тай», как это указано во многих работах).

⁸ ZEBOV (*Zaire ebolavirus*, штамм *Mayinga*) является прототипным видом рода *Ebolavirus*.

⁹ Термин «вирус Эбола» (*Ebola virus*, EBOV) в настоящее время не имеет видового статуса и, строго говоря, применим только к штаммам, изолированным в ДПК в 1976 г.: например, *Mayinga* (GenBank AF086833). Однако этот термин активно применяют в качестве синонима ZEBOV, что является понятным научным сленгом.

Допускается использование названия «лихорадка Эбола» для всех заболеваний, этиологически связанных с вирусами *Ebolavirus*. Такая ситуация не редкость в современной вирусологии: например, диагноз «грипп» может быть связан с представителями трех родов *Orthomyxoviridae* [28]. Лихорадку Марбург рекомендуется выделять в самостоятельную нозологию.

Природный резервуар и спектр потенциальных хозяев филовирюсов на территории Африки

Природным резервуаром всех представителей *Filoviridae* являются крыланы из подотряда *Megachiroptera*¹⁰ рукокрылых (*Chiroptera*), включающего единственное семейство *Pteropodidae*. Инфекция протекает у крыланов в форме длительного (возможно — хронического) бессимптомного носительства на фоне выработки специфических противовирусных антител, но вирус может выделяться со всеми биологическими жидкостями — слюной, мочой, фекалиями, кровью. Вирус может передаваться при поедании крыланов животными, а также при разделке и недостаточной термической обработке перед употреблением в пищу людьми [1, 2, 27, 29–33].

Проблема идентификации природного резервуара филовирюсов обозначилась еще в публикациях 1970-х гг. [34, 35]. Гипотеза о связи природного резервуара этих вирусов с приматами с самого начала казалась маловероятной, поскольку инфекция у них самих протекает в клинически выраженной форме с высокой летальностью [36–41], в то время как вирус должен демонстрировать высокую степень адаптации к природному резервуару [25]. Такой же маловероятной оказалась и гипотеза о связи филовирюсов с кровососущими членистоногими (по крайней мере, в эпидемическом процессе), поскольку отсутствовали свойственные арбовирусам корреляции с пиками численности переносчиков и фактами их прокормления на людях [42, 43].

Исследования по экспериментальному заражению широкого перечня видов животных и растений неадаптированными штаммами ZEBOV позволили установить, что только в организме рукокрылых при подкожном введении вирус накапливался во внутренних органах до высоких титров [44]. Разумеется, это не означало, что остальные млекопитающие были устойчивы к заражению ZEBOV: лабораторная практика показывает, что требуется адаптация штаммов с помощью селективных пассажей к конкретному виду (чаще к роду, реже к семейству) млекопитающих [27, 45, 46]. Способность накапливаться без предварительной адаптации является необходимым условием для филовирюсов использовать организм рукокрылых в качестве природного резервуара. Отметим попутно, что большие дикие приматы потому и представляют особую опасность для человека, что инфицированы вариантами филовирюсов, адаптировавшихся к *Hominidae spp.*

К концу прошлого века гипотеза о роли рукокрылых в поддержании природной очаговости филовирюсов стала ведущей [42], хотя эта роль еще не дифференцировалась

для двух различных подотрядов *Chiroptera* — крыланов (*Megachiroptera*) и летучих мышей (*Microchiroptera*)¹¹. Вместе с тем эти подотряды имеют настолько существенные морфофункциональные различия (табл.), что существует даже гипотеза полифилетичности *Chiroptera* [47]. Эксперименты по лабораторному заражению рукокрылых [48–51] и полевые исследования в экваториально-тропическом поясе Африки [30, 32, 52–56], выполненные в начале нынешнего века, позволяют исключить летучих мышей из числа постоянных носителей филовирюсов и рассматривать их как временных хозяев. Представители *Microchiroptera* восприимчивы к филовирюсам, но инфекция протекает у них в клинически выраженной форме и может приводить к гибели животных. С этим положением согласуются и факты обнаружения или косвенных свидетельств наличия филовирюсов у летучих мышей в местах их массовой гибели [5, 24].

Филовирюсы быстро адаптируются к парнокопытным (*Artiodactyla*), особенно к свиньям (*Suidae*) [57–59]. ZEBOV-инфекция у свиней приводит к развитию геморрагической пневмонии, причем вирус накапливается и в верхних отделах респираторного тракта, вследствие чего легко передается от зараженных особей интактным [57]. Во влажных экваториальных лесах Африки заболевания, связанные с филовирюсами, регистрируются у большой лесной свиньи (*Hylochoerus meinertzhageni*), антилоп бонго (*Tragelaphus eurycerus*), ситатунга (*T. speki*), имбабала (*T. sylvaticus*), окапи (*Okapia johnstoni*), а из грызунов (*Rodentia*) — у африканского кистехвостого дикобраза (*Atherurus africanus*). Приматы (*Primates*), особенно подотряд Высшие приматы (*Anthropoidea*), включая человека (*Homo sapiens sapiens*), высокочувствительны к филовирюсным инфекциям, в результате которых развиваются тяжелые геморрагические лихорадки, приводящие к летальным исходам в 30–100% случаях (данные о способности вызывать тяжелые заболевания *Anthropoidea* отсутствуют лишь для RESTV и LLOV). Эпизоотии среди крупных человекообразных обезьян происходят достаточно часто [36, 37, 39, 41] и даже считаются одной из наиболее существенных причин сокращения их численности [40].

Типизация эпидемических вспышек филовирюсных геморрагических лихорадок

Эпидемические вспышки спелеологического¹² (от др.-греч. σπήλαιον — пещера) типа возникают при посещении людьми пещер, в которых рукокрылые скапливаются на дневки в больших количествах. Вероятнее всего, филовирюсы присутствуют в пылинках высохших экскрементов, что приводит к заражению человека в результате их вдыхания или попадания на поверхность кожи (особенно при наличии кожных повреждений).

Наиболее известными примерами спелеологических эпидемических вспышек являются заражения людей эболовирусом Марбург в пещере Китум (гора Элгон) на границе Кении и Уганды. В 1980 г. 56-летний французский спелеолог заразился в пещере вирусом Марбург и умер

¹⁰ Род *Rousettus* по-русски называется «летучие собаки», *Pteropus* — «летучие лисы», но иногда всех крыланов ошибочно объединяют этими терминами.

¹¹ В англоязычной литературе отряд Рукокрылых обозначается как Bats, подотряд Летучих мышей — Insectivorous bats, или просто Bats, подотряд Крыланов — Fruit bats. Схожесть наименований является частой причиной неправильных интерпретаций при переводе.

¹² В наших предыдущих публикациях [1, 2], в которых описывались типы эпидемий, этиологически связанных с филовирюсами, отсутствует спелеологический тип эпидемии (поскольку массовые скопления людей в пещерах на сегодня не имеют места), но в данной работе мы приводим этот тип эпидемической вспышки.

Таблица. Наиболее значительные различия между крыланами (*Megachiroptera*) и летучими мышами (*Microchiroptera*)

Характеристика	Крыланы	Летучие мыши
Географическое распространение	Экваториально-тропическая зона Африки, Азии, Океании	На всех материках (за исключением Антарктиды) вне приполярных зон
Размеры тела	Мелкие, средние и крупные. Размах крыльев — 6–200 см	Мелкие и средние. Размах крыльев — 3–40 см
Питание	Главным образом фрукты. Длинноязычные крыланы (<i>Macroglossinae</i>) — нектар и пыльца цветов. Трубноносые крыланы (<i>Nyctimene</i>) в Индонезии, Филиппинах, Папуа — Новой Гвинее — фрукты и насекомые	Главным образом насекомые. Крупные летучие мыши — мелкие птицы, пресмыкающиеся, земноводные. Листоносы (<i>Phyllostomidae</i>) в тропическо-экваториальном поясе Южной и Северной Америки — насекомые, фрукты, орехи, нектар и пыльца цветов. Вампировые (<i>Phyllostomidae</i> , <i>Desmodontinae</i>) в Центральной и Южной Америке — кровь млекопитающих и птиц. Зайцегубы (<i>Noctilionidae</i> , <i>Noctilio</i>) в Центральной и Южной Америке, рыбацкая ночница (<i>Myotis vivesi</i>) в Северной Америке и индийский ложный вампир (<i>Megaderma lyra</i>) — рыба
Способность впасть в длительную сезонную спячку	Отсутствует	Имеется
Зрение	Основной орган ориентации	Не является основным органом ориентации
Обоняние	Основной орган ориентации	Не является основным органом ориентации
Слух	Не является основным органом ориентации. Эхолокация отсутствует за исключением египетских летучих собак (<i>Rousettus aegyptiacus</i>), которые издают ультразвуковые сигналы языком, а также азиатских пещерных крыланов (<i>Eonycteris spelaea</i>) и малайских коротконосых крыланов (<i>Cynopterus brachyotis</i>), которые издают ультразвук с помощью крыльев	Эхолокация (20–120 кГц) является основным органом ориентации. Ультразвуковые сигналы издают гортанью
Череп	Удлиненный лицевой отдел	Укороченный лицевой отдел
Зубная формула	$I \frac{1-2}{0-2} C \frac{11}{1} P \frac{3}{3} M \frac{1-2}{2-3}$	$I \frac{1-2}{1-3} C \frac{1}{1} P \frac{1-3}{2-3} M \frac{1-3}{1-3}$
Ушные раковины	Ушная раковина овальная, а ее нижний край образует кольцо	Крупные наружные ушные раковины не замкнуты в кольцо снизу
Глаза	Крупные	Маленькие
Волосяной покров	Имеются и пуховые, и стержневые волосы	Либо отсутствует, либо имеются только стержневые волосы
Коготь на втором пальце передних конечностей	Имеется	Отсутствует
Межбедренная перепонка	Развита слабо (обычно имеет вид небольшой кожной оторочки)	Хорошо развита
Хвост	Отсутствует или рудиментарный (исключение — длиннохвостые крыланы австралийского рода <i>Notopterus</i>)	Хвост хорошо выражен

116

в госпитале г. Найроби (Кения, Восточная Африка). Заразившийся от него (но выживший) врач Шем Мусокья (Shem Musoke) стал источником изоляции штамма MMARV-Musoke (см. рис. 2) [12]. В 1987 г. в той же пещере заразился и умер 15-летний юноша из Дании, по имени которого — Раун — был назван штамм MMARV-Ravn¹³ (см. рис. 2) [13].

Лесной тип эпидемии имеет место в лесных деревьях. Крыланы, обитающие в верхних ярусах влажных экваториальных и тропических лесов, редко становятся добычей охотников. Но от крыланов часто заражаются обезьяны, совершающие значительные вертикальные перемещения. Упавшие на землю контаминированные фрукты могут

стать причиной заражения животных наземного экологического комплекса. Больные ослабленные животные в первую очередь становятся добычей охотников, которые заносят инфекцию в лесные поселения. Последние обычно достаточно изолированы, поэтому большинство эпидемических вспышек этого типа до сих пор остаются неизвестными. Однако при наличии достаточно интенсивных социальных контактов лесные эпидемии могут достигать значительных масштабов.

Деревенский тип эпидемии возникает в тех случаях, когда сельскохозяйственные плантации подступают вплотную к лесным массивам или даже вклиниваются в них. Крыланы быстро изменяют свое поведение и, естественно, предпочитают кормиться на плантациях, где фрукты более высокого качества и наиболее доступны. Это повышает вероятность, во-первых, контаминации

¹³ Здесь нет ошибочного написания: по-датски «Ravn» произносится как [ˈtɑw ˈn], что наиболее близко к русскому «Раун».

сельскохозяйственной продукции, а во-вторых — заражения людей в результате охоты на крыланов (которые в странах Африки широко используются в пищу).

Городской тип эпидемии возникает в населенных пунктах с высокой плотностью населения. Источником вируса, который передается контактным и контактно-бытовым путем через все биологические жидкости (кровь и ее продукты, мочу, кал, рвотные массы, слюну, слезы, пот), являются больные люди. Необходимо отметить особо, что в сперме и тканевых макрофагах филовирусы могут находиться до 2–3 мес от начала заболевания.

Следует иметь в виду, что внутрибольничные вспышки филовирусных инфекций относятся к городскому типу независимо от размера населенного пункта. Кроме того, тип эпидемии может изменяться в процессе ее развития. Например, эпидемия в Западной Африке (2013–2016 гг.), этиологически связанная с ZEBOV, зарождалась как сельская эпидемия, затем расширялась как серия городских (внутрибольничных) эпидемических вспышек и, наконец, трансформировалась в обширную эпидемию городского типа [1–6].

Заключение

Имеющиеся в научной литературе данные свидетельствуют о том, что природным резервуаром филовирусов на Африканском континенте являются крыланы, составляющие отдельный подотряд (*Megachiroptera*), отличный от подотряда Летучих мышей (*Microchiroptera*), в составе отряда Рукокрылых (*Chiroptera*). Крыланы переносят филовирусную инфекцию бессимптомно, но выделяют вирус со слюной, мочой, фекалиями, вследствие чего могут заражаться другие животные, включая высших приматов (*Anthropoidea*) и человека (*Homo sapiens sapiens*), у которых развивается геморрагическая лихорадка. Три типа эпи-

демических вспышек (спелеологический, лесной и деревенский) вызываются контактным заражением людей от больных животных, в то время как городской тип эпидемий связан с передачей вируса от человека человеку.

«Νῦν δὲ μὴ ἀχλείῳς Ἄρπυιαι ἀνῆρέψατο»¹⁴, — говорили древние об ужасной неожиданной кончине. Образы отвратительных древнегреческих гарпий и средневековых гаргулий на карнизах готических соборов, навеянные описаниями крупных крыланов, приобретают дополнительную коннотацию в контексте колониальной/неоколониальной политики западноевропейских стран и современных представлений о природной очаговости филовирусов. «Wer mit Ungeheuern kämpft, mag zusehen, dass er nicht dabei zum Ungeheuer wird. Und wenn du lange in einen Abgrund blickst, blickt der Abgrund auch in dich hinein»¹⁵.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках исследований в связи с выполнением Распоряжения Правительства Российской Федерации от 25.07.2015 № 1448-р «Оснащение материально-технической базы лабораторий, расположенных на территории Гвинейской Республики», а также научной Программы САЕ ЦАТИ Дальневосточного федерального университета «Транснациональные угрозы и биологическая безопасность».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей работы, о которых необходимо сообщить.

¹⁴ Пер. с др.-греч.: «Гарпии взяли его...». Гомер. Одиссея (VIII век до н.э.). Глава 1. Строка 241.

¹⁵ Пер. с нем.: «Кто сражается с чудовищами, тому следует остерегаться, чтобы самому при этом не стать чудовищем. И если ты долго смотришь в бездну, то бездна тоже смотрит в тебя». Ф. Ницше. По ту сторону добра и зла. Прелюдия к философии будущего (1886). Отдел четвертый. Раздел 146.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щелканов М.Ю., Magassouba N.F., Boiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // *Лечащий врач*. — 2014. — №11 — С. 30–36. [Shchelkanov MY, Magassouba NF, Boiro MY, Maleev VV. Reasons of Ebola epidemics development in Western Africa. *Practitioner*. 2014;(11):30–36. (In Russ).]
2. Щелканов М.Ю., Zoumanigui N., Boiro M.Y., Малеев В.В. Пять мифов о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? // *РМЖ*. — 2015. — Т.23. — №2 — С. 58–65. [Shchelkanov MY, Zoumanigui N, Boiro MY, Maleev VV. Pyat' mifov o likhoradke Ebola: gde konchaetsya vymysel? *RMZh*. 2015;23(2):58–65. (In Russ).]
3. *Эпидемиология, профилактика и лабораторная диагностика болезни, вызванной вирусом Эбола. Практическое руководство* / Под ред. Поповой А.Ю., Кутырева В.В. — Саратов: Буква; 2015. — 244 с. [*Epidemiologiya, profilaktika i laboratornaya diagnostika bolezni, vyzvannoi virusom Ebola. Prakticheskoe rukovodstvo*. Ed by Popova A.Yu., Kutuyev V.V. Saratov: Bukva; 2015. 244 p. (In Russ).]
4. Alexander KA, Sanderson CE, Marathe M, et al. What factors might have led to the emergence of Ebola in West Africa? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6):e0003652. doi: 10.1371/journal.pntd.0003652.
5. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1418–1425. doi: 10.1056/NEJMoa1404505.
6. Mari Saez A, Weiss S, Nowak K, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med*. 2015;7(1):17–23. doi: 10.15252/emmm.201404792.
7. Чумаков М.П., Беляева А.П., Мартыанова Л.И. Выделение и изучение штаммов возбудителя зоонозной церкопитековой геморрагической лихорадки. XV научная сессия Института полиомиелита и вирусных энцефалитов; Октябрь 21–25, 1968; Москва. [Chumakov MP, Belyaeva AP, Mart'yanova LI. Vydelenie i izuchenie shtammov vzbuditelya zoonoznoi tserkopitekovoivoi gemorragicheskoi likhoradki. (Conference proceedings) 15 nauchnaya sessiya Instituta poliomielita i virusnykh entsefalitov; 1968 Oct 21–25; Moscow. (In Russ).]
8. Bonin O. The Cercopithecus monkey disease in Marburg and Frankfurt (Main), 1967. *Acta Zool Pathol Antverp*. 1969;48:319–331.
9. Martini G. Marburg agent disease: in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1969;63(3):295–302. doi: 10.1016/0035-9203(69)90001-7.
10. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and

- viruses, and virus abbreviations. *Arch Virol.* 2010;155(12):2083–2103. doi: 10.1007/s00705-010-0814-x.
11. Bukreyev AA, Volchikov VE, Blinov VM, et al. The complete nucleotide sequence of the Popp (1967) strain of Marburg virus: a comparison with the Musoke (1980) strain. *Arch Virol.* 1995;140(9):1589–1600. doi: 10.1007/bf01322532.
 12. Smith DH, Johnson BK, Isaacson M, et al. Marburg-virus disease in Kenya. *Lancet.* 1982;1(8276):816–820. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91871-2.
 13. Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, et al. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl.* 1996;11:101–114. doi: 10.1007/978-3-7091-7482-1_10.
 14. Pattyn S, van der Groen G, Jacob W, et al. Isolation of Marburg-like virus from a case of haemorrhagic fever in Zaire. *Lancet.* 1977;1(8011):573–574. doi: 10.1016/S0140-6736(77)92002-5.
 15. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission. *Bull World Health Organ.* 1978;56(2):271–293.
 16. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO / International study team. *Bull World Health Organ.* 1978;56(2):247–270.
 17. Bowen ET, Lloyd G, Harris WJ, et al. Viral haemorrhagic fever in southern Sudan and northern Zaire. Preliminary studies on the aetiological agent. *Lancet.* 1977;309(8011):571–573. doi: 10.1016/S0140-6736(77)92001-3.
 18. Bowen ET, Platt GS, Lloyd G, et al. A comparative study of strains of Ebola virus isolated from southern Sudan and northern Zaire in 1976. *J Med Virol.* 1980;6(2):129–138. doi: 10.1002/jmv.1890060205.
 19. McCormick JB, Bauer SP, Elliott LH, et al. Biologic differences between strains of Ebola virus from Zaire and Sudan. *J Infect Dis.* 1983;147(2):264–267. doi: 10.1093/infdis/147.2.264.
 20. Gibb TR, Norwood DA Jr, Woollen N, Henchal EA. Development and evaluation of a fluorogenic 5' nuclease assay to detect and differentiate between Ebola virus subtypes Zaire and Sudan. *J Clin Microbiol.* 2001;39(11):4125–4130. doi: 10.1128/JCM.39.11.4125-4130.2001.
 21. Geisbert TW, Jahrling PB. Use of immunoelectron microscopy to show Ebola virus during the 1989 United States epizootic. *J Clin Pathol.* 1990;43(10):813–816. doi: 10.1136/jcp.43.10.813.
 22. Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, et al. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet.* 1995;345(8960):1271–1274. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90925-7.
 23. Wamala JF, Lukwago L, Malimbo M, et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007–2008. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(7):1087–1092. doi: 10.3201/eid1607.091525.
 24. Negredo A, Palacios G, Vazquez-Moron S, et al. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 2011;7(10):e1002304. doi: 10.1371/journal.ppat.1002304.
 25. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных* / Под ред. Львова Д.К. — М.: МИА; 2013. — 1197 с. [*Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh.* Ed by L'vov DK. Moscow: MIA; 2013. 1197 p. (In Russ).]
 26. Dedkov VG, Magassouba NF, Safonova MV, et al. Development and evaluation of a real-time RT-PCR assay for the detection of Ebola virus (Zaire) during an Ebola outbreak in Guinea in 2014–2015. *J Virol Methods.* 2016;228:26–30. doi: 10.1016/j.jviromet.2015.11.007.
 27. Чепурнов А.А., Шестопалова Л.В. *Генетические и патофизиологические факторы вирулентности вируса Эбола.* — Новосибирск: Наука-Центр; 2010. — 150 с. [Chepurnov AA, Shestopalova LV. *Geneticheskie i patofiziologicheskie faktory virulentnosti virusa Ebola.* Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2010. 150 p. (In Russ).]
 28. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // *Лечащий врач.* — 2011. — №10 — С. 33–38. [Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, L'vov DK. Gripp: istoriya, klinika, patogenez. *Practitioner.* 2011;(10):33–38. (In Russ).]
 29. Callaway E. Hunt for Ebola's wild hideout takes off as epidemic wanes. *Nature.* 2016;529(7585):138–139. doi: 10.1038/529138a.
 30. Hayman DT, Yu M, Crameri G, et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, Ghana, West Africa. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(7):1207–1209. doi: 10.3201/eid1807.111654.
 31. Leroy EM, Epelboin A, Mondonge V, et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009;9(6):723–728. doi: 10.1089/vbz.2008.0167.
 32. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature.* 2005;438(7068):575–576. doi: 10.1038/438575a.
 33. Funk S, Piot P. Mapping Ebola in wild animals for better disease control. *Elife.* 2014;3:e04565. doi: 10.7554/eLife.04565.
 34. Arata AA, Johnson B. *Approaches toward studies on potential reservoirs of viral haemorrhagic fever in southern Sudan.* In: Pattyn SRS, editor. *Ebola virus haemorrhagic fever.* New York, NY: Elsevier; 1978. p. 191–200.
 35. Germain M. *Collection of mammals and arthropods during the epidemic of haemorrhagic fever in Zaire.* In: Pattyn SRS, editor. *Ebola virus haemorrhagic fever.* New York, NY: Elsevier; 1978. p. 185–189.
 36. Bermejo M, Rodríguez-Teijeiro JD, Illera G, et al. Ebola outbreak killed 5 000 gorillas. *Science.* 2006;314(5805):1564. doi: 10.1126/science.1133105.
 37. Formenty P, Boesch C, Wyers M, et al. Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d'Ivoire. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 1:S120–S126. doi: 10.1086/514296.
 38. Hayes CG, Burans JP, Ksiazek TG, et al. Outbreak of fatal illness among captive macaques in the Philippines caused by an Ebola-related filovirus. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;46(6):664–671. doi: 10.4269/ajtmh.1992.46.664.
 39. Rouquet P, Froment J-M, Bermejo M, et al. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001–2003. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(2):283–290. doi: 10.3201/eid1102.040533.
 40. Vogel G. Tracking Ebola's deadly march among wild apes. *Science.* 2006;314(5805):1522–1523. doi: 10.1126/science.314.5805.1522.
 41. Wittmann TJ, Biek R, Hassanin A, et al. Isolates of Zaire ebolavirus from wild apes reveal genetic lineage and recombinants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(43):17123–17127. doi: 10.1073/pnas.0704076104.
 42. Monath TP. Ecology of Marburg and Ebola viruses: speculations and directions for future research. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 1:S127–S138. doi: 10.1086/514281.
 43. Peterson AT, Bauer JT, Mills JN. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(1):40–47. doi: 10.3201/eid1001.030125.
 44. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis.* 1996;2(4):321–325. doi: 10.3201/eid0204.960407.
 45. Connolly BM, Steele KE, Davis KJ, et al. Pathogenesis of experimental Ebola virus infection in guinea pigs. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 1:203–217. doi: 10.1086/514305.
 46. Volchkova VA, Dolnik O, Martinez MJ, et al. Genomic RNA editing and its impact on Ebola virus adaptation during serial passages in cell culture and infection of guinea pigs. *J Infect Dis.* 2011;204 Suppl 3:S941–S946. doi: 10.1093/infdis/jir321.
 47. Pettigrew JD, Jamieson BG, Robson SK, et al. Phylogenetic relations between microbats, megabats and primates (Mammalia: Chiroptera and Primates). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1989;325(1229):489–559. doi: 10.1098/rstb.1989.0102.
 48. Amman BR, Jones ME, Sealy TK, et al. Oral shedding of Marburg virus in experimentally infected Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*). *J Wildl Dis.* 2015;51(1):113–124. doi: 10.7589/2014-08-198.
 49. Jones ME, Schuh AJ, Amman BR, et al. Experimental inoculation of Egyptian rousette bats (*Rousettus aegyptiacus*) with viruses of the

- Ebolavirus and Marburgvirus genera. *Viruses*. 2015;7(7):3420–3442. doi: 10.3390/v7072779.
50. Paweska JT, Jansen van Vuren P, Fenton KA, et al. Lack of Marburg virus transmission from experimentally infected to susceptible in-contact Egyptian fruit bats. *J Infect Dis*. 2015;212 Suppl 2:S109–S118. doi: 10.1093/infdis/jiv132.
 51. Paweska JT, Jansen van Vuren P, Masumu J, et al. Virological and serological findings in Rousettus aegyptiacus experimentally inoculated with vero cells-adapted hogan strain of Marburg virus. *PLoS One*. 2012;7(9):e45479. doi: 10.1371/journal.pone.0045479.
 52. Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, et al. Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile Rousettus aegyptiacus bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(10):e1002877. doi: 10.1371/journal.ppat.1002877.
 53. Feldmann H, Wahl-Jensen V, Jones SM, Ströher U. Ebola virus ecology: a continuing mystery. *Trends Microbiol*. 2004;12(10):433–437. doi: 10.1016/j.tim.2004.08.009.
 54. Hayman DT, Emmerich P, Yu M, et al. Long-term survival of an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses. *PLoS One*. 2010;5(8):e11978. doi: 10.1371/journal.pone.0011978.
 55. Nakazibwe C. Marburg fever outbreak leads scientists to suspected disease reservoir. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):654–656. doi: 10.1590/S0042-96862007000900006.
 56. Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(12):1847–1851. doi: 10.3201/eid1312.071115.
 57. Kobinger GP, Leung A, Neufeld J, et al. Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. *J Infect Dis*. 2011;204(2):200–208. doi: 10.1093/infdis/jir077.
 58. Nfon CK, Leung A, Smith G, et al. Immunopathogenesis of severe acute respiratory disease in Zaire ebolavirus-infected pigs. *PLoS One*. 2013;8(4):e61904. doi: 10.1371/journal.pone.0061904.
 59. Weingartl HM, Embury-Hyatt C, Nfon C, et al. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Sci Rep*. 2012;2:811. doi: 10.1038/srep00811.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Щелканов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, доцент, магистрант Школы биомедицины Государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»

Адрес: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Суханова, д. 8, e-mail: adorob@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8610-7623>, SPIN-код: 5736-7230

Магассуба НФали, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией вирусологии Университета Гамаль Абдель Насер

Адрес: Гвинейская Республика, г. Конакри, Шоссе № 1, e-mail: smagassouba01@gmail.com

Дедков Владимир Георгиевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы биотехнологии и генной инженерии отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, e-mail: vgdedkov@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5500-0169>, SPIN-код: 9885-5333

Шипулин Герман Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель Научно-производственной лаборатории по разработке новых препаратов для диагностики заболеваний человека и животных Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, e-mail: shipgerman@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3668-6601>, SPIN-код: 1908-9098

Галкина Ирина Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Школы биомедицины Государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»

Адрес: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Суханова, д. 8, e-mail: galkina333@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7000-5833>, SPIN-код: 7224-0756

Попова Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: 127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, тел.: +7 (499) 973-26-90 (рабочий), e-mail: depart@gsen.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9817-5092>

Малеев Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, e-mail: maleyev@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8508-4367>, SPIN-код: 1712-9809

DOI: 10.15690/vramn796

Л.М. Огородова¹, К.Ю. Рукин², С.А. Вентизенко³, И.В. Петрова²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² ООО «Управляющая компания «Единая клиничко-диагностическая лаборатория»,
Москва, Российская Федерация

³ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Российская Федерация

Полиморфизм гена eNOS как фактор риска рестенозирования в стенте

Обоснование. В последние годы все больше внимания уделяется интервенционным способам лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования, остается нерешенным вопрос рестенозирования стентов после интервенционных вмешательств. На сегодняшний день становятся актуальными изучение молекулярных механизмов рестенозирования коронарных артерий, а также поиск новых генетически обусловленных предикторов развития рестеноза после стентирования. Воздействие синтаз оксида азота (NO-синтазы) на развитие дисфункции эндотелия не вызывает сомнения, в то же время исследование по изучению влияния полиморфизма генов NOS на вероятность рестенозирования в стенте единичны и основаны на небольшом количестве клинических наблюдений. Вышесказанное свидетельствует об актуальности данного исследования, результаты которого сформировали новые представления о роли генов NO-синтаз в формировании предрасположенности к гиперпролиферации стентов у больных ИБС. **Цель исследования:** установить ассоциацию полиморфизмов гена eNOS с риском рестенозирования у пациентов с ИБС, госпитализированных по поводу рестеноза коронарных артерий. **Методы.** В основу данной работы положены результаты целенаправленного обследования 484 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС, находившихся на лечении в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН. Стентирование коронарных артерий было проведено у 210 пациентов: в группе рестеноза — у 60 человек, в группе без рестеноза — у 150. Исследование генотипа проводили путем выделения геномной ДНК из цельной венозной крови обследуемых по стандартной неэнзиматической методике, а также изучения полиморфизмов генов NOS методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Установлено, что развитие рестеноза в стенте ассоциировано со следующими полиморфизмами гена eNOS: VNTR — у гомозигот по минорному а-аллелю (генотип aa) и гетерозигот (генотип ab); 894G/T — у гетерозигот (генотип GT) и гомозигот (генотип TT). **Заключение.** Полиморфизмы VNTR и 894G/T гена eNOS ассоциированы с риском развития рестеноза и могут применяться как дополнительные маркеры риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: заболевания коронарной артерии, стентирование, рестеноз, полиморфизмы генов.

(Для цитирования: Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Вентизенко С.А., Петрова И.В. Полиморфизм гена eNOS как фактор риска рестенозирования в стенте. Вестник РАМН. 2017;72(2):120–125. doi: 10.15690/vramn796)

L.M. Ogorodova¹, K.Y. Rukin², S.A. Ventizenko³, I.V. Petrova²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² LLC «Management company «United clinical diagnostic laboratory», Moscow, Russian Federation

³ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Association of eNOS Gene Polymorphisms as a Risk Factor of Coronary In-stent Restenosis

Background: In recent years, more attention is paid to methods of interventional treatment of coronary artery disease. However, despite the numerous clinical studies question remains stent restenosis after interventional procedures. To date, it becomes important to study the molecular mechanisms of restenosis of coronary arteries, as well as search for new genetically determined predictors of restenosis after stenting. Effects of NO-synthase in the development of endothelial dysfunction, no doubt, at the same time, studies concerning the effect of NOS gene polymorphism on the likelihood of restenosis in the stent are rare and are based on a small number of clinical observations. The above demonstrates the relevance of this study, the results of which formed a new understanding of the role of NO-synthase genes in the predisposition to hyper-proliferative stents in patients with coronary artery disease. **Aims:** Set association of eNOS and iNOS gene polymorphisms with the risk of restenosis in patients with coronary artery disease patients hospitalized for coronary restenosis. **Materials and methods:** Results of purposeful inspection of 484 patients with the verified diagnosis of the ischemic heart disease which were on treatment in the unit of atherosclerosis and chronic coronary heart disease of «Cardiology Research Institute» are the basis for this work. Stenting of coronary arteries was carried out at 210 people. The group of a restenosis (n=60) and the group without restenosis (n=150). Genotyping was performed by isolation of genomic DNA from whole venous blood surveyed by nonenzymatic standard procedure, as well as studies of polymorphisms of genes NOS by polymerase chain reaction (PCR). **Results:** It was established that the development of in-stent restenosis associated with the following eNOS gene polymorphisms: VNTR — homozygotes for the minor allele and (genotype aa) and heterozygotes (genotype ab); 894G/T — heterozygotes (the GT genotype) and homozygotes (TT genotype). **Conclusions:** VNTR polymorphism and 894G/T eNOS gene are associated with risk for restenosis and can be used as additional markers of risk of restenosis after coronary stenting.

Key words: coronary artery disease, coronary restenosis, gene polymorphism.

(For citation: Ogorodova LM, Rukin KY, Ventizenko SA, Petrova IV. Association of eNOS Gene Polymorphisms as a Risk Factor of Coronary In-stent Restenosis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72(2):120–125. doi: 10.15690/vramn796)

Обоснование

Внедрение интервенционной кардиологии в конце прошлого века позволило не только кардинально снизить летальность и частоту инвалидизации после острого инфаркта миокарда, но и увеличить среднюю продолжительность жизни человека. Стентирование коронарных артерий позволило резко сократить число дорогостоящих, травматичных и длительных операций аортокоронарного шунтирования. В настоящее время в мире ежегодно выполняется более 4 млн операций стентирования коронарных артерий. В этой связи самое распространенное осложнение стентирования — рестенозирование в стенке — является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиохирургии. Широкое внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволило лишь частично решить проблему: клинически наблюдаемое рестенозирование в стенке происходит, по данным различных авторов, у 4–16% пациентов, а ангиографические проявления рестенозирования даже при использовании стентов с лекарственным покрытием последнего поколения регистрируются в среднем у 12% [1].

В течение последних 10 лет стали проводиться исследования, посвященные изучению роли полиморфизмов генов синтаза оксида азота (NO-синтазы) в развитии рестенозирования в стенке. Теоретическим обоснованием для этого стали результаты экспериментальных и клинических исследований, установивших:

- наличие у оксида азота вазодилатирующего и антиагрегантного эффекта, а также способность данного соединения уменьшать адгезию лейкоцитов;
- способность оксида азота ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [2], роль которых в развитии рестенозирования в стенке убедительно доказана;
- вовлеченность оксида азота в развитие эндотелиальной дисфункции при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы [3].

Таким образом, воздействие NO-синтаз на развитие дисфункции эндотелия коронарных артерий не вызывает сомнений, в то же время исследования, посвященные изучению влияния полиморфизма генов *eNOS* на вероятность рестенозирования в стенке, единичны и основаны на небольшом количестве клинических наблюдений. Существующие на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм генов NO-синтаз может являться одним из предикторов наследственной предрасположенности к развитию рестеноза в стенке.

Цель работы: выявить ассоциации полиморфизмов гена *eNOS* с риском рестенозирования у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированных по поводу рестеноза коронарных артерий.

Методы

Дизайн исследования

На основании единого протокола в проспективное когортное исследование включены 484 пациента со стабильной стенокардией. Всем пациентам поведено скрининговое молекулярно-биологическое исследование с целью установления вероятности развития ИБС в зависимости от генотипа полиморфных вариантов индуцибельной (Inducible nitric oxide synthase, *iNOS*) и эндотелиальной (Endothelial nitric oxide synthase, *eNOS*) синтазы оксида азота. Выделено три полиморфизма, ассоциированных с риском развития ИБС (*G894T*, *VNTR*, *-786G/T*), кото-

рые в последующем были проанализированы в нижеописанных группах. Пациентам, имеющим клинически значимые признаки стеноза ($n=210$), было проведено коронарное стентирование. В зависимости от исхода стентирования выделены 2 клинические группы: 150 пациентов без ангиографических признаков рестенозирования в течение 6–57 мес после стентирования и 60 пациентов с признаками рестенозирования проксимального отдела коронарных артерий более чем на 50%. Протоколом предусмотрено 3 визита, включающих оценку соответствия пациента критериям включения в группы и исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных методов обследования (ангиография, забор венозной крови на молекулярно-генетическое исследование).

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в I клиническую группу ($n=150$):

- возраст от 45 до 75 лет;
- ИБС со стабильной формой стенокардии и верифицированным коронарным атеросклерозом;
- стенты голометаллические или с лекарственным покрытием;
- локализация стента преимущественно в проксимальных отделах артерий;
- пролиферация неоинтимы на интактном участке от 0 до 25%;
- отсутствие ангиографических и клинических признаков рестенозирования в стенке через 6–57 мес наблюдения.

Для II группы определены следующие критерии включения ($n=60$):

- возраст от 45 до 75 лет;
- ИБС со стабильной формой стенокардии и верифицированным коронарным атеросклерозом;
- локализация стента преимущественно в проксимальных отделах артерий;
- пролиферация неоинтимы на интактном участке от 50 до 90%;
- ангиографические и клинические признаки рестенозирования в стенке через 2,5–65 мес наблюдения.

Критерии исключения из исследования:

- острый инфаркт миокарда и постинфарктные осложнения, требующие хирургической коррекции;
- выраженная сердечная недостаточность или отек легких;
- операция аортокоронарного шунтирования в анамнезе;
- сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (клапанные пороки сердца, аневризма аорты и т.п.), являющаяся показанием к хирургическому лечению;
- тяжелые нарушения проводимости и ритма сердца (атриовентрикулярная блокада II–III степени, частые политопные желудочковые экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии, мерцательная аритмия, имплантированный искусственный водитель сердечного ритма);
- семейные формы гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии;
- сахарный диабет I типа или декомпенсированный сахарный диабет II типа;
- онкологические заболевания;
- печеночная и/или почечная недостаточность;
- злоупотребление алкоголем и никотином;

- прием антиоксидантных препаратов;
- отказ больного от исследования.

Условия проведения

К участию в исследовании приглашали пациентов, находящихся на лечении в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии г. Томска. Исследование проводилось среди лиц, проживающих на территориях Томской, Новосибирской и Кемеровской областей, имеющих русскую национальность, по расовой принадлежности относящихся к европеоидам, антропологический тип — восточно-европейский. На момент исследования пациентам оказывалась специализированная медицинская помощь в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями (протоколами лечения) Минздрава РФ. Молекулярно-генетические исследования проведены в лаборатории Сибирского государственного медицинского университета по стандартным методикам в соответствии с Правилами проведения клинических лабораторных исследований Минздрава РФ.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с января 2012 по декабрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем больным натошак был произведен забор венозной крови из кубитальной вены для молекулярно-биологического исследования. Забор крови осуществлялся в пробирки 8 мл типа PUTH Vacucline с этилендиаминуксусной кислотой (Ethylenediaminetetra acid, EDTA) компании КИМА (Италия).

Исходы исследования

Проведен поиск сочетания генотипов.

Основной исход исследования

В работе оценивалась зависимость частоты (в %) развития рестенозирования после стентирования коронарных артерий по поводу ИБС от ряда полиморфизмов гена *eNOS*.

Дополнительные исходы исследования

В ходе исследования дополнительно проведен анализ сочетания генотипов.

Анализ в подгруппах

В группе I (n=150) была выполнена операция стентирования коронарных артерий без ангиографических признаков рестенозирования в течение 6–57 мес после вмешательства; в группе II (n=60) через 2,5–65 мес после стентирования были диагностированы ангиографические признаки сосудистого ремоделирования с рестенозом проксимального отдела коронарной артерии более чем на 50%.

Методы регистрации исходов

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции по стандартной неэнзиматической методике. Генотипирование по полиморфным вариантам *G894T*, *VNTR*, *-786T/C* проводили в пробирках типа Eppendorf 0,5 мл на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия). Состав реакционной смеси (50 мкл): 67 мМ Трис-НСl; рН 8,8; 16,7 мМ аммоний сульфата; 1,5 мМ хлорид магния; 0,2 мМ каждого dNTP; 0,1% твин-20; 2 ед. Таq полиме-

разы; 50–100 нг геномной ДНК человека. Использовали следующие праймеры:

- NOS3 (*G894T*): forward 5'-GGC TGG ACC CCA GGA AAC-3', reverse 5'-CCA CCC AGT CAA TCC CTT TG-3';
- NOS3 (*VNTR*): forward 5'-GGC AGG TGT GAG GAG CAT CC-3', reverse 5'-GCC TCC GTT GTT CTC AGG TA-3';
- NOS3 (*-786T/C*): forward 5'-TGG AGA GTG CTG GTG TAC CCC A-3', reverse 5'-GCC TCC ACC CCA CCC TGT C-3'.

Гидролиз амплификата проводили при помощи соответствующей рестриктазы в течение 12–24 ч при оптимальной для фермента температуре. NOS3 (*-786T/C*): Msp I, NOS3 (*894G/C*): Frio I.

Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном или 6% полиакриламидном геле (для разделения в агарозном геле — в течение 30 мин при напряжении 120 В, в полиакриламидном геле — в течение 120 мин при 160 В). После окраски бромистым этидием фрагменты ДНК визуализировали в ультрафиолетовом свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе UV-VIS Imager-II (США).

Связь рестенозирования с теми или иными сочетаниями генотипов была установлена путем анализа и статистических расчетов.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (протокол № 3051 от 18.06.2012).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки рассчитывали в соответствии с целью и задачами исследования, с учетом их адекватности применяемым методам анализа при помощи компьютерной программы Stata и специализированного пакета UnifyPow.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0 и программного продукта StatCalc, а также путем определения средних значений, полученных в ходе исследования показателей стандартных отклонений (M) с определением стандартного отклонения ($\pm\sigma$), а также критериев достоверности Стьюдента (t). Значения $p < 0,05$ рассматривались как значимые. При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовался критерий χ^2 (p) для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йетса на непрерывность. Анализ соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга определяли по критерию χ^2 ($\chi^2 = \sum (H-O)^2/O$, где H — наблюдаемое значение, O — ожидаемое значение, Σ — символ, обозначающий суммирование по всем сериям эксперимента).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Клиническая группа I (n=150) — пациенты с выполненной операцией стентирования коронарных артерий без ангиографических признаков рестенозирования после вмешательства.

Клиническая группа II (n=60) — пациенты с выполненной операцией стентирования коронарных артерий,

с ангиографическими признаками сосудистого ремоделирования и рестенозом проксимального отдела коронарной артерии более чем на 50%.

Основные результаты исследования

В работе исследованы три полиморфизма гена *eNOS* (*G894T*, *VNTR*, *-786T/C*). Распределение частоты генотипов исследуемых полиморфизмов и их соответствие популяционному равновесию Харди–Вайнберга представлено в табл. 1. Как видно из табл. 1, распределение генотипов всех полиморфных вариантов гена *eNOS* в группе с рестенозом подчинялось закону Харди–Вайнберга. На рис. представлено распределение частоты генотипов полиморфизмов генов *NOS* в группе больных рестенозом и в контрольной группе. Выявлено достовер-

ное различие между частотой генотипов полиморфизма *VNTR* и *894G/T* гена *NOS3* в группе с рестенозом и контрольной группе: $\chi^2=17,23$; $p=0,001$ и $\chi^2=13,16$; $p=0,0001$ соответственно.

Расчет рисков показал, что вероятность формирования рестеноза стентов достоверно выше у лиц-носителей гомозиготной формы полиморфизма *VNTR* по минорному аллелю *A* и гетерозигот *ab*. В свою очередь, наличие у больного гомозиготы по дикому аллелю *B* снижает риск развития рестеноза (табл. 2). Вероятность формирования рестеноза также достоверно выше у лиц-носителей гомозиготной формы полиморфизма *894G/T* по минорному аллелю *T* и гетерозигот *GT*. Наличие у больного гомозиготы по дикому аллелю *G* снижает риск развития рестеноза (табл. 3).

Таблица 1. Распределение частоты генотипов полиморфизмов гена *NOS* и их соответствие равновесию Харди–Вайнберга в группе с рестенозом стентов

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Группа II		Группа I		χ^{2*} (p)	Уровень гетерозиготности		D	χ^{2**} (p)
			n=60	%	n=150	%		Ho	He		
<i>eNOS</i>	<i>G894T</i>	GG	16	26,67	80	53,33	13,16 (0,0001)	0,47	0,50	0,07	0,31 (p>0,05)
		GT	28	46,67	50	33,33					
		TT	16	26,67	20	13,33					
<i>eNOS</i>	<i>VNTR</i>	bb	10	16,67	64	42,67	17,23 (0,001)	0,43	0,47	0,09	0,46 (p>0,05)
		ab	26	43,33	54	36,00					
		aa	24	40,00	32	21,33					
<i>eNOS</i>	<i>-786 T/C</i>	TT	24	40,00	66	44,00	0,40 (0,15)	0,50	0,46	-0,09	1,11 (p>0,05)
		TC	30	50,00	72	48,00					
		CC	6	10,00	12	8,00					

Примечание. χ^{2*} и χ^{2**} — критерий для оценки различий между частотой генотипов и соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга соответственно. p^* и p^{**} — уровень значимости при оценке различий частоты генотипов и равновесия Харди–Вайнберга соответственно. He/Ho — уровень ожидаемой/наблюдаемой гетерозиготности, D — индекс относительного отклонения Ho/He.

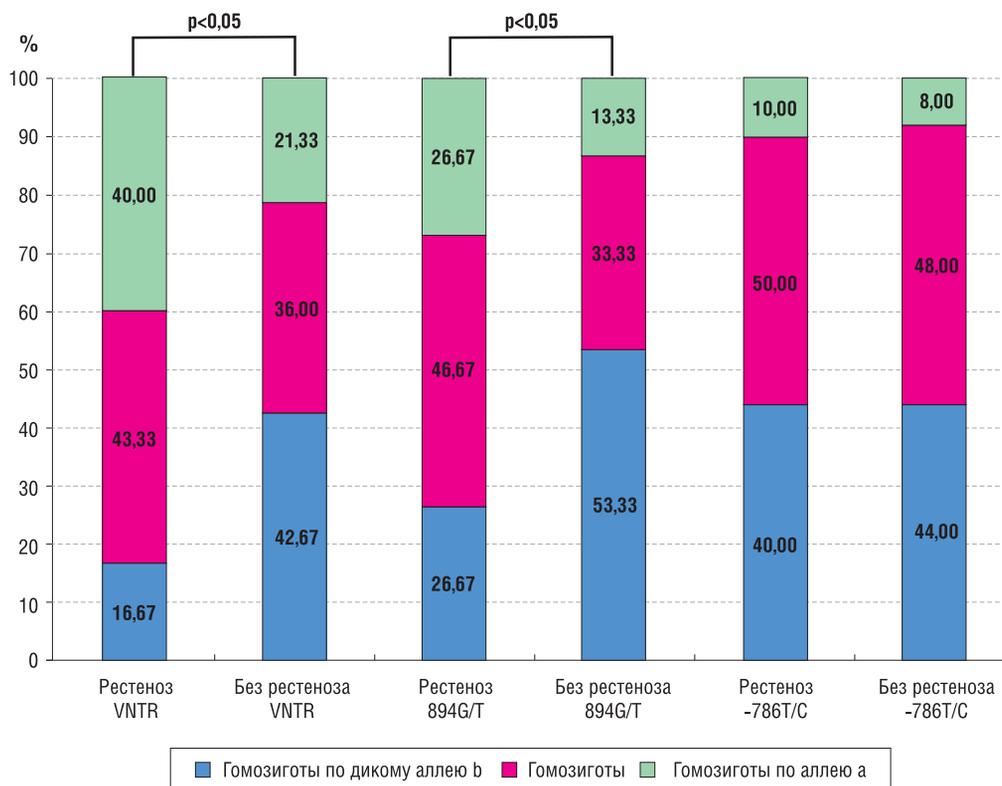


Рис. Распределение генотипов полиморфизмов *G894T*, *VNTR*, *-786T/C* гена *eNOS*

Таблица 2. Вероятность формирования рестеноза стентов в зависимости от полиморфизма *VNTR* гена *eNOS*

Генотип	Больные с рестенозом, % (n=60)	Контроль, % (n=150)	OR	CI	p
bb	16,67	42,67	0,27	1,29–4,70	0,02
ab	43,33	36,00	1,36	0,74–2,50	0,01
aa	40,00	21,33	2,46	2,92–2,31	0,001

Примечание. bb — гомозигота по аллелю B, ab — гетерозигота по аллелю B, aa — гомозигота по аллелю A; OR (от Odds ratio) — отношение шансов, CI (от Confidence interval) — 95% доверительный интервал, p — достигнутый уровень значимости.

Таблица 3. Вероятность формирования рестеноза в зависимости от полиморфизма *894G/T* гена *eNOS*

Генотип	Больные с рестенозом, % (n=60)	Контроль, % (n=150)	OR	CI	p
GG	26,67	53,33	0,32	0,17–0,61	0,02
GT	46,67	33,33	1,75	0,95–3,22	0,001
TT	26,67	13,33	2,36	1,13–4,96	0,001

Примечание. GG — гомозигота по аллелю G, GT — гетерозигота по аллелю G, TT — гомозигота по аллелю T; OR (от Odds ratio) — отношение шансов, CI (от Confidence interval) — 95% доверительный интервал, p — достигнутый уровень значимости.

Дополнительные результаты исследования

В сибирской популяции сочетание генотипов *TCabGT11* и *TTabGG11*, а также высокая протяженность стенозирования коронарной артерии и артериальная гипертензия были диагностированы достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов с рестенозированием в стенте.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали, что связано с тематикой работы, минимальной инвазивностью методов диагностики (забор крови из кубитальной вены, осложнений не было), а также отсутствием инвазивных методов лечения.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате проведенных исследований установлено, что развитие рестеноза наиболее вероятно при следующих полиморфизмах гена *eNOS*: *VNTR* у гомозигот *aa* и гетерозигот *ab*; *G894T* — у пациентов-гетерозигот *GT* и гомозигот *TT*.

Обсуждение основного результата исследования

J. Davignon с соавт. в ходе исследования, проведенного в репрезентативной группе пациентов (n=1850), принесших стентирование коронарных артерий, выявили достоверную ассоциацию встречаемости генотипов полиморфизма *VNTR* гена *NOS3* с частотой рестеноза в стенте, что совпадает с отдельными результатами наших исследований [4].

Полученные нами результаты относительно взаимосвязи полиморфизма *G894T* согласуются с данными Z. Yang и соавт., проводивших исследование среди 580 мужчин китайской популяции, перенесших стентирование коронарных артерий: в группе пациентов с рестенозом практически в 2 раза чаще встречался минорный аллель полиморфизма *G298T* гена *eNOS* [5].

Установленные нами взаимосвязи полиморфизмов гена *eNOS* с рестенозированием в стенте также отмечены E.C. Юхно у 226 пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий по поводу ИБС. Автором была установлена взаимосвязь полиморфизма

Glu298Asp гена с повышенной вероятностью развития рестеноза в стенте. Аллель *298Asp* (минорный аллель) полиморфизма *Glu298Asp* гена *eNOS* достоверно чаще, чем у гомозигот по аллелю *Glu298* (дикий аллель), наблюдался у пациентов с рестенозом [6].

По нашему мнению, механизм рестеноза при ряде полиморфизмов гена *eNOS* состоит в следующем. Известно, что *eNOS* является одним из ключевых ферментов в продукции оксида азота эндотелиоцитами, который в свою очередь является вазодилататором, ингибирует рост гладкомышечных клеток, предотвращает агрегацию тромбоцитов, ингибирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, а также обладает антиоксидантным действием. В результате ряда исследований установлена ассоциация полиморфизма *G298T* гена *eNOS* со снижением уровня NO, при этом *T*-аллель значительно редуцирует уровень активности фермента *eNOS*, в то же время *C*-аллель полиморфизма *-786T/C* снижает промоторную активность *eNOS*: все это приводит к уменьшению содержания фермента в плазме крови и снижению продукции NO, а также к уменьшению его протективной роли, что повышает вероятность ремоделирования коронарных артерий [7]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что *T*-аллель полиморфизма *G894T* гена *eNOS* увеличивает риск развития рестеноза после стентирования коронарных артерий в сибирской популяции, что согласуется с отдельно полученными ранее сведениями. Так, в исследовании, проведенном среди 226 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, риск развития рестеноза был выше у носителей *T*-аллеля полиморфизма *G84T* гена *eNOS* (OR 1,88; 95% CI 1,01–3,51; $p=0,043$) [8].

Ограничения исследования

Основным фактором, который может существенным образом повлиять на выводы данного исследования, является зависимость результатов генетических исследований от популяции, в которой они проводятся (в данном случае сибирская популяция). Полученные результаты с высокой степенью вероятности могут быть экстраполированы на жителей Сибири, объем выборки в проведенном исследовании, а также ее репрезентативность являются достаточными для формирования соответствующих выводов исследования. Однако для более широкой популяции достоверность полученных результатов неясна.

Заключение

На основе полученных нами данных полиморфизмы *VNTR* и *G894T* гена *eNOS* можно рассматривать как факторы риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий у пациентов сибирской популяции.

Источник финансирования

Источник финансирования: грант президента СП 245.2012.4.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов: Рукин К.Ю., Петрова И.В. — анализ исходных данных, проведение молекулярно-биологического исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов; Огородова Л.М. — руководитель проекта, автор концепции статьи; Винтизенко С.И. — набор пациентов, забор биологического материала, проведение диагностических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березикова Е.Н. *Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения*. Дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2014. — 315 с. [Berezikova EN. *Kliniko-geneticheskie i neurogumoralnye mekhanizmy ishemicheskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdechnoi nedostatochnosti: innovatsionnaya strategiya personalizirovannoi diagnostiki, profilaktiki i lecheniya*. [dissertation] Tomsk; 2014. 315 p. (In Russ).]
2. Maffia P, Ianaro A, Pisano B, et al. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester in a rat model of vascular injury. *Br J Pharmacol*. 2002;136(3):353–360. doi: 10.1038/sj.bjp.0704720.
3. Березикова Е.Н., Попова А.А., Тепляков А.Т. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2010. — №4 — С. 26–29. [Berezikova EN, Popova AA, Teplakov AT. Genetic predictors of endothelial dysfunction development in patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure. *Siberian medical review*. 2010;(4):25–28. (In Russ).]
4. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):27–32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
5. Yang Z, Ming X. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res*. 2006;4(1):53–65. doi: 10.3121/cm.4.1.53.
6. Юхно Е.С. *Значение дисфункции эндотелия и вариабельности генотипов-кандидатов для прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST*: Дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово; 2015. — 193 с. [Yukhno ES. *Znachenie disfunktsii endotel'ya i variabel'nosti genov-kandidatov dlya prognoza u bolnykh ostrym koronarnym sindromom bez pod'emom segmenta ST*. [dissertation] Kemerovo; 2015. 193 p. (In Russ).]
7. Муслимова Э.Ф. *Молекулярно-генетические факторы развития осложнений после стентирования коронарных артерий у больных хронической ИБС*: Дис. ... канд. мед. наук. — Томск; 2016. — 236 с. [Muslimova EF. *Molekulyarno-geneticheskie faktory razvitiya oslozhenenii posle stentirovaniya koronarnykh arterii u bol'nykh khronicheskoi IBS*. [dissertation] Tomsk; 2016. 236 p. (In Russ).]
8. Приступа Л.Н., Погорелова О.С. Ассоциация аллельных полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием ишемической болезни сердца (литературный обзор) // *Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований*. — 2015. — Т.3. — №3 — С. 375–386. [Prystupa LN, Pohorielova OS. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (review). *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. 2015;3(3):375–386. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Людмила Михайловна Огородова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель Министра науки и образования Российской Федерации

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 53-04-23, e-mail: lm-ogorodova@mail.ru, SPIN-код: 4362-8431, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Рукин Константин Юрьевич, генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Управляющая компания «Единая клинико-диагностическая лаборатория»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, д. 26, к. 2, тел.: +7 (925) 351-25-00, e-mail: eldc-rk@yandex.ru, SPIN-код: 4137-2164, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4894-6909>

Винтизенко Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Адрес: 634050, Томск, ул. Киевская, д. 111а, тел.: +7 (3822) 55-35-96, e-mail: stasv@bk.ru, SPIN-код: 4570-5891, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9566-4787>

Петрова Ирина Валерьевна, директор медицинского департамента общества с ограниченной ответственностью «Управляющая компания «Единая клинико-диагностическая лаборатория»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, д. 26 к. 2, тел.: +7 (926) 133-08-58, e-mail: irinavall@mail.ru, SPIN-код: 2200-0890, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

DOI: 10.15690/vramn808

Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева, В.В. Беляев,
А.П. Мешковский, А.М. Пятигорский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Система автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP

Производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Система фармацевтического качества является общемировым требованием к процессам разработки и производства лекарственных средств. В статье предлагается описание варианта автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтическую промышленность в соответствии с актуальными требованиями GMP. Особенностью предлагаемой системы является ее ориентированность на фармацевтическое производство с учетом особенностей и требований к производству лекарственных средств. Все документы, с которыми предполагается работа внутри системы, сгруппированы в четыре блока: нормативные правовые акты, основные стандарты предприятия по разделам GMP, регламентирующие и регистрирующие документы.

Ключевые слова: система автоматизированного документооборота, фармацевтическая система качества, GMP.

(Для цитирования: Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Беляев В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М. Система автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP. *Вестник РАМН.* 2017;72(2):126–133. doi: 10.15690/vramn808)

126

Введение

Обеспечение качества выпускаемой продукции — одна из важнейших задач при производстве лекарственных средств. Государственное регулирование предполагает строгий контроль производства лекарственных средств через законодательные нормативные акты. В Постановлении Правительства РФ № 686 [1] сформированы требования к лицензиатам.

Система фармацевтического качества

GMP

При выпуске в гражданский оборот произведенной продукции уполномоченное лицо по качеству подтверждает, что продукт произведен в соответствии с досье на регистрацию в условиях выполнения правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP): лекарственный препарат должен быть

N.V. Pyatigorskaya, V.V. Beregovykh, Zh.I. Aladysheva, V.V. Belyaev,
A.P. Meshkovskii, A.M. Pyatigorskii

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Automated Document Management System of Pharmaceutical Manufacturer's Quality Management System in Accordance with Requirements of GMP

Drugs must be produced in compliance with good manufacturing practice rules approved by an authorized federal agency. Pharmaceutical Quality System is a global requirement for development and production processes for pharmaceutical products. The article describes a variant of automated document management system of pharmaceutical manufacturer's quality management system in accordance with current requirements of GMP. The peculiarity of the proposed system is the focuses on pharmaceutical production taking into account the characteristics and requirements for the pharmaceutical products production. All documents which are supposed to be used within the system are grouped into the four blocks: normative legal acts, core manufacturer standards according to GMP, regulatory documents, and register documents.

Key words: automated document management system, pharmaceutical quality system, GMP.

(For citation: Pyatigorskaya NV, Beregovykh VV, Aladysheva ZI, Belyaev VV, Meshkovskii AP, Pyatigorskii AM. Automated Document Management System of Pharmaceutical Manufacturer's Quality Management System in Accordance with Requirements of GMP. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(2):126–133. doi: 10.15690/vramn808)

зарегистрирован и внесен в государственный реестр лекарственных средств [2]. Тем самым уполномоченное лицо по качеству подтверждает лицензионные требования, предъявляемые к лицензиату при осуществлении деятельности по производству лекарственных средств [3].

Выпуск продукции на фармацевтическом предприятии, согласно Федеральному закону [4], должен осуществляться в соответствии с локальными актами. Локальные акты предприятия можно разделить на два блока:

- 1) система фармацевтического качества (стандарты предприятия, стандартные операционные процедуры, положения о структурных подразделениях, должностные инструкции и т.п.);
- 2) технологическое регулирование выпуска продукции (досье на регистрацию, проектная документация по заводу/цеху, технологический регламент, инструкции, методики и т.п.) [5].

В соответствии с Правилами надлежащей производственной практики (далее Правила) [6] производитель должен гарантировать соблюдение надлежащих условий производства и исключить риск для пациентов, связанный с безопасностью, неудовлетворительным качеством или эффективностью лекарственных препаратов. Это достигается путем всесторонне разработанной и правильно функционирующей фармацевтической системы качества (ФСК), которая включает в себя соблюдение установленных Правил и управление рисками для качества. Одним из основных условий функционирования такой системы является ее документальное оформление [7, 8].

Документация, согласно Правилам, составляет неотъемлемую часть ФСК и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции. В системе управления качеством производителя должны быть четко установлены различные виды используемой документации и носителей информации. Документация может существовать в различных формах, в том числе в бумажной или электронной. Главной целью применяемой системы документации должно быть создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может непосредственно или опосредованно влиять на все аспекты качества лекарственных препаратов. Система управления качеством содержит достаточно подробные указания для обеспечения надлежащего документального оформления различных процессов и оценки каких-либо наблюдений. Эти указания направлены на общее понимание требований с целью демонстрации их соблюдения [6].

Комплексная система должна быть понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и/или записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть — на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения [6].

Виды документов

Согласно положениям Правил, для выполнения указанных требований в документации ФСК выделяют два основных вида документов:

- 1) собственно документы ФСК — стандарты предприятия, стандартные операционные процедуры, положения о структурных подразделениях, должностные инструкции и т.п.;
- 2) документы по технологии получения продукта — *регламентирующие* [спецификации, промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке; методики испытаний, процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами); протоколы (планы), договоры] и *регистрирующие* [записи, документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки и иные аналогичные документы), отчеты] документы [6].

Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию [6].

Наличие таких требований к документам предполагает два пути реализации эффективного функционирования ФСК на фармацевтическом предприятии.

При *традиционной работе с документацией* все виды действий (разработка, утверждение, использование, заполнение, проверка актуальности, хранение, сохранность и т.д.) осуществляются ответственным персоналом без использования автоматизированных систем. Этот путь требует больших ресурсов для обеспечения функционирования такой системы документации и, соответственно, предполагает риски, связанные с актуализацией документов, а также для организации контроля со стороны руководства и оценки эффективности используемой системы работы с документами.

Второй путь позволяет снизить эти риски и решить множество проблем по организации надлежащей системы документации. Это внедрение *системы автоматизированного документооборота* системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP (далее Система).

Задачи Системы

При разработке Системы были поставлены следующие задачи:

- 1) облегчение создания ФСК предприятия в соответствии с требованиями GMP;
- 2) обеспечение постоянной актуализации базы данных нормативно-правовой информацией;
- 3) обеспечение постоянной методической поддержки специалистов фармацевтического предприятия за счет периодического обновления методик и образцов документов фармацевтической системы качества;
- 4) автоматизация и методическая поддержка разработки, согласования и утверждения:
 - основных стандартов ФСК предприятия по GMP;
 - регламентирующих документов ФСК предприятия по GMP;
 - форм регистрирующих документов ФСК предприятия по GMP;
- 5) автоматизация документооборота регистрирующих документов ФСК предприятия;
- 6) автоматизированная проверка необходимости внесения изменений в нижестоящие документы при изменении вышестоящих.

Таким образом, назначение Системы уже с ранних этапов разработки заключалось в автоматизации работы со всеми типами документов, необходимых для создания, эксплуатации и актуализации ФСК предприятия в соответствии с требованиями GMP и разработанными на их основе локальными актами фармацевтического предприятия. Реализовать подобный функционал Системы средствами присутствующих на рынке программных продуктов в Российской Федерации не представлялось возможным, поскольку данные предложения не учитывают особенности производства лекарственных средств и требования правил GMP. Поэтому в Систему были включены функции работы с документами, характерные для разных классов систем [9].

Функции систем разных классов

Функции систем нормативно-правовой документации типа «Гарант» или «Консультант»

- Обновляемая база нормативно-правовой информации;
- редакции (версии) документов;
- ссылки между документами;
- поиск документов по тексту и ключевым словам (тегам).

Функции систем электронного документооборота и электронного архива

- Создание и редактирование документов;

- маршруты движения документов;
- поиск документов по реквизитам.

Функции систем управления предприятием

- Ввод и обработка документов, отражающих производственную и хозяйственную деятельность предприятия;
- поступление сырья и материалов;
- движение сырья и материалов по производственной цепочке;
- хранение и отгрузка готовой продукции.

Функции, не встречающиеся в типовых системах общего назначения

- Ведение результатов исследований и испытаний (подготовка досье на регистрацию);
- создание документов на основе шаблонов;
- средства контроля целостности и непротиворечивости нормативно-правовой информации;
- средства контроля параметров производственных процессов (промышленный регламент).

Работа внутри Системы

Все документы, с которыми предполагается работа внутри Системы, было решено сгруппировать в четыре блока, для каждого из которых были созданы свои средства работы (рис. 1).

128

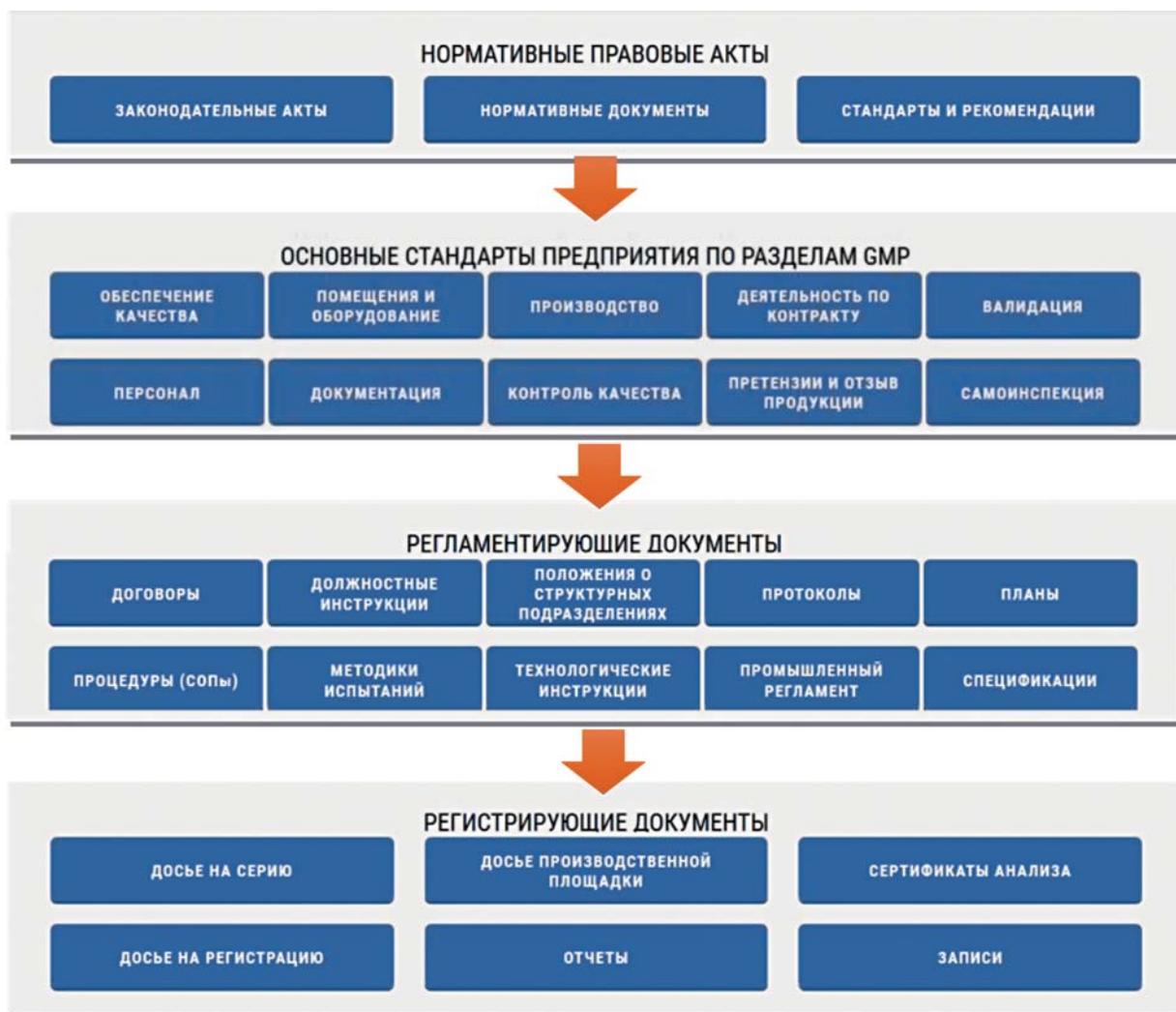


Рис. 1. Предлагаемая иерархия документов внутри Системы

Примечание. СОП — стандартные операционные процедуры.

Нормативные правовые акты

В качестве базового блока документов, необходимого на каждом фармацевтическом предприятии и формирующего требования и рекомендации к остальным документам, выступают нормативные правовые акты (НПА). В Системе предусмотрены обновляемая база всех НПА, используемых для организации ФСК, актуальные редакции (версии) документов, ссылки между документами, позволяющие более подробно изучить взаимосвязь и зависимости между документами. Введен традиционный для такого вида систем поиск документов по тексту и ключевым словам (тегам).

Работа с НПА осуществляется в режиме «только чтение» аналогично прочим системам нормативно-правовой информации. Блок внешних НПА содержит три банка информации:

- законодательные акты;
- нормативные документы;
- стандарты и рекомендации.

Все три банка содержат только документы, имеющие прямое отношение к фармацевтической отрасли в Российской Федерации.

Основные стандарты предприятия по разделам GMP

Следуя логике организации разделов правил GMP, вторым блоком предлагаемой Системы выступают основные стандарты предприятия по разделам GMP: персонал, документация, производство, технологический процесс, контроль качества, обеспечение качества, деятельность по контракту, валидация, претензии и отзыв продукции, самоинспекция, помещения, оборудование, склад. Данный подход позволяет перенести требования правил GMP в документально оформленные правила конкретного предприятия в виде соответствующих стандартов.

Для работы с этими документами можно использовать как все функции работы с НПА, так и дополнительные возможности:

- создание и редактирование, в том числе на основании поставляемых образцов;
- маршруты утверждения;

- ссылки между собой и на внешние НПА;
- контроль актуальности при изменении внешней нормативно-правовой информации и других регламентирующих документов;
- импорт в систему уже существующих на предприятии регламентирующих документов.

Регламентирующие документы

Требуемые для функционирования ФСК регламентирующие документы выделены в третий блок Системы, что позволяет логически связать данный блок с основными стандартами предприятия.

Регистрирующие документы

Документы, позволяющие вести регистрацию соблюдения требований Правил GMP, объединены в четвертом блоке — регистрирующие документы. Помимо перечисленных в Правилах документов в этот блок были включены такие сложноструктурированные документы, как досье производственной площадки и досье на регистрацию.

Система сочетает в себе функции электронного документооборота и электронного архива. Особую важность данной системы для пользователей представляют функции систем управления предприятием, ввод и обработка документов, отражающих производственную и хозяйственную деятельность предприятия. Для каждого блока документации были составлены типовые формы и шаблоны, упрощающие и ускоряющие переход к работе с автоматизированной ФСК.

Организационные аспекты построения Системы

Организационные аспекты построения Системы можно рассмотреть на примере работы с одним из ее блоков «Основные стандарты предприятия по разделам GMP» (рис. 2). Каждый блок содержит относящиеся к нему категории и документы, а также стандартное меню для работы с документами. Общими для всех документов являются следующие инструменты, оформленные в виде отдельных кнопок (рис. 3):

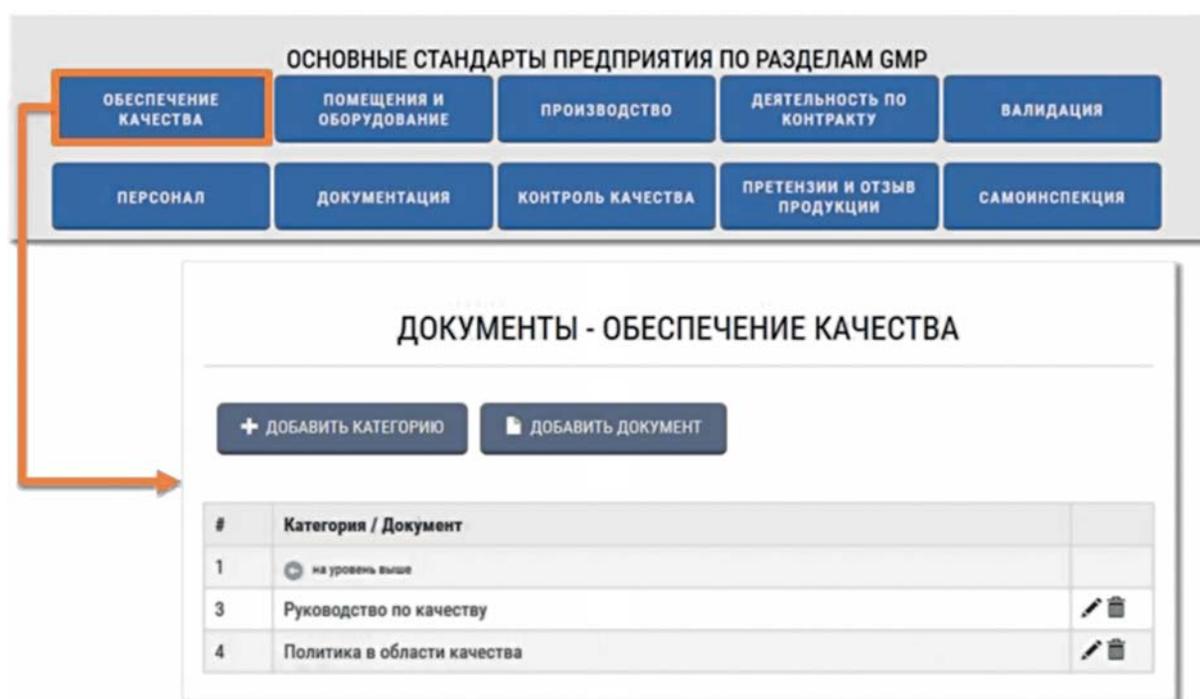
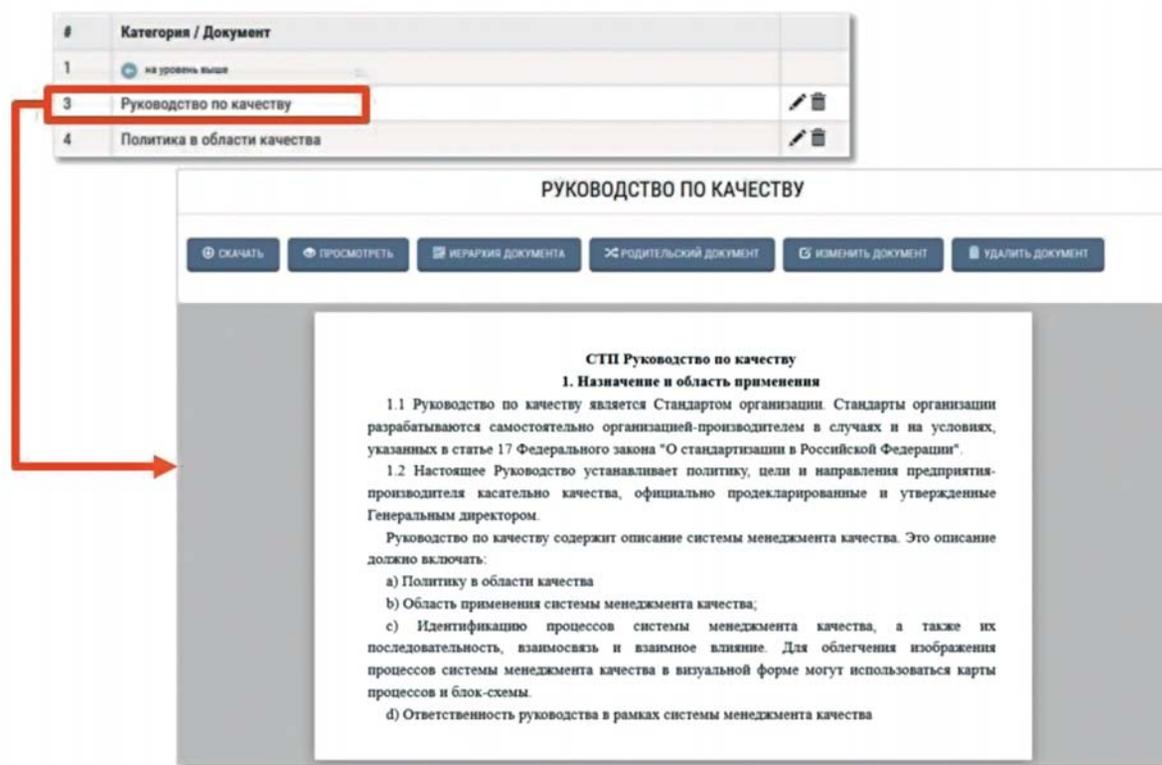


Рис. 2. Организационные аспекты построения Системы



130

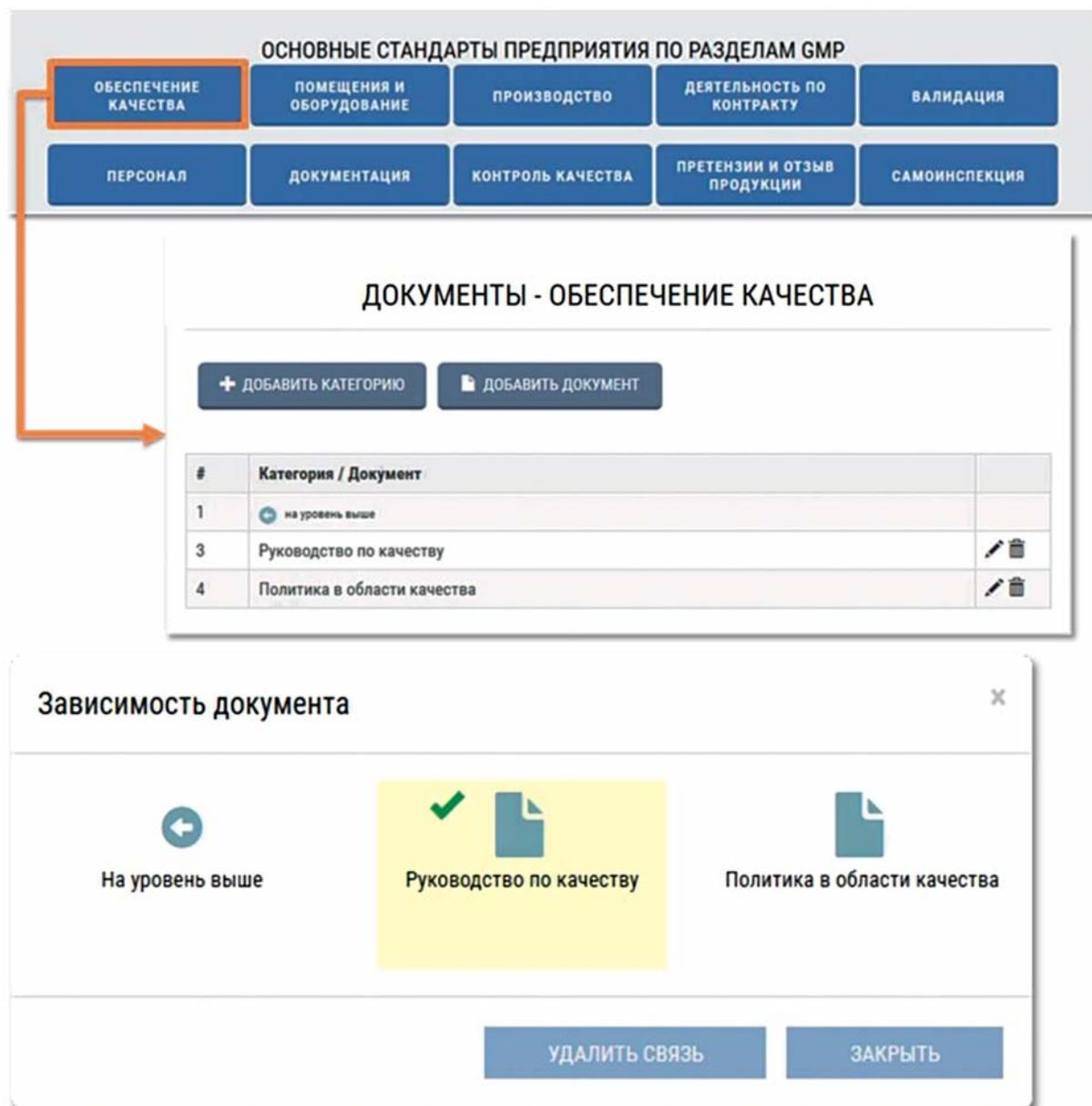
Рис. 3. Инструменты работы с документами

- «скачать»: позволяет загружать файл из Системы на компьютер для его сохранения и редактирования;
- «просмотреть»: позволяет просматривать документ внутри Системы без скачивания;
- «иерархия документа»: представляет иерархическую связь между родительскими и дочерними документами с возможностью перехода между ними (рис. 4);



Рис. 4. Иерархия документов

Примечание. ООК — отдел обеспечения качества, СОП — стандартные операционные процедуры.



131

Рис. 5. Родительский документ

- «родительский документ»: меню, позволяющее установить зависимость документа и привязать его к родительскому документу (рис. 5);
- «изменить документ»: открывает меню редактирования документа с возможностью установки категории, названия, даты утверждения, даты пересмотра, номера и версии документа, наименования предприятия, группы специалистов, разрабатывающих и согласующих данный документ и его краткое описание. Также предусмотрена функция согласования документа путем рассылки его согласующим специалистам (рис. 6);
- «удалить документ»: стирает документ из Системы.

Для быстрого поиска документов в Системе предусмотрен удобный поиск по ключевым словам и фразам (рис. 7). Сохранность конфиденциальной информации и разграничение прав доступа реализованы средствами меню «Безопасность» (рис. 8): пользователи Системы объединяются в группы и им присваиваются соответствующие роли, что позволяет гибко настроить разрешения для каждого сотрудника предприятия.

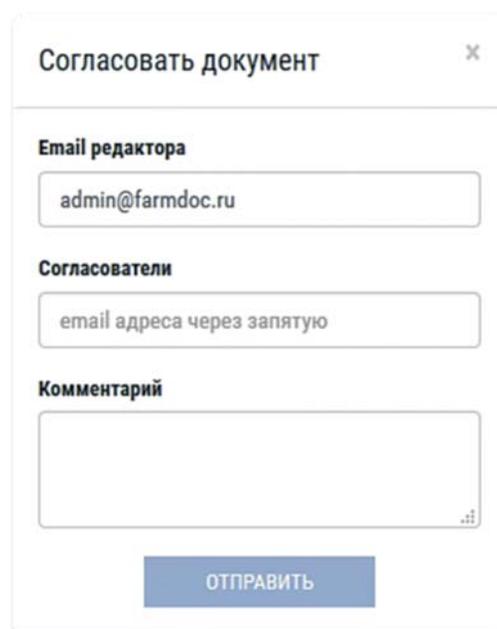


Рис. 6. Согласование документа

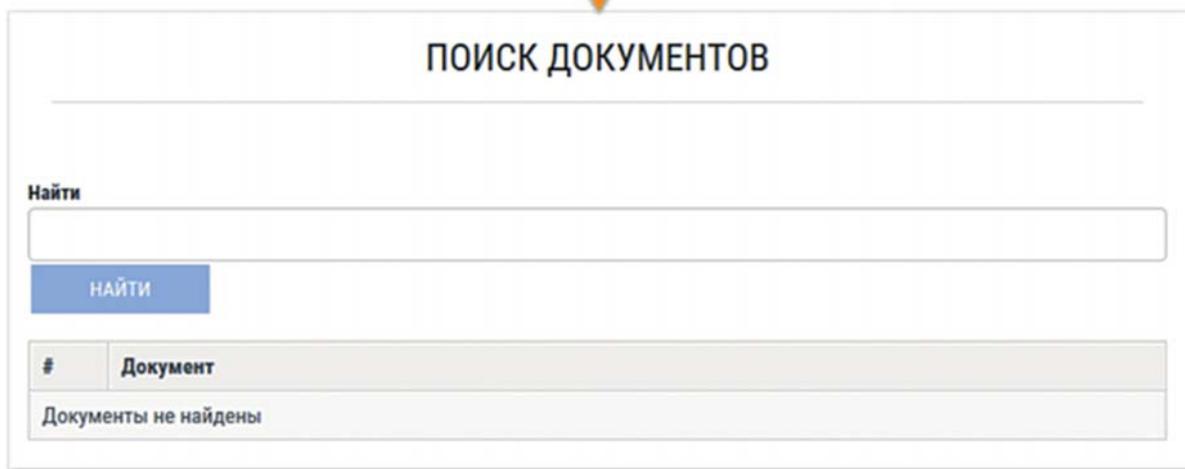
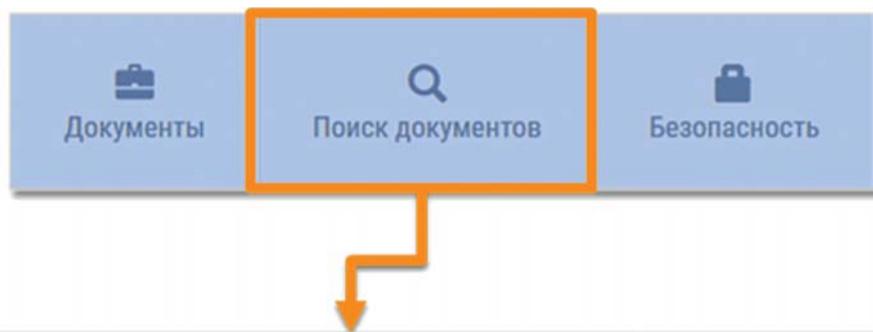


Рис. 7. Поиск документов

132

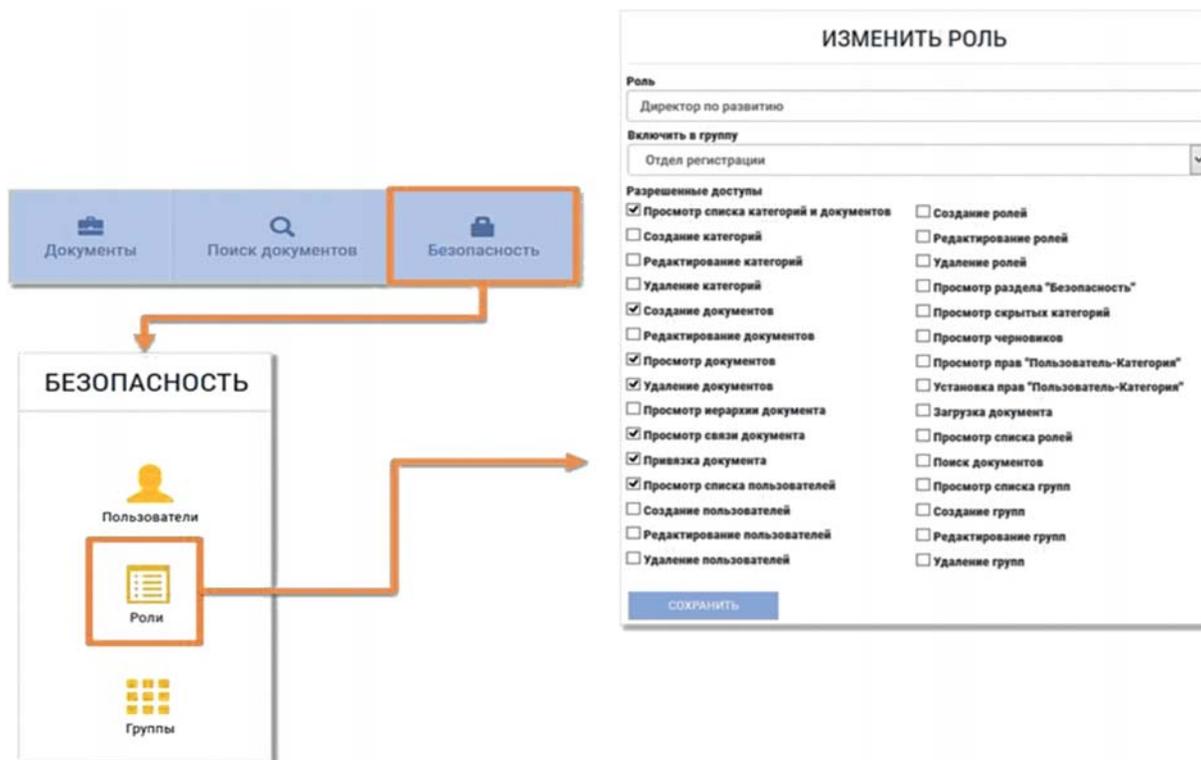


Рис. 8. Меню «Безопасность»

Заключение

По мнению разработчиков, Система, построенная с учетом изложенных требований, позволит более эффективно решать ряд важных задач, стоящих перед каждым фармацевтическим производством. Достижимая при этом систематизация документов ФСК предприятия позволит инспекторам оценить наличие

и степень внедрения ФСК на предприятии. Наряду с автоматизацией разработки/согласования/утверждения локальных актов производитель получает организацию системного аудита и контроля используемых локальных актов. Для персонала, использующего Систему, возможна организация обучения действующим локальным актам/должностным инструкциям. Экономическая эффективность применения Системы на

фармацевтическом предприятии достигается за счет создания юридически обоснованных локальных актов, сокращения сроков разработки и актуализации локальных актов, сокращения фонда оплаты труда и уменьшения риска выпуска некачественной продукции и возможных материальных потерь.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Минпромторга России в рамках открытого конкурса

от 30.09.2015 № 0173100009515000210, Лот № 3: НИР «Разработка методических рекомендаций по созданию типовых форм документов на фармацевтическом предприятии в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики», Шифр «5.1 — Система качества-2015».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 06 июля 2012 г. № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств» // *Российская газета*. 16 июля, 2012:(5833). [Russian Federation Government Regulation № 686 of 06 July 2012 «Ob utverzhdenii Polozheniya o litsenzirovanii proizvodstva lekarstvennykh sredstv». *Rossiiskaya gazeta*. 2012 July 16:(5833). (In Russ).]
2. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // *Российская газета*. 14 апреля, 2010:(5157). [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ of 12 April 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». *Rossiiskaya gazeta*. 2010 apr 14:(5157). (In Russ).]
3. Федеральный закон РФ от 04 мая 2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» // *Российская газета*. 6 мая, 2011:(5473). [Federal Law of Russian Federation № 99-FZ of 04 May 2011 «O litsenzirovanii otdel'nykh vidov deyatelnosti». *Rossiiskaya gazeta*. 2011 may 06:(5473). (In Russ).]
4. Федеральный закон РФ от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации» // *Российская газета*. 3 июля, 2015:(6715). [Federal Law of Russian Federation № 162-FZ of 19 June 2015 «O standartizatsii v Rossiiskoi Federatsii». *Rossiiskaya gazeta*. 2015 July 3:(6715). (In Russ).]
5. Федеральный закон РФ от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании» // *Российская газета*. 31 декабря, 2002:(245). [Federal Law of Russian Federation № 184-FZ of 27 December 2002 «O tekhnicheskome regulirovanii». *Rossiiskaya gazeta*. 2002 december 31:(245). (In Russ).]
6. Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia № 916 from 14 June 2013 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktiki». (In Russ).]. Доступно по: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs//Prikaz_Minpromtorga_Rossii_ot_14_06_2013_N_916_red_ot_18_12_2015.docx. Ссылка активна на 20.04.2017.
7. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И., и др. *Системный подход к регистрации лекарственных средств в России и за рубежом*. — М.: ПАМН; 2013. — 282 с. [Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV, Aladysheva ZhI, et al. *Sistemnyi podkhod k registratsii lekarstvennykh sredstv v Rossii i za rubezhom*. Moscow: RAMS; 2013. 282 p. (In Russ).]
8. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И., и др. *Организация производства и контроля качества лекарственных средств*. — М.: ПАМН; 2013. — 647 с. [Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV, Aladysheva ZhI, et al. *Organizatsiya proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv*. Moscow: RAMS; 2013. 647 p. (In Russ).]
9. Пятигорская Н.В., Беляев В.В., Пятигорский А.М., и др. Интеграция электронного документооборота на фармацевтическом предприятии и регистрации лекарственных средств // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. — 2015. — №11 — С. 244–250. [Pyatigorskaya NV, Belyaev VV, Pyatigorskii AM, et al. Integratsiya elektronnoho dokumentooborota na farmatsevticheskom predpriyatii i registratsii lekarstvennykh sredstv. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2015;(11):244–250 (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пятигорская Наталья Валерьевна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-57-55, **e-mail:** osipova-mma@list.ru,
SPIN-код: 8128-1725, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Береговых Валерий Васильевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-57-55, **e-mail:** beregovykh@ramn.ru,
SPIN-код: 5940-7554, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Аладышева Жанна Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-27-55, **e-mail:** zhaladysheva@gmail.com,
SPIN-код: 8088-3052, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

Беляев Василий Викторович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-27-55, **e-mail:** belyaev-mma@yandex.ru,
SPIN-код: 6311-9350, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3011-9390>

Мешковский Андрей Петрович, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-27-55, **e-mail:** meshkovskij@mail.ru,
SPIN-код: 2185-9012, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6016-3237>

Пятигорский Александр Михайлович, ЗАО «Р-Фарм», Дирекция по качеству, аудитор
Адрес: 119421, Москва, Ленинский проспект, д. 111Б, **тел.:** +7 (495) 956-79-37, **e-mail:** apyatigorsky@yandex.ru,
SPIN-код: 3852-4330, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6671-5832>

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

³ Институт вычислительной математики РАН, Москва, Российская Федерация

О половом диморфизме роста-весовых показателей и состава тела российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет: результаты массового популяционного скрининга

Обоснование. Единственным источником массовых данных антропометрии и состава тела детей и подростков в России является скрининговое обследование в центрах здоровья. Ранее была представлена обобщенная характеристика физического развития и состава тела населения по данным центров здоровья и опубликованы центильные таблицы изменчивости признаков, при этом подробный анализ половых различий не проводился. **Цель исследования:** анализ полового диморфизма роста-весовых показателей и состава тела современных российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет по данным центров здоровья, сравнение динамики возрастных изменений антропометрических показателей с референтными данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). **Методы.** Проведено неклиническое поперечное наблюдательное исследование по данным биоимпедансометрии и сопутствующей антропометрии за 2010–2012 гг. в центрах здоровья. Данные были получены по письму Минздрава России № 14-1/10/2-3200 от 24 октября 2012 г. Размер выборки составил 268 153 человека, из них 140 769 мальчиков и 127 384 девочки. Межгрупповые различия оценивали по критерию Манна–Уитни. Распределения значений длины, массы и индекса массы тела (ИМТ) для соответствующего возраста и пола сопоставляли с данными ВОЗ путем LMS-трансформации вариационных рядов на основе расширенных таблиц ВОЗ с последующим расчетом 95% доверительных интервалов для медианных z-значений признаков. **Результаты.** Показано наличие двойного перекреста ростовых кривых для мальчиков и девочек по длине и массе тела, причем для массы тела соответствующий интервал оказался более узким в сравнении с традиционными данными. Относительные годовые приросты длины и массы тела до 12 лет были выше у девочек, а после 12 лет — у мальчиков. Во всех возрастных подгруппах медианные значения ИМТ у мальчиков и девочек отличались мало (различия в пределах 1 кг/м²), значения безжировой массы тела были выше у мальчиков, а жировой массы и процентного содержания жира в массе тела — у девочек. В большинстве возрастных подгрупп медианные значения длины и массы тела российских детей и подростков были выше, чем в референтной группе ВОЗ (максимальные различия $z = +0,74$ для массы тела у 10-летних мальчиков). Аналогичная закономерность выявлена для ИМТ (у мальчиков 5–17 и девочек 6–14 лет). **Заключение.** Сужение интервала двойного перекреста ростовых кривых для массы тела может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии средовых факторов, связанных с избыточным питанием и недостаточной физической активностью, что проявляется в повышенном уровне жировотложения у мальчиков. С учетом массовости, широты охвата населения и выявленных различий с референтными данными ВОЗ целесообразно использование данных, получаемых в центрах здоровья, при разработке национального стандарта физического развития детей и подростков.

Ключевые слова: антропометрия, биоимпедансный анализ, состав тела, дети, подростки, половой диморфизм.

(Для цитирования: Стародубов В.И., Мельников А.А., Руднев С.Г. О половом диморфизме роста-весовых показателей и состава тела российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет: результаты массового популяционного скрининга. Вестник РАМН. 2017;72(2):134–142. doi: 10.15690/vramn758)

Обоснование

Антропометрические показатели и параметры состава тела востребованы в различных областях жизнедеятельности человека, включены в методики определения физического развития и здоровья, применяются для оценки нарушений нутритивного статуса и рисков заболеваний, индивидуального планирования рационов питания и физических нагрузок [1, 2].

Детский и подростковый возраст являются важными этапами онтогенеза. В это время происходит развитие и созревание всех систем организма, закладывается фундамент здоровья человека на всю последующую жизнь, формируются и начинают проявляться функциональные нарушения и заболевания, включая избыточный вес и ожирение [3, 4]. Изменения размеров, формы и состава тела детей в процессе роста и развития в значительной

мере определяются влиянием половых различий, особенно выраженным в пубертатном периоде [3, 5].

Сравнение данных независимых исследований и их обобщение путем совместного анализа не всегда возможно ввиду ограниченности размеров и географии выборок, различий возрастных интервалов обследованных, методик измерений и способов представления данных. В связи с этим для характеристики физического развития и здоровья населения в различных странах мира проводятся масштабные организованные выборочные исследования на репрезентативных выборках [6–8]. Единственным в России источником массовых данных антропометрии и состава тела является скрининговое обследование населения в центрах здоровья. Преимущество его заключается в автоматизации сбора данных, широкой географии обследованных, использовании стандартизованных методик измерений и одно-

типного оборудования [9]. В работе С.Г. Руднева и соавт. [10] была представлена обобщенная характеристика физического развития и состава тела населения России по данным центров здоровья и опубликованы центильные таблицы изменчивости признаков, при этом подробный анализ половых различий антропометрических данных и состава тела не проводился.

Цель исследования: анализ полового диморфизма роста-весовых показателей и состава тела современных российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет по данным центров здоровья, сравнение динамики возрастных изменений антропометрических данных с референтными данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Методы

Дизайн исследования

Проведено неклиническое поперечное наблюдательное исследование.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 3 года (2010–2012 гг.).

Описание вмешательства

Деперсонифицированные данные биоимпедансометрии и сопутствующей антропометрии в центрах здоровья получали согласно письму Минздрава России № 14-1/10/2-3200 от 24 октября 2012 г. Для обеспечения

сопоставимости данных использовали только результаты измерений анализатором состава тела ABC-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Москва). Измерения проводили по стандартной четырехэлектродной схеме в положении пациентов лежа на спине с креплением одноразовых электрокардиографических электродов в области лучезапястного и голеностопного суставов [11]. Массу (МТ) и длину тела (ДТ), как правило, определяли на автоматизированном аппаратно-программном комплексе «Здоровье-экспресс» (ЗАО «МКС», Зеленоград) электронным ростомером с дискретностью измерений 0,1 см и на электронных весах с дискретностью измерений 0,1 кг. Безжировую массу тела (БМТ) оценивали по формуле L. Houtkooper и соавт. [12]:

$$\text{БМТ} = 0,61 \times \text{ДТ}^2 / \text{R50} + 0,25 \times \text{МТ} + 1,31,$$

где R50 — измеренное значение активного сопротивления на частоте 50 кГц.

Жировую массу тела (ЖМТ) оценивали как разность между массой тела и безжировой массой тела, а процентное содержание жира в массе тела (%ЖМТ) — как $(\text{ЖМТ} / \text{МТ}) \times 100\%$. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы к квадрату длины тела ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Годовой прирост показателей выражали в абсолютных и относительных единицах — процентах от медианного значения признака в подгруппе 18-летних детей соответствующего пола. Например, для ДТ на интервале 5–6 лет: $\Delta\text{ДТ}(5-6)\% = (\text{ДТ}_6 - \text{ДТ}_5) \times 100\% / \text{ДТ}_{18}$, где ДТ5, ДТ6 и ДТ18 — медианы длины тела в возрастных группах 5, 6 и 18 лет. При формировании возрастных подгрупп возраст пациента в годах определяли как округленное значение до ближайшего целого.

V.I. Starodubov¹, A.A. Melnikov², S.G. Rudnev^{1, 3}

¹ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russian Federation

³ Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Sexual Dimorphism of Height-Weight Indices and Body Composition in Russian Children and Adolescents Aged 5–18 Years: The Results of Mass Population Screening

Background: Population screening in Health Centers (HCs) represents the only data source of mass anthropometric and body composition in Russia. Previously, an overview of the physical development and body composition of the population according to HCs' data along with centile reference tables were published while a detailed analysis of sexual dimorphism was not carried out. **Aims:** The analysis of sexual dimorphism of height-weight indices and body composition data in modern Russian children and adolescents aged 5–18 years according to HCs data, as well as comparison of the dynamics of age-related changes in anthropometric data with the WHO growth references. **Materials and methods:** Non-clinical cross-sectional observational study was conducted using bioimpedance and related anthropometric HCs' data over the period 2010–2012. The data was obtained according to Russian Health Ministry letter no. 14-1/10/2-3200 dated Oct. 24, 2012. The study sample included 268 153 subjects, 140 769 boys and 127 384 girls. Intergroup differences were evaluated with the Mann-Whitney test. The distributions of Ht, Wt, and BMI for age and sex were matched with the WHO reference data using LMS-transformation with the parameters from the WHO expanded tables with the subsequent calculation of 95% confidence intervals for median z-scores. **Results:** Availability of double crossing of growth curves in boys and girls for Ht and Wt during puberty is shown with a narrower double crossing interval for Wt as compared to conventional data. The relative annual growth rates for Ht and Wt were higher in females up to the age of 12 years, and in males older 12. Throughout the age range, median values of BMI in boys and girls were similar (with the differences in the range of 1 kg/m²); median values of FFM were significantly higher in males, and of BF and %BF in females. In most age groups, the median values of Ht and Wt in Russian children and adolescents were higher as compared to WHO reference data (with the maximal difference $z=+0.74$ for Wt in 10 years-old boys). The similar pattern was detected for BMI in boys aged 5–17 and girls aged 6–14. **Conclusions:** The narrower interval of double-crossing of growth curves for Wt may indicate adverse environmental effects associated with overnutrition and reduced physical activity which leads to elevated fatness in boys. Taking into account mass character of data, relatively broad coverage of regions, and the observed differences with the WHO growth references, the use of Health Centers' data is advisable for the elaboration of the national standard of physical development in children and adolescents.

Key words: anthropometry, bioimpedance analysis, body composition, children, adolescents, sexual dimorphism.

(For citation: Starodubov VI, Melnikov AA, Rudnev SG. Sexual Dimorphism of Height-Weight Indices and Body Composition in Russian Children and Adolescents Aged 5–18 Years: The Results of Mass Population Screening. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):134–142. doi: 10.15690/vramn758)

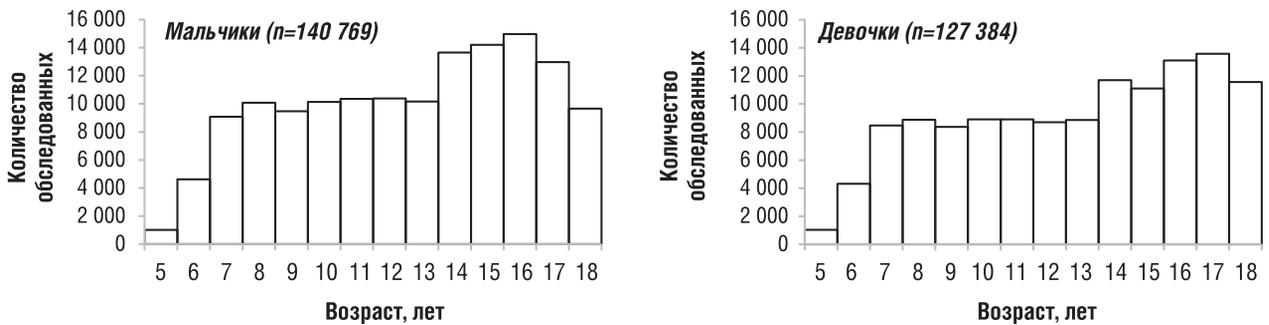


Рис. 1. Половозрастная структура обследованных детей

Этическая экспертиза

Все обследования в центрах здоровья проводятся с соблюдением правил биомедицинской этики: перед обследованием ребенка в центре здоровья его родитель или законный представитель подписывают информированное согласие на сбор, использование и обработку персональных данных; подростки, достигшие возраста 14 лет и старше, заполняют аналогичный документ самостоятельно. В связи с применением стандартных методов диагностики и отсутствием медицинских вмешательств разрешения этического комитета не требовалось.

136 Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не оценивали.

Методы статистического анализа данных

Рассчитывали медианные значения признаков и межквартильные диапазоны значений антропометрических показателей и параметров состава тела в зависимости от возраста и пола. Значимость половых различий оценивали на основе критерия Манна–Уитни. Распределения значений длины, массы тела и индекса массы тела для соответствующего возраста и пола сопоставляли с референтными данными ВОЗ путем LMS-трансформации* вариационных рядов на основе расширенных таблиц ВОЗ [13] с последующим расчетом доверительных интервалов для медианных z-значений признаков. В рассматриваемом возрастном диапазоне 5–18 лет референтные данные ВОЗ представляли собой данные национального центра статистики здоровья США/ВОЗ 1977 г. [14]. Данные обрабатывали с использованием пакетов программ MS Excel 2010 и Minitab 17.3.

Результаты

Участники исследования

Для проведения исследования использовали массив данных однократных биоимпедансных измерений и сопутствующей антропометрии 819 808 лиц мужского и женского пола в возрасте 5–85 лет в центрах здоровья в 2010–2012 гг. [10]. Указанный массив был сформирован из исходных данных объемом 1 023 780 записей путем удаления дубликатов измерений, неполных данных и результатов повторных измерений (за исключением последнего по времени) с последующим удалением не-

корректных данных — технических ошибок и подделок. Наличие технической ошибки (включая ошибку ввода данных) определяли, если МТ, ДТ, ИМТ, R50, реактивное сопротивление Xc50 или фазовый угол импеданса рассматриваемого пациента лежали за пределами интервалов допустимых значений, а также если оценка БМТ превышала МТ. Наличие подделки определяли в случае данных, соответствующих измерению шаблона (электронной схемы, поставляемой с анализатором состава тела для периодической проверки качества его работы), или программной эмуляции измерения [10]. В нашем исследовании анализировались только данные для детей и подростков 5–18 лет: всего 268 153 человека (140 769 мальчиков и 127 384 девочки) из 196 центров здоровья, относящихся к 51 субъекту Российской Федерации.

На рис. 1 видно, что распределения численностей групп обследованных мальчиков и девочек отличались мало, при этом наиболее массовыми были подгруппы детей школьного возраста, особенно от 14 до 17 лет.

Наибольший вклад в размер выборки, как следует из рис. 2, внесли Центральный, Приволжский и Сибирский федеральные округа. Данные по Северо-Кавказскому федеральному округу отсутствовали. Среди субъектов РФ по количеству записей в базе данных лидировали Москва, Омская, Воронежская, Пензенская и Саратовская области, Чувашская республика. Для 17 из представленных регионов количество записей с результатами обследования детей в возрасте 5–18 лет превысило 5000 человек (см. рис. 2).

Основные результаты исследования

Длина тела. Во всех возрастных группах установлены значимые половые различия ДТ (табл. 1). Мальчики были выше девочек в возрастных подгруппах 5–10 и 13–18 лет, а девочки — в 11 и 12 лет. Средние значения ДТ до 13-летнего возраста отличались мало, не более чем на 1–2 см. Затем различия росли, и к 17–18 годам составили 12 см. Годовой относительный прирост ДТ до 12 лет был выше у девочек (при сходном абсолютном приросте 5–6 см/год), а после 12 лет — у мальчиков (рис. 3). Максимальный прирост ДТ — порядка 7 см/год — отмечался у девочек 11–12 и у мальчиков 12–14 лет.

Сравнение с данными ВОЗ. Во всех возрастных группах медианные значения ДТ у мальчиков и девочек были значимо выше, чем в референтной группе ВОЗ (рис. 4); максимальные различия наблюдались у мальчиков 7–11 и девочек 7 лет ($z=+0,4-0,5$), а минимальные — у мальчиков 16–18 и девочек 14–17 лет ($z=+0,1-0,2$).

Масса тела. Медианные значения МТ во всех возрастных группах, за исключением 12-летних детей, были значимо выше у мальчиков, а в 12 лет — у девочек (см. табл. 1). Средние половые различия МТ до 13 лет не превышали 1,5 кг, затем постоянно росли, и в 18 лет составили 11 кг. До 10-летнего возраста абсолютные годовые

* Преобразование Бокса-Кокса исходных значений признаков с параметрами L, M и S, зависящими от возраста и пола. В случае если референтные данные удовлетворяют нормальному закону, получаемый результат (z-значение признака) соответствует количеству стандартных отклонений от выборочного среднего для референтной группы. Традиционно применяется для стандартизации данных.

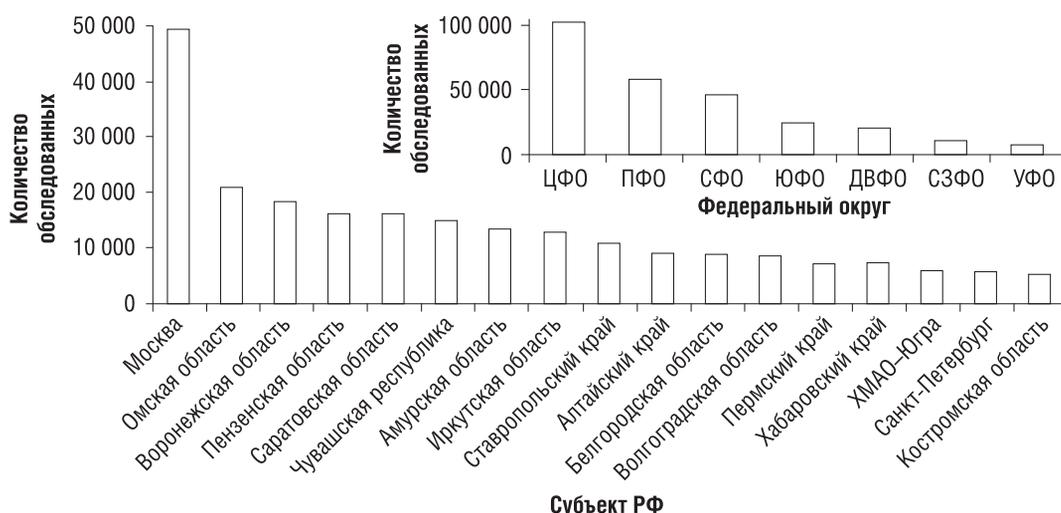


Рис. 2. Распределение объема выборки по федеральным округам и субъектам Российской Федерации (для 17 регионов с наибольшим количеством обследованных)

Примечание. ХМАО — Ханты-Мансийский автономный округ.

приросты МТ у мальчиков и девочек соответствовали друг другу (порядка 3–3,5 кг/год), а относительный прирост МТ был несколько выше у девочек (см. рис. 3). Пик годового прироста МТ у девочек достигался от 11 до 12 лет (5,3 кг, или 9,3% в год), а у мальчиков — от 13 до 14 лет (6,0 кг, или 8,8% в год).

Сравнение с данными ВОЗ. Значения МТ у детей старше 10 лет трудно интерпретировать в связи с широкой индивидуальной вариацией времени начала пубертатного скачка роста, поэтому на сайте ВОЗ представлены только референтные данные для детей до 10 лет [13]. У мальчиков 5–10 лет и девочек 6–10 лет МТ была выше, чем

Таблица 1. Длина (ДТ), масса (МТ) и индекс (ИМТ) массы тела российских детей и подростков по данным центров здоровья: медиана и межквартильный диапазон

Возраст, лет	Мальчики				Девочки			
	п	ДТ, см	МТ, кг	ИМТ, кг/м ²	п	ДТ, см	МТ, кг	ИМТ, кг/м ²
5	1023	113* 109–117	20,0* 18,0–22,0	15,6* 14,6–16,8	954	112 108–115	19,0 17,0–22,0	15,1 14,1–16,7
6	4624	118* 115–122	22,0* 19,5–25,0	15,6* 14,6–17,1	4316	118 114–122	21,3 19,0–24,8	15,5 14,3–17,1
7	9077	124* 120–128	25,0* 22,0–28,7	16,1* 14,9–17,8	8467	123 119–127	24,0 21,0–28,0	15,8 14,6–17,8
8	10 075	130* 126–134	28,0* 24,8–33,0	16,6* 15,3–18,9	8876	129 124–133	27,0 23,3–31,7	16,2 14,9–18,4
9	9474	135* 131–140	31,5* 27,4–37,4	17,1* 15,6–19,7	8360	134 130–139	30,0 26,0–36,0	16,6 15,1–19,3
10	10 132	141* 136–145	35,0* 30,1–42,1	17,7* 16,0–20,5	8904	140 135–145	34,1 29,1–41,0	17,3 15,5–20,1
11	10 358	146* 141–151	39,0* 33,6–47,0	18,3* 16,4–21,3	8904	146 141–152	38,7 32,6–46,5	17,8 15,9–20,8
12	10 376	151* 146–157	43,5* 37,0–52,6	18,8* 16,9–22,1	8704	153 147–158	44,0 37,0–52,7	18,6 16,6–21,6
13	10 172	158* 152–164	49,0* 41,4–58,4	19,3 17,4–22,3	8860	158 153–162	48,6 42,0–56,7	19,3 17,3–22,1
14	13 650	165* 159–171	55,0* 47,0–64,0	19,8* 18,0–22,4	11 689	161 157–165	52,0 46,0–59,0	19,9 18,1–22,4
15	14 204	171* 165–176	60,0* 53,0–68,2	20,3 18,6–22,7	11 107	163 159–167	54,0 48,1–61,0	20,3 18,6–22,7
16	14 971	174* 169–179	63,9* 57,0–72,0	20,8* 19,1–23,2	13 100	163 159–168	55,0 49,8–62,1	20,6 18,8–22,9
17	12 974	176* 171–180	66,0* 59,0–74,0	21,3* 19,5–23,4	13 576	164 160–168	56,0 50,0–63,0	20,7 19,0–22,9
18	9659	177* 172–181	68,0* 61,2–75,3	21,7* 20,0–23,7	11 567	165 160–169	57,0 51,0–63,1	20,8 19,1–23,0

Примечание. Значимые половые различия: * — $p < 0,01$.

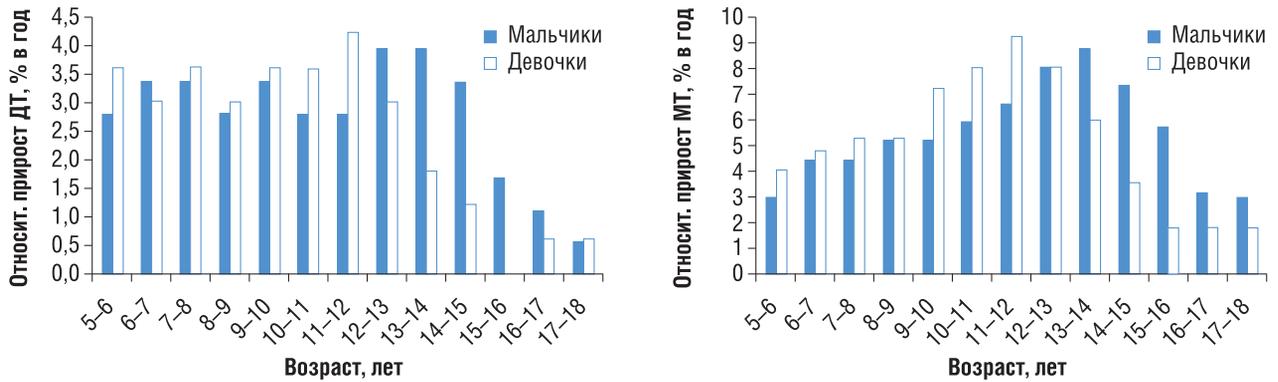


Рис. 3. Динамика относительного годового прироста длины (ДТ) и массы тела (МТ) у мальчиков и девочек: данные центров здоровья

в референтной группе ВОЗ (см. рис. 4). В группе 5-летних девочек значимые различия отсутствовали. У мальчиков максимальные различия наблюдались в возрастной группе 10 лет ($z=+0,74$), а у девочек — в возрастной группе 7 лет ($z=+0,46$).

Индекс массы тела. У мальчиков 5–12 и 16–18 лет медианные значения ИМТ были значимо выше, чем у девочек (см. табл. 1). В 13 и 15 лет значимые различия отсутствовали, а в 14 лет ИМТ был выше у девочек. При этом во всех возрастных группах половые различия ИМТ были невелики — в пределах $1 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Сравнение с данными ВОЗ. У мальчиков 5–17 лет ИМТ был значимо выше, чем в референтной группе ВОЗ, а в 18 лет различия отсутствовали (см. рис. 4). Максимальные различия наблюдались в возрасте 10 лет ($z=+0,66$). У девочек значимые различия с данными ВОЗ в возрастной группе 5 лет отсутствовали, с 6 до 15 лет медианные значения ИМТ были значимо выше, а с 16 до 18 лет — ниже, чем в референтной группе ВОЗ. Максимальные

различия у девочек, как и у мальчиков, наблюдались в возрасте 10 лет ($z=+0,34$).

Безжировая (тощая) масса тела. Во всех возрастных группах мальчики имели более высокие медианные значения БМТ в сравнении с девочками. До 12-летнего возраста включительно абсолютные различия БМТ были невелики — в пределах 1,8 кг (минимальные различия 0,3 кг в 12 лет), а затем росли, и к 18 годам достигли 14,1 кг. У девочек годовой прирост БМТ был относительно постоянным с 5 до 8 лет (порядка 1,9–2,0 кг, или 4,7–5% в год), далее увеличивался, достигая максимума в 11–12 лет (4,1 кг, или 10,2% в год), и затем снижался (табл. 2; рис. 5). У мальчиков 11–14 лет наблюдалось увеличение, а затем снижение годового прироста БМТ (максимальный прирост 5,6 кг, или 10,3% в год, в 13–14 лет). Относительный годовой прирост БМТ от 5 до 12 лет был выше у девочек, а от 12 до 18 лет — у мальчиков.

Жировая масса тела. У девочек всех возрастных групп ЖМТ была значимо выше, чем у мальчиков (см. табл. 2).

138

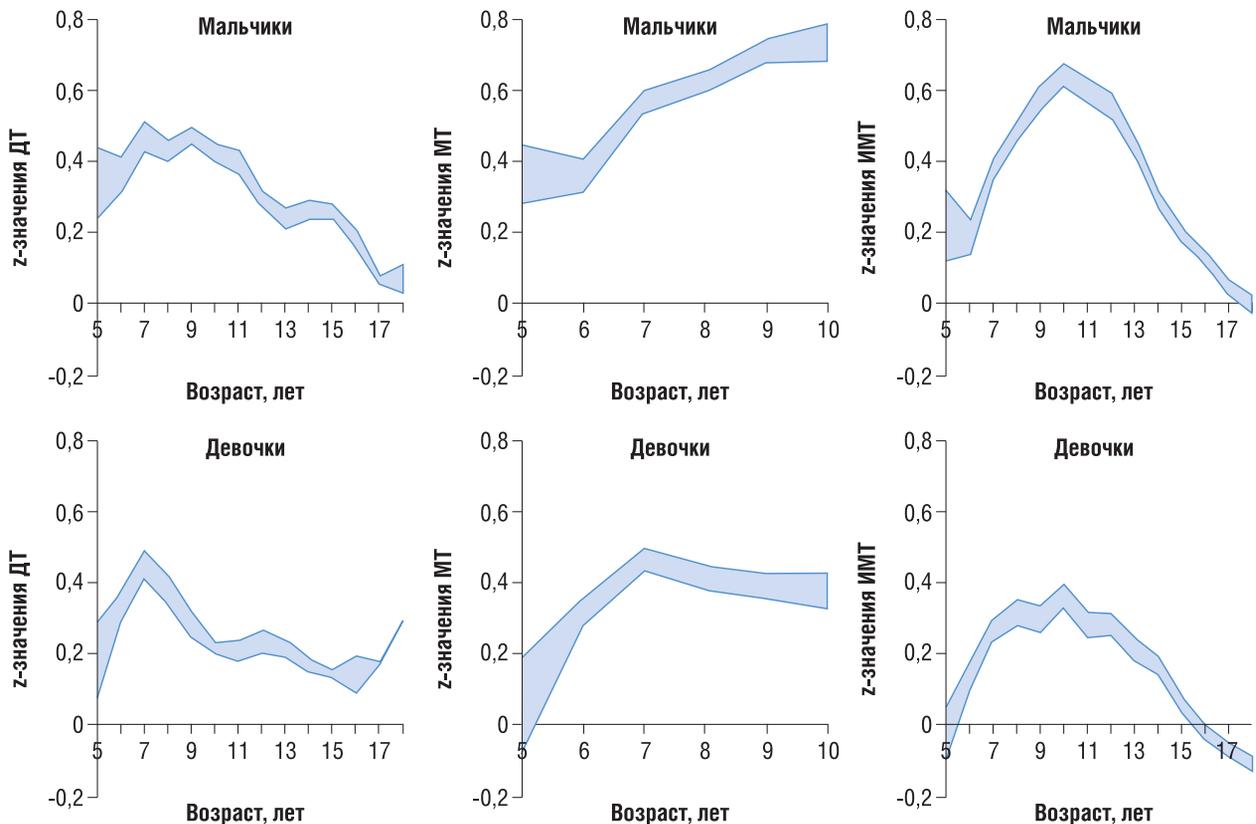


Рис. 4. Доверительные интервалы медианных z-значений длины (ДТ), массы (МТ) и индекса (ИМТ) массы тела в группах обследованных относительно референтных данных ВОЗ в зависимости от возраста и пола

Таблица 2. Безжировая (тощая; БМТ), жировая (ЖМТ) и относительная жировая (%ЖМТ) масса тела российских детей и подростков по данным центров здоровья: медиана и межквартильный диапазон

Возраст, лет	Мальчики				Девочки			
	n	БМТ, кг	ЖМТ, кг	%ЖМТ	n	БМТ, кг	ЖМТ, кг	%ЖМТ
5	1023	17,0* 15,3–18,7	2,9** 2,1–4,2	15,1* 11,3–19,1	954	15,7 14,1–17,7	3,1 2,4–4,3	17,2 13,8–21,2
6	4624	18,5* 16,7–20,6	3,4* 2,5–4,8	15,9* 12,1–20,2	4316	17,7 16,0–19,7	3,8 2,8–5,4	18,4 14,3–22,7
7	9077	20,8* 18,7–23,1	4,1* 3,0–6,0	17,1* 13,3–21,9	8467	19,6 17,6–21,9	4,5 3,3–6,6	19,5 15,2–24,5
8	10 075	22,9* 20,7–25,8	5,0* 3,5–7,6	18,5* 14,1–23,8	8876	21,5 19,3–24,2	5,3 3,8–7,9	20,5 16,0–25,7
9	9474	25,5* 22,8–28,9	6,0* 4,2–9,2	19,6* 14,9–25,5	8360	23,8 21,2–26,9	6,4 4,5–9,7	21,9 16,9–27,6
10	10 132	28,1* 25,0–31,8	7,0* 4,8–11,1	20,8* 15,6–27,0	8904	26,5 23,5–30,3	7,5 5,3–11,5	22,8 17,9–28,7
11	10 358	30,8* 27,3–35,1	8,1* 5,5–12,8	21,4* 16,3–28,1	8904	29,8 26,0–34,2	8,6 5,9–12,8	23,0 18,0–28,7
12	10376	34,2* 30,0–39,4	8,8* 5,9–14,2	21,1* 15,8–28,1	8704	33,9 29,3–38,7	9,9 6,8–14,8	23,4 18,4–29,1
13	10 172	39,3* 33,8–45,7	9,0* 6,0–14,4	19,5* 14,1–26,2	8860	36,9 32,7–41,4	11,5 8,2–16,2	24,4 19,6–29,7
14	13 650	44,9* 38,7–51,2	9,3* 6,3–14,8	18,0* 12,9–24,6	11 689	38,6 34,8–43,0	13,2 9,8–17,8	26,1 21,1–30,9
15	14 204	49,2* 43,5–54,9	10,3* 7,1–15,4	17,9* 13,1–23,9	11 107	39,6 35,8–44,2	14,3 11,0–18,5	27,3 22,5–31,6
16	14 971	52,0* 46,6–57,8	11,3* 8,1–16,3	18,4* 13,9–23,9	13 100	40,2 36,5–44,6	15,1 11,8–19,2	28,0 23,5–32,2
17	12 974	53,1* 47,9–58,8	12,4* 9,0–17,4	19,4* 14,7–24,8	13 576	40,6 36,8–45,1	15,3 12,0–19,4	28,1 23,6–32,3
18	9659	54,4* 49,5–59,7	13,3* 9,6–18,3	19,9* 15,2–25,3	11 567	40,3 36,9–44,4	16,2 12,7–20,7	29,3 24,5–33,9

Примечание. Значимые половые различия: * – p<0,01, ** – p<0,03.

Минимальные различия наблюдались в возрасте 5 лет (0,2 кг), а максимальные — в 15 лет (4,0 кг). На всем возрастном интервале годовые приросты ЖМТ у девочек и мальчиков были положительными (см. рис. 5). У девочек наблюдалось увеличение годового прироста ЖМТ с максимумом в 13–14 лет (1,7 кг, или 10,5% в год) и последующим снижением. В годовом приросте ЖМТ у мальчиков выделялись два максимума — в 10–11 и 16–17 лет (1,1 кг, или 8,3% в год) с одним минимумом в 12–13 лет (0,2 кг/год; см. табл. 2 и рис. 5). Максималь-

ные половые различия годового прироста ЖМТ наблюдались в возрасте 12–14 лет (1,4 кг/год).

Относительная жировая масса. Во всех возрастных группах %ЖМТ у девочек был значимо выше, чем у мальчиков. В отличие от мальчиков, у девочек увеличение %ЖМТ происходило на всем возрастном интервале: с 17,2% в 5 лет до 29,3% в 18 лет (см. табл. 2). Увеличение %ЖМТ у мальчиков наблюдалось от 5 до 11 и от 15 до 18 лет, а в период пубертатного скачка роста (от 11 до 15 лет) %ЖМТ снижался (см. табл. 2).

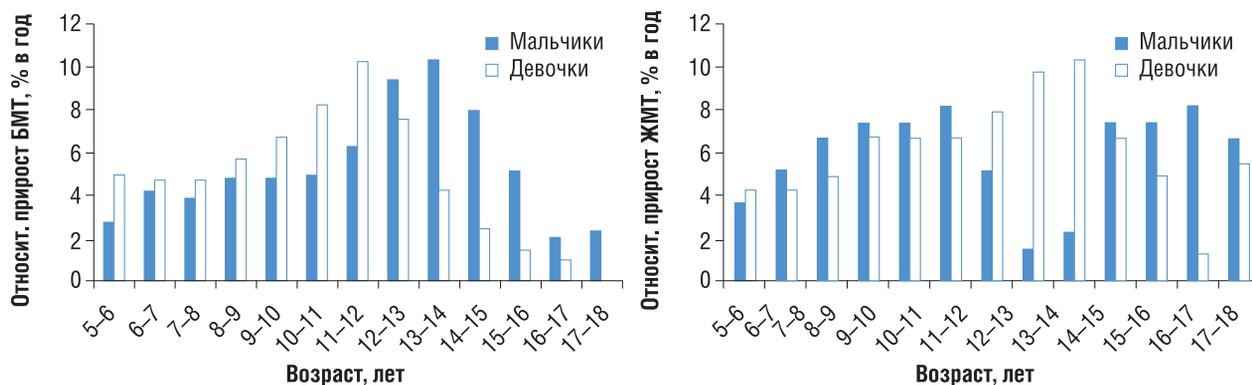


Рис. 5. Динамика относительного годового прироста безжировой (БМТ) и жировой (ЖМТ) массы тела у мальчиков и девочек: данные центров здоровья

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В работе приведены референтные данные антропометрии и состава тела для современных российских детей и подростков 5–18 лет. Анализ половых различий выявил наличие двойного перекреста ростовых кривых для мальчиков и девочек по ДТ и МТ, причем для МТ соответствующий интервал оказался более узким в сравнении с традиционными данными. Относительные годовые приросты ДТ и МТ до 12 лет были выше у девочек, а после 12 лет — у мальчиков. Во всех возрастных подгруппах медианные значения ИМТ у мальчиков и девочек отличались мало (различия в пределах 1 кг/м^2), значения БМТ были выше у мальчиков, а ЖМТ и %ЖМТ — у девочек.

В большинстве возрастных подгрупп (за исключением подгруппы девочек 5 лет) медианные значения ДТ и МТ российских детей и подростков были выше, чем в референтной группе ВОЗ (максимальные различия $z=+0,74$ для МТ у 10-летних мальчиков). Аналогичная закономерность выявлена для ИМТ (у мальчиков 5–17 и девочек 6–14 лет).

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты согласуются с данными возрастной антропологии о наличии двойного перекреста ростовых кривых у мальчиков и девочек 10–13 лет по ДТ [15]: в нашем исследовании девочки 11 и 12 лет имели более высокие медианные значения ДТ, чем мальчики. Отметим, что в референтной группе ВОЗ интервал двойного перекреста ростовых кривых по ДТ приходился на возраст 9–13 лет [13]. Выявленное в ряде работ отсутствие двойного перекреста по ДТ [16] может быть связано с малым размером выборки, недостаточным для выявления значимых различий. Вариация границ интервала двойного перекреста может объясняться особенностями соматотипа групп обследованных [17]. Кроме того, имеет значение способ формирования возрастных групп: определение возраста пациента в годах как полного количества лет по сравнению с используемым здесь округлением до ближайшего целого привело бы к сдвигу интервала двойного перекреста на 0,5 года назад.

По темпу прироста ДТ полученные результаты хорошо соответствуют результатам других работ. Например, в проспективном когортном исследовании японских детей [18] было показано, что в 6–7-летнем возрасте годовой прирост ДТ у мальчиков и девочек составлял порядка 6 см, а максимум прироста в пубертатный период был немногим больше: 6,7 см в 10–11 лет у девочек и 7,4 см в 12 лет у мальчиков. При этом перед пубертатным скачком отмечалось замедление скорости роста.

Наблюдаемые половые различия медианных значений ДТ в возрастной группе 18 лет соответствовали референтным данным ВОЗ (12 и 13 см соответственно). По сравнению с данными 1960–1976 гг. [15], ДТ мальчиков в возрасте 18 лет оказалась на 8,6 см, а девочек — на 7,2 см больше. Причиной увеличения дефинитивной ДТ могут служить благоприятные условия для реализации генетической программы роста: повышенное питание, снижение объема и интенсивности физических нагрузок, а также антигенной нагрузки в результате улучшения санитарно-гигиенических условий жизни.

Только в возрастной группе 12-летних детей медианное значение МТ у девочек было выше, чем у мальчиков. Таким образом, интервал двойного перекреста ростовых кривых по МТ был более коротким в сравнении с традиционными данными (10–14 лет), интерпретируемыми как

отражение нормального роста и развития [1, 15]. Данные зарубежных исследований о половых различиях МТ у современных детей разнятся. Например, в работе К. Kim и соавт. [8] приводятся сведения о большей МТ у южнокорейских мальчиков, начиная с 11 лет.

Выявленная особенность полового диморфизма — более высокие годовые приросты веса у девочек 5–12 лет и мальчиков 13–18 лет (см. рис. 3) — соответствует традиционным представлениям о более раннем начале пубертатных изменений у девочек и более выраженном анаболическом росте в пубертатном периоде у мальчиков.

Полученные данные указывают на наличие двойного перекреста ростовых кривых по ИМТ — в 13 и 15 лет (см. табл. 1). Однако на всем возрастном интервале эти различия у мальчиков и девочек были невелики (в пределах 1 кг/м^2), а значимость различий обеспечивалась за счет больших выборок. По данным, приведенным W. Mueller и соавт. [6], половой диморфизм ИМТ в группе обследованных американских детей 8–17 лет отсутствовал (различия в пределах $0,1 \text{ кг/м}^2$), при этом значения ИМТ, начиная с 11,5 лет, были несколько выше у девочек.

Анализ изменений состава тела обследованных позволил уточнить структуру половозрастной изменчивости массы тела, так как ее изменения могли происходить за счет двух различных составляющих — тощей или жировой массы. Максимум относительных приростов массы тела в 11–12 лет у девочек и в 13–14 лет у мальчиков (см. рис. 3) соответствовали пики годового прироста безжировой массы (см. рис. 5). Последующее снижение годового прироста массы тела, в том числе безжировой массы, у девочек сопровождалось увеличением годового прироста жировой массы, максимум которого приходился на возраст 13–14 лет. Указанные изменения соответствуют представлениям о значимой роли развития жировой ткани у девочек в период полового созревания. У мальчиков 12–14 лет в период максимального прироста безжировой массы годовые приросты жировой массы были минимальны (см. рис. 5), что соответствует данным о ведущей роли развития скелетно-мышечной ткани у мальчиков в период полового созревания. Указанный эффект приводил к временному снижению %ЖМТ у мальчиков на возрастном интервале 11–15 лет (см. табл. 2).

Выявленное отсутствие перекрестов ростовых кривых для мальчиков и девочек по безжировой, жировой массе и %ЖМТ соответствует сведениям зарубежных исследований [6, 8, 19]. В отличие от наших данных, у американских подростков старше 15 лет, обследованных в 1991–1995 гг., наблюдалось снижение абсолютных значений жировой массы тела [6]. В сравнении с американскими детьми, в нашем исследовании значения %ЖМТ у мальчиков были выше с 15, а у девочек — с 12 лет [6]. В сравнении с английскими детьми, %ЖМТ у обследованных мальчиков был выше с 6–7, а у девочек — также с 12 лет [19], что указывает на более высокий уровень жираотложения у российских детей старшего возраста. С учетом различий использованного биоимпедансного оборудования этот вывод следует рассматривать как предварительный, поэтому при сопоставлении с зарубежными данными по составу тела основное внимание уделено сравнительной характеристике качественных изменений.

В отличие от центильных таблиц половозрастной изменчивости признаков, рассчитанных с использованием моделей GAMLSS (Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape) [10], нами использован иной способ описания данных для той же выборки: на основе дескриптивных статистик для возрастных подгрупп.

В связи с этим данные, представленные в табл. 1 и 2, несколько отличаются от приведенных в указанной работе.

Изучение возможностей использования массовых данных профилактического скрининга в центрах здоровья для мониторинга здоровья детей представляет повышенный интерес [9, 20]. Среди обследованных в центрах здоровья дети и подростки школьного возраста являются наиболее многочисленной и широко представленной группой пациентов. На репрезентативность таких данных указывают результаты сравнения с показателями выборочных исследований в школах Москвы [21] и Ростовской области [22]. В то же время анализ репрезентативности данных центров здоровья для взрослого контингента не проводился, а дети младше 5 лет не были представлены в силу ограничения на возраст пациентов в программном обеспечении анализаторов состава тела. Это явилось одним из оснований для выбора возрастного периода 5–18 лет при проведении исследования.

Распределения значений длины, массы тела и ИМТ существенно отличались от референтных данных ВОЗ, что указывает на актуальность разработки национального стандарта физического развития детей и подростков. Наиболее близкие исследования в этом направлении проводятся на базе ННПЦЗД (Москва). Например, в сборнике «Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации» под ред. А.А. Баранова и В.Р. Кучмы [3] представлена актуальная информация для составления региональных стандартов физического развития. Массовые данные центров здоровья, полученные в рамках единых методических принципов на однотипном оборудовании, могут быть также использованы для решения указанной задачи.

Ввиду демографической, климатической, социально-экономической и экологической неоднородности регионов России, вариативности антропометрических показателей детей и подростков [3, 10, 23] актуально изучение территориальных особенностей выявленных половых различий.

Ограничения исследования

Полученные по формуле L. Houtkooper и соавт. оценки состава тела верифицированы для детей 10–19 лет [12], поэтому необходима осторожность при интерпретации данных о составе тела детей младшего возраста. Вместе с тем выявленные основные особенности полового диморфизма относятся к возрастному периоду 10 лет и старше, т.е. в границах применимости указанной формулы. Как отмечалось выше, результаты сравнения полученных оценок состава тела с данными зарубежных исследований необходимо интерпретировать с осторожностью (до соответствующих уточнений) ввиду различий типов использованного биоимпедансного оборудования. В задаче исследования наряду с характеристической состава тела входили анализ полового диморфизма роста-весовых показателей и сравнение их с референтными данными ВОЗ. Данные антропометрических измерений были доступны для всего рассматриваемого возрастного диапазона.

Возрастные группы 5-летних мальчиков и девочек в нашей работе были представлены только детьми 5,0–5,5 лет (дети младше 5 лет в выборке отсутствовали). Поэтому данные на рис. 3 и 5 о годовом приросте показателей от 5 до 6 лет представляют изменения за 3/4 года, а не за целый год. Аналогично медианные значения признаков для 5-летних детей в табл. 1 и 2 соответствуют среднему возрасту 5,25, а не 5,0 года.

В связи с потенциальной значимостью информации, получаемой в центрах здоровья, для контроля хрониче-

ских неинфекционных заболеваний отметим, что в настоящее время централизованный сбор таких данных практически остановлен. Соответствующие организационные проблемы, включая прекращение государственного финансирования федерального информационного ресурса центров здоровья (ФИР ЦЗ), описаны в работах [9, 24]. С учетом изложенного считаем жизненно необходимым возобновление поддержки ФИР ЦЗ и включение данного ресурса в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). По инициативе ЦНИИОИЗ Минздрава России сбор данных, получаемых в центрах здоровья, был организован в 2012, 2014 и 2015 гг. «в ручном режиме» [9, 10, 25]. В представленной работе приведены результаты анализа данных за 2010–2012 гг. как наиболее полно изученных в других аспектах [10].

Заключение

Национальная сеть центров здоровья является уникальным источником массовых данных антропометрии и состава тела, собираемых в рамках профилактического скрининга населения России по стандартизованным методикам на однотипном оборудовании. Ранее была представлена обобщенная характеристика таких данных и опубликованы центильные таблицы изменчивости признаков. При этом подробный анализ половых различий не проводился.

Выявленные половозрастные особенности антропометрических данных российских детей и подростков в возрасте 5–18 лет, обследованных в центрах здоровья, согласуются с данными возрастной антропологии о наличии двойного перекреста ростовых кривых для мальчиков и девочек по длине и массе тела. В отличие от данных для длины тела, интервал двойного перекреста для массы тела был более узким по сравнению с традиционными данными. Это может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии средовых факторов, связанных с избыточным питанием и недостаточной физической активностью, что проявляется в повышенном уровне жировоголожения у мальчиков.

Ввиду неоднородности регионов России по уровню жизни, этническому составу, состоянию экологии и климата, вариативности основных антропометрических показателей актуально изучение территориальных особенностей выявленных половых различий. С учетом массовости, широты охвата населения и выявленных различий с референтными данными ВОЗ целесообразно использование данных, получаемых в центрах здоровья, при разработке национального стандарта физического развития детей и подростков.

Источник финансирования

Работа выполнена в ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России при поддержке Российского научного фонда (грант № 14-15-01085, рук. В.И. Стародубов).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы благодарят Д.В. Николаева за участие в организации исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучма В.Р. *Гигиена детей и подростков*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 476 с. [Kuchma VR. *Gigiena detei i podrostkov*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 476 p. (In Russ).]
2. Liu P, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health*. 2013;13:629. doi: 10.1186/1471-2458-13-629.
3. *Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации* / Под ред. Баранова А.А., Кучмы В.Р. Сборник материалов. Вып. VI. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 192 с. [*Fizicheskoe razvitiie detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii. Sbornik materialov*. Vypusk VI. Ed by Baranov A.A., Kuchma V.R. Moscow: Peditr'; 2013. 192 p. (In Russ).]
4. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
5. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health*. 2002;31(6 Suppl):192–200. doi: 10.1016/S1054-139X(02)00485-8.
6. Mueller WH, Harrist RB, Doyle SR, Labarthe DR. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in U.S. adolescents 8–17 years old: Project Heart Beat! *Am J Hum Biol*. 2004;16(2):135–150. doi: 10.1002/ajhb.20002.
7. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 1:S79–S85. doi: 10.1038/ejcn.2012.168.
8. Kim K, Hong S, Kim EY. Reference values of skeletal muscle mass for Korean children and adolescents using data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2011. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153383. doi: 10.1371/journal.pone.0153383.
9. Стародубов В.И., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Коростылев К.А. Федеральный информационный ресурс центров здоровья: современное состояние и перспективы развития // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2015. — Т.45. — №5 — С. 1. [Starodubov VI, Rudnev SG, Nikolaev DV, Korostylev KA. Federal Information Resource of Health Centres: current state and developmental perspectives. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2015;45(5):1. (In Russ.)] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/706/30/lang.ru/>. Ссылка активна на 08.04.2017.
10. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. *Биоимпедансное исследование состава тела населения России*. — М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. — 493 с. [Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. *Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naseleniya Rossii*. Moscow: RIO TsNIIOIZ; 2014. 493 p. (In Russ).]
11. Смирнов А.В., Колесников В.А., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А. *АВС-01 «Медасс»: анализатор оценки баланса водных секторов организма с программным обеспечением (руководство пользователя)*. — М.: НТЦ Медасс; 2009. — 38 с. [Smirnov AV, Kolesnikov VA, Nikolaev DV, Eryukova TA. *AVS-01 «Medass»: analizator otsenki balansa vodnykh sektorov organizma s programmyim obespecheniem (rukovodstvo pol'zovatelya)*. Moscow: NTTs Medass; 2009. 38 p. (In Russ).]
12. Houtkooper LB, Going SB, Lohman TG, et al. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(1):366–373.
13. who.int [Internet]. World Health Organization. Growth Reference Data for 5–19 years [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>.
14. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. doi: 10.2471/BLT.07.043497.
15. Никитюк Б.А., Чтецов В.П. *Морфология человека. Учебное пособие*. 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Изд-во МГУ; 1990. — 344 с. [Nikitjuk BA, Chtetsov VP. *Morfologiya cheloveka: uchebnoe posobie*. 2nd ed. updated and revised. Moscow: Izd-vo MGU; 1990. 344 p. (In Russ).]
16. Гребенникова В.В., Михайлова Л.А., Колодко В.Г. Компонентный состав тела детей г. Норильска // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2008. — №5 — С. 73–76. [Grebennikova VV, Mihajlova LA, Kolodko VG. Komponentnyi sostav tela detei g. Noril'ska. *Siberian medical review*. 2008;(5):73–76. (In Russ).]
17. Панасюк Т.В. Конституциональная принадлежность как основа прогноза роста и развития детей: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — СПб.; 2008. — 30 с. [Panasyuk TV. *Konstitutsional'naya prinaladlezhnost' kak osnova prognoza rosta i razvitiya detei*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2008. 30 p. (In Russ).]
18. Zheng W, Suzuki K, Yokomichi H, et al. Multilevel longitudinal analysis of sex differences in height gain and growth rate changes in Japanese school-aged children. *J Epidemiol*. 2013;23(4):275–279. doi: 10.2188/jea.je20120164.
19. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):598–602. doi: 10.1038/sj.ijo.0803232.
20. Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Косова С.А., и др. Анализ деятельности и перспективы развития центров здоровья для детей // *Российский педиатрический журнал*. — 2015. — Т.18. — №1 — С. 35–40. [Albitskiy VYu, Modestov AA, Kosova SA, et al. Analysis of the activities and prospects of development of health centers for children. *Russian journal of pediatrics*. 2015;18(1):35–40. (In Russ).]
21. Анисимова А.В., Руднев С.Г., Година Е.З., и др. Состав тела московских детей и подростков: характеристика репрезентативности данных биоимпедансного обследования в Центрах здоровья // *Лечение и профилактика*. — 2014. — №1 — С. 24–29. [Anisimova AV, Rudnev SG, Godina EZ, et al. The body composition of Moscow children and adolescents: evaluation of representativeness of data of bio-impedance examination in health centers. *Lechenie i profilaktika*. 2014;(1):24–29. (In Russ).]
22. Войнов В.Б., Кульба С.Н. Закономерности роста и физического развития мальчиков и девочек школьного возраста Ростовской области. Общие и частные феномены // *Новые исследования*. — 2016. — №1 — С. 5–22. [Voinov VB, Kul'ba SN. Zakonomernosti rosta i fizicheskogo razvitiya mal'chikov i devochek shkol'nogo vozrasta Rostovskoi oblasti. Obshchie i chastnye fenomeny. *Novye issledovaniya*. 2016;(1):5–22. (In Russ).]
23. Скоблина Н.А., Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Современные тенденции физического развития детей и подростков // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2013. — №8 — С. 9–12. [Skoblina NA, Kuchma VR, Milushkina OYu, Bokareva NA. Current trends of the physical development of children and adolescents. *ZNiSO*. 2013;(8):9–12. (In Russ).]
24. Стародубов В.И., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Коростылев К.А. О качестве данных профилактического скрининга в центрах здоровья и способе повышения эффективности бюджетных расходов // *Аналитический вестник Совета Федерации ФС РФ*. — 2015. — №44 — С. 43–49. [Starodubov VI, Rudnev SG, Nikolaev DV, Korostylev KA. O kachestve dannykh profilakticheskogo skringinga v tsentrakh zdorov'ya i sposobe povysheniya effektivnosti byudzhethnykh raskhodov. *Analiticheskii vestnik Soveta Federatsii FS RF*. 2015;44(597):43–49. (In Russ).]
25. Руднев С.Г., Николаев Д.В., Коростылев К.А., и др. Центры здоровья: технология обработки больших объемов данных профилактического скрининга // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2015. — Т.46. — №6 — С. 1. [Rudnev SG, Nikolaev DV, Korostylev KA, et al. Health centres: technology to process mass data on preventive screening. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2015;46(6):1. (In Russ.)] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/716/30/lang.ru/>. Ссылка активна на 08.04.2017.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Стародубов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России
Адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 619-00-70, **e-mail:** starodubov@mednet.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3625-4278>; **SPIN-код:** 7223-9834

Мельников Андрей Александрович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физического воспитания ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»
Адрес: 150000, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108, **e-mail:** a.melnikov@yspu.yar.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5281-5306>, **SPIN-код:** 1425-0018

Руднев Сергей Геннадьевич, кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник ФГБУН «ИВМ» РАН, ведущий научный сотрудник отделения анализа статистики здоровья населения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России
Адрес: 119333, Москва, ул. Губкина, д. 8, **e-mail:** sergey.rudnev@gmail.com,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-8429>, **SPIN-код:** 8611-4331

DOI: 10.15690/vramn770

Г.В. Волченкова, С.В. Кирюшенкова, А.И. Николаев,
В.Р. Шашмурина, Л.И. Девликанова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Сравнительное исследование количественного и видового состава дрожжеподобных грибов рода *Candida* у больных хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести

Обоснование. Пародонтит является главной причиной потери зубов у людей средней и старшей возрастных групп, что требует повышенного внимания исследователей к проблеме этиологии, патогенеза, диагностики и терапии данного заболевания. В настоящее время взаимодействие микробного содержимого зубной бляшки и локального тканевого ответа на нее рассматривается в качестве основной причины развития воспалительных заболеваний пародонта. Вместе с тем отечественные и зарубежные исследователи отмечают высокую частоту так называемых торпидных, или устойчивых, к антимикробной терапии форм пародонтита. **Цель:** изучить видовой и количественный состав грибов рода *Candida* в содержимом пародонтальных карманов у больных с разной степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита. **Методы.** Проведено нерандомизированное неконтролируемое ретроспективное исследование, в ходе которого изучены основные клиничко-рентгенологические показатели состояния пародонта и его обсемененность грибами рода *Candida* у людей с легкой, средней и тяжелой степенью хронического пародонтита. **Результаты.** Из 82 участников исследования сформированы четыре группы, три из которых составили больные хроническим генерализованным пародонтитом легкой, средней и тяжелой степени; четвертая группа пациентов — без признаков заболеваний пародонта. У обследованных контрольной группы частота выделения грибов рода *Candida* из содержимого десневой борозды составила 9,09%, у больных с патологией пародонта из пародонтальных карманов — 64,91%. Высокая обсемененность грибковой флорой (>6,0 КОЕ/мл) наблюдалась у всех больных хроническим пародонтитом. Всего выделено 40 штаммов *Candida* с преобладанием *Candida albicans*. **Заключение.** В результате проведенного исследования получены данные об увеличении обсемененности пародонта грибами рода *Candida* у больных пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми. Предполагаем, что наличие грибов рода *Candida* в пародонтальном кармане может рассматриваться и в качестве возможной составляющей этиологии хронического пародонтита, и как фактор, усугубляющий его течение. Дальнейшие исследования могут быть направлены на определение целесообразности и эффективности введения в комплексную терапию хронического пародонтита противогрибковых препаратов.

Ключевые слова: хронический пародонтит, грибы рода *Candida*, микробиологические исследования.

(Для цитирования: Волченкова Г.В., Кирюшенкова С.В., Николаев А.И., Шашмурина В.Р., Девликанова Л.И. Сравнительное исследование количественного и видового состава дрожжеподобных грибов рода *Candida* у больных хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести. *Вестник РАМН.* 2017;72(2):143–148. doi: 10.15690/vramn770)

Обоснование

Пародонтит — заболевание воспалительного характера, распространенность которого среди взрослого населения составляет около 98% и является основной причиной потери зубов у лиц старше 40 лет [1]. Причиной развития воспалительных заболеваний пародонта является взаимодействие микробного содержимого зубной бляшки и локального тканевого ответа на нее [2].

В настоящее время выделяют *Candida*-ассоциированную форму поражения пародонта, характеризующуюся избирательной инвазией грибов не только в десневой эпителий, но и в область периодонтальной связки. Распространенность данной формы пародонтита, по данным разных авторов, составляет от 10 до 62% [3, 4]. Считается, что наличие в тканях пародонта дрожжеподобных грибов рода *Candida* приводит к изменению клинической картины воспалительного процесса, увеличивает частоту его рецидивов [5].

Несомненный интерес также представляет изучение видового состава грибов рода *Candida* при пародонтите, поскольку различные их виды имеют неодинаковую чувствительность к применяемым антимикотическим и антисептическим препаратам [3, 6]. Это может обусловить

в дальнейшем безуспешность проводимой терапии, так как *Candida* могут использовать антибиотики в качестве источника питания, снижая при этом концентрацию лекарственных средств. Кроме того, попадая в организм человека, грибы действуют как метаболиты, вступают в конкурентные отношения с антибактериальными препаратами, приостанавливая их действие [7, 8].

Дальнейшее изучение качественного и видового состава грибов рода *Candida* пародонтальных карманов больных хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести является актуальным вопросом в стоматологии.

Цель исследования: изучение видового и количественного состава грибов рода *Candida* в содержимом пародонтальных карманов больных с разной степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита с целью оптимизации лечения.

Методы

Дизайн исследования

Нерандомизированное неконтролируемое одномоментное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия**Критерии включения пациентов в исследование:**

- лица обоего пола в возрасте 20–60 лет, жители г. Смоленска;
- санированная полость рта;
- наличие согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопутствующей сердечно-сосудистой или желудочно-кишечной патологии в декомпенсированной стадии, злокачественных новообразований, патологии эндокринной системы, психических заболеваний, органических поражений центральной нервной системы, ортодонтических конструкций, съемных протезов;
- проведение иммуносупрессивной или антимикробной терапии по поводу сопутствующей патологии в течение 3 мес до включения в исследование;
- полное отсутствие зубов.

Условия проведения

Обследование пациентов проведено в условиях ОГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 3» г. Смоленска, являющегося учебной базой Смоленского государственного медицинского университета; микробиологические исследования выполнены на кафедре микробиологии Смоленского государственного медицинского университета.

Продолжительность исследования

Анализ проводился за 2015 г.

Исходы исследования**Основной исход исследования**

Оценивали частоту выделения грибов рода *Candida* и степень обсемененности ими тканей пародонта. Низкой степенью обсемененности грибами считали lg КОЕ/мл 2,0–4,0. Высокой степенью — 6,0 и более.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали основные показатели состояния пародонта, их связь с результатом обсемененности тканей пародонта грибами рода *Candida* по результатам подсчета пародонтальных индексов.

Методы регистрации исходов

У всех пациентов проводили обследование полости рта по общепринятой методике с использованием основных и дополнительных методов исследования. Для обоснования диагноза и степени тяжести заболевания определяли индекс гигиены по Грину–Вермиллиону, модифицированный индекс кровоточивости десневой борозды — по Muhleman, пародонтальный индекс — по Russel, а также пародонтологический индекс нуждемости в лечении, глубину пародонтальных карманов, степень патологической подвижности зубов, свидетельствующие о распространенности и выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта. Проводили ортопантомографию.

Степень тяжести пародонтита определяли по следующим критериям [9]:

- 1) глубина пародонтального кармана;
- 2) подвижность зубов;
- 3) убыль костной ткани межальвеолярных перегородок (по ортопантомограмме).

G.V. Volchencova, S.V. Kiryushenkova, A.I. Nikolaev,
V.R. Shashmurina, L.I. Devlikanova

Smolensk state medical university, Smolensk, Russian Federation

A Comparative Examination of Quantitative and Specific Structure of Yeast Fungi of the *Candida* Genus Considering Patients with Chronic Generalized Periodontitis of Varying Severity

Background: Periodontitis is a major reason of tooth loss in people of middle and older age groups that requires more attention of researchers to the problems of etiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy of the disease. Currently, the interaction of the microbial content of dental plaque and local tissue response is considered to be the main reason for the development of inflammatory periodontal diseases. At the same time, Russian and foreign researchers mark a high frequency of so-called torpid or resistant to antimicrobial therapy forms of periodontitis. **Aim:** To study the specific and quantitative composition of a fungi of the *Candida* genus in the contents of periodontal pockets of patients with varying severity of chronic generalized periodontitis. **Materials and methods:** A non-randomized non-controlled retrospective research was conducted. We studied the main clinical and radiological indicators of periodontal status and its contamination with fungi of the *Candida* genus in people with mild, moderate, or severe chronic periodontitis. **Results:** Research participants enrolled in four groups: 1–3 groups included patients with chronic generalized light, medium and heavy periodontitis; group 4 included twenty-five subjects with no signs of periodontal disease. Among the examined patients from the control group, the frequency allocation of *Candida* from the contents of the gingival sulcus was 9.09%, patients with periodontal pathology of periodontal pockets — 64.91%. High contamination with fungal flora (more than 6.0 CFU / mL) was observed in all patients with chronic periodontitis. Total allocated 40 strains of *Candida* with a predominance of *Candida albicans*. **Conclusions:** The results of microbiological research confirmed an increase of contamination of periodontal with fungi of the *Candida* genus in patients with periodontitis if compared with healthy people. The degree of the contamination with fungi of the *Candida* genus decreased with increasing severity of periodontitis. It can be assumed that the presence of *Candida* fungi in the periodontal pocket can be considered as a possible component of the etiology of chronic periodontitis and as a factor aggravating it.

Key words: chronic periodontitis, fungi of the *Candida* genus, microbiological research.

(**For citation:** Volchencova GV, Kiryushenkova SV, Nikolaev AI, Shashmurina VR, Devlikanova LI. A Comparative Examination of Quantitative and Specific Structure of Yeast Fungi of the *Candida* Genus Considering Patients with Chronic Generalized Periodontitis of Varying Severity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):143–148. doi: 10.15690/vramn770)

Для пародонтита легкой степени характерны глубина пародонтального кармана до 3,5 мм, начальная степень деструкции костной ткани межзубных перегородок (менее 1/3) и кортикальной пластинки, явления остеопороза, при этом подвижности зубов не наблюдается, имеется кровоточивость десны.

Для пародонтита средней тяжести характерны глубина пародонтального кармана до 5 мм; резорбция костной ткани межзубных перегородок от 1/3 до 1/2 длины корня; патологическая подвижность зубов I–II степени.

Для пародонтита тяжелой степени характерны пародонтальные карманы больше 5–6 мм, II–III степень патологической подвижности зубов, резорбция костной ткани на величину более 1/2 длины корня; травматическая артикуляция.

В качестве материала для микробиологического исследования использовалось содержимое пародонтальных карманов. Забор материала для микробиологического исследования проводили утром натощак, до процедуры чистки зубов. Место забора материала — область с наиболее выраженными клинико-рентгенологическими признаками воспаления тканей пародонта. В пародонтальный карман вводили стерильный бумажный эндодонтический штифт № 25 таким образом, чтобы исключить контакт со слизистой оболочкой и поверхностью эмали, собирали содержимое, оставляя его в этом положении на 10 сек. Переносили штифт в пробирку с транспортной средой.

Для выделения культур дрожжеподобных грибов материал засеивали на хромогенный агар для *Candida* (глюкоза, хлорамфеникол, агар, пептон, хромогенная смесь) по методу J. Gold (1965) [9] в модификации В.Г. Мельникова и В.Н. Царёва (1992) [10]. Культивирование материала проводили в аэробных условиях при 37°C в течение 24 ч, затем при комнатной температуре — 48 и 72 ч.

На хромаре идентифицировали 5 видов грибов рода *Candida*: *C. albicans* — зеленые колонии, *C. tropicalis* — синие колонии, *C. krusei* — фиолетово-розовые колонии, *C. glabrata* — фиолетовые колонии, *C. parapsilosis* — бледно-фиолетовые колонии.

Для количественной оценки грибов рода *Candida* производили подсчет количества КОЕ/мл (колониеобразующие единицы) по формуле:

$$N=2 \times n \times k,$$

где n — число колоний микроорганизмов в последнем секторе, где отмечен рост; k — множитель равный 10², 10⁴, 10⁶ КОЕ для секторов 1, 2, 3 соответственно.

Этическая экспертиза

План и дизайн исследования согласован и одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (протокол № 3 от 2014).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Выборка рассчитывалась с учетом доверительной вероятности в 95%, доверительным интервалом ±5%, совокупность респондентов — 90. Целевой минимальный размер выборки составил 73 человека.

Методы статистического анализа данных

Для обработки полученных данных использовали элементы описательной статистики. Расчет показателей проводили с помощью математического пакета Statistica. Определяли среднюю арифметическую (M), медиану (Me), среднее квадратическое отклонение (σ), коэффи-

циент вариации (CV), среднюю ошибку средней арифметической (m) с помощью критерия Стьюдента при сравнении средних величин (t).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Для выполнения поставленной цели были обследованы 82 пациента, в числе которых 57 с различной степенью тяжести генерализованного пародонтита, из них мужчин 21/57 (36,8%), женщин 36/57 (63,2%), и 25 с интактным пародонтом, из них 11/25 (44%) мужчин, 14/25 (56%) женщин.

Сопутствующую патологию (заболевания сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем в компенсированных стадиях) имели 29/57 (50,9%) пациентов.

Все пациенты были разделены на четыре группы:

- I группа: 16/82 (19,51%) человек, из них 5 мужчин, 11 женщин с установленным диагнозом хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести;
- II группа: 25/82 (30,49%) человек, из них 9 мужчин, 16 женщин с установленным диагнозом хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести;
- III группа: 16/82 (19,51%) человек, из них 8 мужчин, 8 женщин с установленным диагнозом хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени;
- IV группа: 25/82 (30,49%) человек, из них 11 мужчин, 14 женщин без выраженных признаков заболеваний пародонта.

Первые три группы считали основными, четвертую — группой сравнения.

Основные результаты исследования

Результаты клинического обследования полости рта у пациентов разных групп представлены в табл.

Приведенные показатели свидетельствуют о том, что практически у всех пациентов выделенных групп гигиена полости рта оказалась удовлетворительной, на что указывают значения индекса Грина–Вермильона — более 1,6 баллов (норма 0,0–0,6). Полученные величины пародонтальных индексов в основных группах свидетельствовали о выраженных проявлениях воспалительных изменений в тканях пародонта и имели тенденцию к увеличению в зависимости от тяжести процесса.

У всех обследованных I, II и III групп выявлены рентгенологические признаки поражения пародонта.

Частота выделения грибов рода *Candida* из содержимого пародонтальных карманов у пациентов основных групп составила 64,91%, у обследованных группы сравнения (из содержимого десневой борозды) — 9,09%.

Частота выделения грибов рода *Candida* у пациентов всех групп представлена на рис. 1, видовой состав грибов рода *Candida* из пародонтальных карманов пациентов с разной степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита — на рис. 2.

Из материала 82 пациентов выделены 44 штамма грибов рода *Candida*. Частота их выделения в I группе составила 20,45% (9 штаммов), во II группе — 34,09% (15 штаммов), в III группе — 36,36% (16 штаммов), в IV группе — 9,09% (4 штамма). Различия статистически достоверны между основными группами и группой сравнения ($p < 0,05$).

Из содержимого пародонтальных карманов 57 пациентов с хроническим пародонтитом выделено 90,9%

Таблица. Клиническая характеристика состояния пародонта у пациентов, вошедших в исследование

Группа, пол		Модифицированный индекс кровоточивости десневой борозды, ед	Индекс гигиены по Грину–Вермильону, ед	Пародонтальный индекс, ед	Пародонтологический индекс нуждаемости в лечении, ед
I	М n=5	0,9±0,15	2,4±0,02	2,5±0,06	2,3±0,04
	Ж n=11	0,6±0,15	2,2±0,04	2,1±0,06	2,1±0,06
II	М n=9	1,7±0,15	2,8±0,17	3,2±0,18	3,2±0,04
	Ж n=16	1,6±0,15	2,4±0,15	2,4±0,19	3,2±0,06
III	М n=8	2,8±0,2	2,6±0,25	5,9±0,32	3,7±0,09
	Ж n=8	2,3±0,15	2,9±0,3	5,8±0,21	3,48±0,06
IV	М n=11	0,8±0,04	1,8±0,06	1,2±0,15	1,7±0,04
	Ж n=14	0,8±0,04	1,6±0,04	0,8±0,06	1,4±0,04
p		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

146

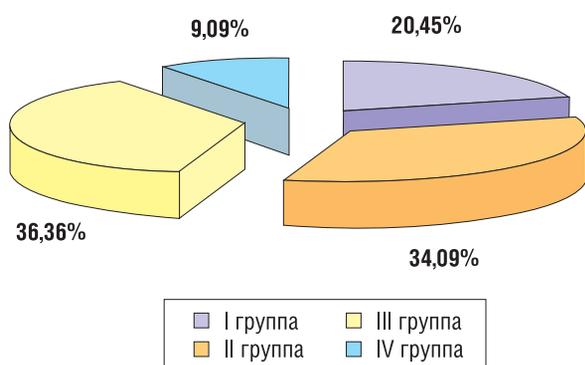


Рис. 1. Частота выделения грибов рода *Candida* у пациентов всех групп

всех кандид (40 штаммов), среди которых преобладал вид *C. albicans*. На втором месте по частоте выделения был вид *C. parapsilosis*, на третьем с равной частотой выделены *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Из содержимого десневой борозды пациентов с интактным пародонтом выделены 4 штамма *C. albicans*.

Высокая концентрация грибковой флоры (>6,0 КОЕ/мл) наблюдалась у всех больных хроническим пародонти- титом. При этом среднее значение lg КОЕ/мл у больных

первой группы (10,43±0,21 КОЕ/мл) оказалось выше, чем этот же показатель во второй и третьей группах (8,30±0,16 и 6,73±0,18 КОЕ/мл соответственно). Различия статисти- чески достоверны (p<0,05). В группе сравнения (IV) выявлена очень низкая степень обсемененности грибами (0,63±0,31 КОЕ/мл).

При сравнительном анализе клинической картины и обсемененности пародонтальных карманов грибами рода *Candida* в основных группах пациентов корреляции между ними не обнаружено.

Дополнительные результаты исследования

Полученные данные указывают на то, что имело место четкое увеличение всех индексных показателей в зависимости от тяжести воспалительного процес- са в пародонте у обследованных пациентов основных групп. Группы более отличались по пародонтальному индексу, индексу кровоточивости, менее — по индексу нуждаемости в лечении заболеваний пародонта, так как терапия требовалось всем пациентам с установленным диагнозом.

Гигиеническое состояние рта у мужчин и женщин, страдающих хроническим генерализованным пародонти- том, имело отличия. Показатели у женщин во всех груп- пах оказались лучше.

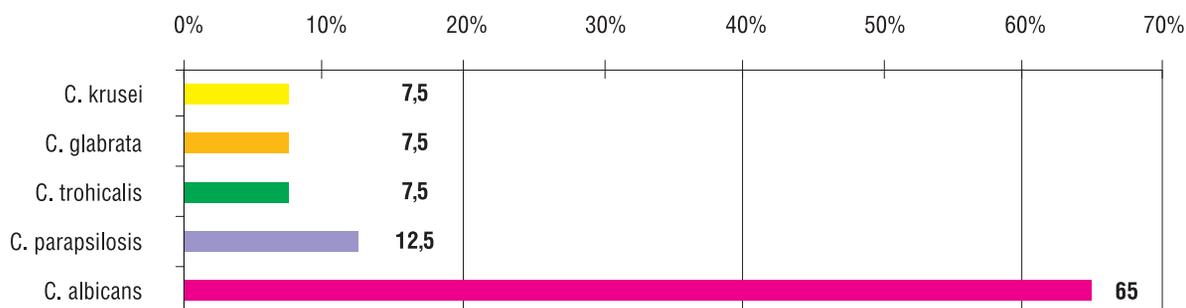


Рис. 2. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных из содержимого пародонтальных карманов пациентов с различной степенью тяжести пародонтита

Обсуждение

В данной работе представлены результаты изучения видового и количественного состава грибов рода *Candida* в содержимом пародонтальных карманов у больных с разной степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита. В качестве критерия высокой обсемененности принято значение lg КОЕ/мл $\geq 6,0$.

Практическая значимость исследования заключается в оптимизации консервативной терапии пародонтита путем использования его результатов при составлении и коррекции алгоритмов (протоколов) лечения больных.

Представленные данные свидетельствуют о значительной распространенности дрожжеподобных грибов рода *Candida* в микробиоценозе пародонтального кармана у включенных в обследование пациентов стоматологической поликлиники № 3 г. Смоленска, частота выделения которых у пациентов основных групп составила 64,91%, тогда как в группе сравнения — 9,09%. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Это дает основание предположить возможное влияние грибов рода *Candida* и продуктов их жизнедеятельности на возникновение и течение хронического пародонтита.

Резюме основного результата исследования

Высокая концентрация грибковой флоры ($> 6,0$ КОЕ/мл) наблюдалась у больных хроническим пародонтитом разной степени тяжести. Среднее значение lg КОЕ/мл у больных первой группы ($10,43 \pm 0,21$ КОЕ/мл) оказалось выше, чем этот же показатель во второй и третьей группах ($8,30 \pm 0,16$ и $6,73 \pm 0,18$ КОЕ/мл соответственно). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). В IV группе выявлена очень низкая степень обсемененности грибами *Candida* ($0,63 \pm 0,31$ КОЕ/мл).

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты перекликаются с результатами других исследователей, занимающихся данной проблемой [4, 7, 9, 11]. Как и в настоящем исследовании, в микрофлоре пародонтального кармана учеными были идентифицированы дрожжеподобные грибы рода *Candida*, что позволило предположить очевидную значимость их в качестве участника микробных ассоциаций при воспалительных и воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта.

Исследование частоты выделения и микробной обсемененности тканей пародонта грибами рода *Candida* в зависимости от степени тяжести пародонтита составляет новизну настоящего исследования. Нами установлено, что микробная обсемененность тканей пародонта гриба-

ми рода *Candida* у пациентов с легкой степенью тяжести оказалась выше, чем у лиц с более выраженными признаками заболевания пародонта (различия достоверны: $p < 0,05$). Видовое разнообразие грибов рода *Candida* наблюдалось во всех основных группах с преобладанием *C. albicans*, что необходимо учитывать при лечении больных.

Кроме того, в представленной работе проведено сопоставление клинико-рентгенологических показателей и основных пародонтальных индексов со степенью обсемененности грибами *Candida* у обследованных. Нами не выявлено зависимости между гигиеническим, пародонтальными индексами, рентгенологическими симптомами и степенью обсемененности пародонта грибами рода *Candida*. Таким образом, *Candida*-ассоциированный пародонтит представляет трудности для диагностики.

Заключение

Результаты проведенного микробиологического исследования подтвердили увеличение обсемененности тканей у больных пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми. Наличие грибов рода *Candida* в пародонтальном кармане может рассматриваться и как возможная составляющая этиологии хронического пародонтита, и как фактор, усугубляющий его течение.

Таким образом, микробиологическое исследование количественного и видового состава грибов рода *Candida* следует рекомендовать для внесения в протокол обследования больных, имеющих признаки заболеваний пародонта. Данное исследование позволит определить тактику патогенетического лечения больных хроническим пародонтитом. Дальнейшие исследования могут быть направлены на оценку целесообразности и эффективности применения противогрибковых препаратов для повышения эффективности антисептического воздействия на микрофлору тканей пародонта в составе базовой терапии.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Смоленского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов А.И. *Заболевания пародонта*. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2009. — 336 с. [Grudyanov AI. *Zabolevaniya parodonty*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. 336 p. (In Russ).]
2. Цепов Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта // *Пародонтология*. — 2009. — №1 — С. 7–12. [Tsepov LM, Goleva NA. Role of microbial flora in the development of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2009;(1):7–12. (In Russ).]
3. Островская Л.Ю., Бейбулатов Г.Д., Лепилин А.В. Факторы, влияющие на развитие кандидозно-ассоциированного пародонтита // *Российский стоматологический журнал*. — 2014. — №4 — С. 36–38. [Ostrovskaya LY, Beybulatov GD, Lepilin AV. Factors of influencing candida-associated periodontal disease development. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2014;(4):36–38. (In Russ).]
4. Чепуркова О.А. *Кандида-ассоциированный пародонтит. Диагностика. Лечение*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Омск; 2010. — 37 с. [Chepurkova OA. *Kandida-assotsirovannyi parodontit. Diagnostika. Lechenie*. [dissertation abstract] Omsk; 2010. 37 p. (In Russ).]
5. Чепуркова О.А. Прогнозирование степени обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при различных факторах риска (часть I) // *Институт стоматологии*. —

2009. — Т.1. — №42 — С. 78–79. [Chepurkova OA. Prognozirovanie stepeni obsemenennosti parodontal'nykh karmanov drozhzhopodobnymi gribami roda Candida Spp. u patsientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom pri razlichnykh faktorakh riska (chast' I). *Institut stomatologii*. 2009;1(42):78–79. (In Russ).]
6. Комлева А.С. *Оптимизация консервативного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с кандидо-флорой*: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Омск; 2010. — 22 с. [Komleva A.S. *Optimizatsiya konservativnogo lecheniya bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom, assotsirovannym s kandida-floroi*. [dissertation abstract] Omsk; 2010. 22 p. (In Russ).]
 7. Царев В.Н., Носик А.С., Сударикова С.А., Мезенцева Н.А. Принципы современной клинико-лабораторной диагностики инвазивной кандидозной инфекции // *Стоматолог*. — 2010. — №3 — С. 46–52. [Tsarev VN, Nosik AS, Sudarikova SA, Mezentseva NA. Printsipy sovremennoi kliniko-laboratornoi diagnostiki invazivnoi kandidoznoi infektsii. *Stomatolog*. 2010;(3):46–52. (In Russ).]
 8. Мелехов С.В. Роль дрожжеподобных грибов рода Candida в развитии патологии пародонта // *Маэстро стоматологии*. — 2007. — №2 — С. 72–75. [Melekhov SV. Rol' drozhzhopodobnykh gribov roda Candida v razvitii patologii parodonta. *Maestro stomatologii*. 2007;(2):72–75. (In Russ).]
 9. *Пародонтология. Национальное руководство* / Под ред. Л.А. Дмитриевой. — М.: Наука; 2013. — 712 с. [*Parodontologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Dmitrieva L.A. Moscow: Nauka; 2013. 712 p. (In Russ).]
 10. *Микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для студентов мед. вузов* / Под ред. В.Н. Царева. — М.: Практическая медицина; 2009. — 581 с. [*Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: uchebnik dlya studentov med. vuzov*. Ed by Tsarev V.N. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. (In Russ).]
 11. Суркова С.А. Особенности клинико-лабораторной диагностики инвазивной кандидозной инфекции слизистой оболочки полости рта // *Dental Forum*. — 2012. — №3 — С. 94. [Surkova SA. Osobennosti klinikalaboratornoi diagnostiki invazivnoi kandidoznoi infektsii slizистой obolochki polosti rta. *Dental Forum*. 2012;(3):94. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волченкова Галина Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 55-76-36, e-mail: gvalentiv@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1687-3645>, SPIN-код: 1355-6097

Кирюшенкова Светлана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 31-04-22, e-mail: svet-kiryusha@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9687-2107>, SPIN-код: 9054-7316

Николаев Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 55-07-01, e-mail: anicolaev@inbox.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1378-6538>, SPIN-код: 2687-8206

Шахмурина Виктория Рудольфовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 55-76-36, e-mail: Shahmurina@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5216-7521>, SPIN-код: 4199-4204

Девликанова Лилия Ильдаровна, ассистент кафедры стоматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (4812) 55-76-36, e-mail: devlikanova.l@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9367-6664>, SPIN-код: 5421-7863

DOI: 10.15690/vramn773

В.А. Бывальцев^{1, 2, 3, 4}, А.А. Калинин^{1, 2, 3}, С.К. Акшулаков⁵, А.Е. Кривошеин^{6, 7},
Т.Т. Керимбаев⁵, И.А. Степанов¹¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация² Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский,
Иркутск, Российская Федерация³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии,
Иркутск, Российская Федерация⁴ Иркутская государственная академия последипломного образования,
Иркутск, Российская Федерация⁵ Национальный центр нейрохирургии, Астана, Казахстан⁶ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация⁷ Клинический медико-хирургический центр, Омск, Российская Федерация

Мультицентровой анализ результатов применения прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF) и транскutánной транспедикулярной фиксации у пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника

149

Обоснование. Методика бокового поясничного межтелового спондилодеза для хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника разработана в начале 2000-х годов. Но при этом в современных литературных источниках отсутствует единый подход к ее использованию, а клинические исходы и рентгенологические результаты являются противоречивыми. **Цель исследования:** провести мультицентровой анализ клинических исходов и инструментальных данных использования методики прямого бокового межтелового спондилодеза (Direct lateral interbody fusion, DLIF) в сочетании с транскutánной транспедикулярной фиксацией у пациентов с одноуровневыми дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. **Методы.** В исследование включены 103 пациента (63 мужчины, 40 женщин, средний возраст 45,8±9,7 года), оперированных в нейрохирургических и вертебрологических отделениях Иркутска (Россия), Омска (Россия), Астаны (Казахстан), которым была выполнена операция DLIF с последующей транскutánной транспедикулярной стабилизацией. Динамическое наблюдение и комплексную клиническую и инструментальную оценку результатов лечения проводили в течение 18 мес после операции. **Результаты.** После симультанного декомпрессиивно-стабилизирующего вмешательства у всех пациентов отмечено уменьшение степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с 6,9±1,6 до 1,7±1,2 см ($p<0,001$) и улучшение качества жизни по индексу Освестри с 21,3±6,8 до 12,3±4,4% ($p<0,001$). По данным инструментальных методов обследования определена эффективная непрямая декомпрессия: увеличение размера межтелового промежутка в среднем его отделе по сравнению с дооперационным значением с 8,6±3,1 до 15,7±4,2 мм ($p<0,001$) и увеличение площади межпозвонковых отверстий — слева в среднем с 98,7±32,3 до 156,8±45,1 мм² ($p<0,001$), справа с 99,7±37,3 до 153,4±38,7 мм² ($p<0,001$). Также отмечено восстановление как сегментарного (с 10,2±3,8 до 13,6±6,7°; $p<0,001$), так и регионарного (с 32,8±5,9 до 48,2±7,3°; $p<0,001$) поясничного лордоза. Полноценный межтеловой спондилодез диагностирован у 87 (86,4%) пациентов. Осложнения наблюдались в 8,7% случаев. **Заключение.** Методика DLIF в сочетании с транскutánной транспедикулярной стабилизацией обладает высокой клинической эффективностью, подтвержденной значимым снижением выраженности болевого синдрома по ВАШ, улучшением качества жизни пациентов по индексу Освестри и низким количеством послеоперационных осложнений. Также описываемый симультанный минимально-инвазивный способ хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков позволяет восстановить сагиттальный профиль поясничного отдела позвоночника и осуществить эффективную стабилизацию оперированных позвоночно-двигательных сегментов с высокой степенью формирования межтелового костного блока.

Ключевые слова: поясничный отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, декомпрессия, боковой поясничной межтеловой спондилодез, LLIF, DLIF, XLIF.

Для цитирования: Бывальцев В.А., Калинин А.А., Акшулаков С.К., Кривошеин А.Е., Керимбаев Т.Т., Степанов И.А. Мультицентровой анализ результатов применения прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF) и транскutánной транспедикулярной фиксации у пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. Вестник РАМН. 2017;72(2):149–158. doi: 10.15690/vramn773

Введение

Боль в нижней части спины — наиболее распространенный симптом при поражении позвоночного столба, который испытывают от 54 до 80% людей, преимущественно трудоспособного возраста [1]. Доминирующей причиной развития болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника является патология межпозвоночных дисков [2]. Среди способов хирургического лечения дискогенных дегенеративных заболеваний наибольшей популярностью в мире пользуются минимально-инвазивные методики [3, 4].

Метод бокового поясничного межтелового спондилодеза (Lateral lumbar interbody fusion, LLIF) разработан в начале 2000-х годов как альтернатива традиционным передним и задним доступам к пояснично-крестцовому отделу позвоночника [5]. В специализированной литературе наиболее часто встречаются акронимы DLIF (Direct lateral interbody fusion) и XLIF (Extreme lateral interbody fusion), которые характеризуют идентичный боковой минимально инвазивный ретроперитонеальный хирургический подход к межпозвоночным дискам через малую поясничную мышцу (*mm. psoas*). Для унифицирования терминологии бокового поясничного межтелового спондилодеза считаем наиболее целесообразным использо-

вание термина «Direct lateral interbody fusion», который также используется в работах ряда авторов [6–8].

Преимуществом данного способа являются хорошая визуализация всех топографо-анатомических ориентиров в глубине раны и сохранение целостности передней, задней продольных связок и фасеточных суставов, что дополнительно обеспечивает стабильность фиксации и способствует эффективному межтеловому сращиванию [8–10]. Кроме того, методика позволяет избежать частых осложнений, наблюдаемых при выполнении передних (повреждение магистральных сосудов, ретроградная эякуляция, послеоперационная кишечная непроходимость, лимфоцеле, повреждение симпатического ствола) и задних (параспинальная мышечная денервация, повреждение твердой мозговой оболочки и нервных корешков при неправильном проведении фиксирующих элементов или чрезмерной их ретракции при установке кейджа) доступов [11–13].

Недостатком бокового межтелового спондилодеза являются анатомически обусловленное ограничение манипуляций на межпозвоночных дисках L_1-L_{II} , L_V-S_1 за счет вертикального хода нижних ребер и высокого стояния крыла подвздошной кости, а также необходимость интраоперационного нейромониторинга активности потенциалов спинно-мозговых корешков с целью исключения

V.A. Byvaltsev^{1, 2, 3, 4}, A.A. Kalinin^{1, 2, 3}, S.K. Akshulakov⁵, A.E. Krivoshein^{6, 7},
T.T. Kerimbayev⁵, I.A. Stepanov¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

² Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russian Federation

³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

⁵ National Centre of Neurosurgery, Astana, Kazakhstan

⁶ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁷ Clinical medical-surgical center, Omsk, Russian Federation

Multicenter Analysis of the Results of Application of Direct Lateral Interbody Fusion (DLIF) and Transcutaneous Transpedicular Fixation in Patients with Degenerative Disc Diseases of the Lumbar Spine

Background: The technique of lateral lumbar interbody fusion for the surgical treatment of patients with degenerative diseases of the lumbar spine was developed in the early 2000s. But at the same time in modern literature there is no uniform approach to the use this technique, clinical outcomes and radiological findings are contradictory. **Aims:** to conduct a multicenter analysis of clinical outcomes and instrumental data of direct lateral interbody fusion (DLIF) approach combined with transcutaneous pedicle fixation in patients with single-level degenerative disc diseases of the lumbar spine. **Materials and methods:** The study included 103 patients (63 men and 40 women, mean age 45.8 ± 9.7 years) who underwent surgery followed by DLIF transcutaneous pedicle fixation. The surgery was performed at neurosurgical and vertebral departments in Irkutsk (Russia), Omsk (Russia), and Astana (Kazakhstan). Dynamic observation and comprehensive clinical and instrumental evaluation of the treatment results were carried out for an 18-month period after surgery. **Results:** After the simultaneous decompressive-stabilizing intervention, in all patients we detected a decrease in the severity of pain syndrome on VAS — from 6.9 ± 1.6 to 1.7 ± 1.2 cm ($p < 0.001$), and improved quality of life index (Oswestry) — from 21.3 ± 6.8 to $12.3 \pm 4.4\%$ ($p < 0.001$). The instrumental methods of examination determined the effective indirect decompression: an increase in the size of interbody gap in the middle of its department compared with the preoperative value from 8.6 ± 3.1 to 15.7 ± 4.2 mm ($p < 0.001$) and an increase in the area of the intervertebral foramen (on the left with an average of 98.7 ± 32.3 and 156.8 ± 45.1 mm², $p < 0.001$; on the right — 99.7 ± 37.3 to 153.4 ± 38.7 mm², $p < 0.001$). We also registered the restoration of both the segmental (from 10.2 ± 3.8 to $13.6 \pm 6.7^\circ$, $p < 0.001$) and regional (from 32.8 ± 5.9 to $48.2 \pm 7.3^\circ$, $p < 0.001$) lumbar lordosis. Complete interbody fusion was diagnosed in 87 (86.4%) patients. Complications were observed in 8.7% of cases. **Conclusions:** DLIF technique combined with transcutaneous transpedicular stabilization has high clinical efficacy confirmed by significant reduction in the severity of pain according to VAS. The studied approach improves the quality of life of patients by Oswestry index and reveals a low number of postoperative complications. The described simultaneous minimally invasive method of surgical treatment in patients with degenerative disc diseases allows to restore the sagittal profile of the lumbar spine and implement an effective stabilization of the operated vertebral-motor segments with a high degree of formation of interbody bone block.

Key words: lumbar spine, degenerative diseases, decompression, direct lumbar interbody fusion (DLIF).

(**For citation:** Byvaltsev VA, Kalinin AA, Akshulakov SK, Krivoshein AE, Kerimbayev TT, Stepanov IA. Multicenter Analysis of the Results of Application of Direct Lateral Interbody Fusion (DLIF) and Transcutaneous Transpedicular Fixation in Patients with Degenerative Disc Diseases of the Lumbar Spine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):149–158. doi: 10.15690/vramn773)

повреждения разветвленной сети поясничного сплетения на нижних поясничных сегментах [14, 15].

В настоящее время для полноценной ригидной стабилизации трех опорных колонн позвоночно-двигательных сегментов с улучшением сроков формирования межтелового костного блока после выполнения DLIF используются системы задней стабилизации (транскutánные винтовые системы, трансфасеточная фиксация) и различные остеогенные препараты на основе костных морфогенетических белков (Bone morphogenetic proteins, BMP), деминерализованный костный матрикс, гранулы трифосфата кальция [16]. Немногочисленные исследования, посвященные изучению эффективности методики DLIF, указывают на противоречивые данные ее использования, при этом отсутствие больших мультицентровых клинических серий обуславливает актуальность данной работы.

Цель исследования: проведение мультицентрового анализа клинических исходов и инструментальных данных использования методики прямого бокового межтелового спондилодеза в сочетании с транскutánной транспедикулярной стабилизацией у пациентов с одноуровневыми дегенеративными заболеваниями межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено мультицентровое проспективное исследование, произведен ретроспективный анализ полученных данных.

Критерии соответствия

Критерии включения: одноуровневые дегенеративные заболевания межпозвоночных дисков (III–IV степени по классификации Pfirrmann) [17] со стенозированием фораминальных отверстий, резистентные к консервативной терапии.

Критерии исключения: ревизионные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства, ретроперитонеальные рубцово-спаечные изменения после оперативных вмешательств на органах забрюшинного пространства, рентгенологические признаки спондилолистеза, центральный стеноз позвоночного канала, значительное снижение минеральной плотности костной ткани (остеопороз).

Условия проведения

Исследование выполнено на базах Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница» на станции Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (Иркутск, Российская Федерация), отделения вертебрологии БУЗОО БУЗ «Клинический медико-хирургический центр» (Омск, Российская Федерация), отделения спинальной нейрохирургии и патологии периферической нервной системы АО «Национальный центр нейрохирургии» (Астана, Казахстан).

Хирургический доступ и выполнение непрямой декомпрессии нервных структур осуществляли по общепринятым в нейрохирургии стандартам с использованием операционного микроскопа OPMI Pentero (Carl Zeiss, Германия), ретракторной системы для минимально инвазивной хирургии Oracle (Synthes, Швейцария) с имплантацией кейджа Oracle (Synthes, Швейцария) и четырехвинтовой транскutánной транспедикулярной системы стабилизации Viper II (Synthes, Швейцария) под интраоперационным нейрофизиологическим контролем ISIS IOM System (Inomed, Германия).

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Продолжительность исследования

В исследуемой группе оценивали значения клинических и рентгенологических параметров до операции, при выписке и при контрольных обследованиях, рекомендованных через 6, 12, 18 мес после вмешательства. Медиана наблюдения — 21±2,5 мес.

Описание медицинского вмешательства

Каждому из участников исследования (n=103) выполнена операция на одном позвоночно-двигательном сегменте по стандартной методике DLIF под внутривенной анестезией с использованием искусственной вентиляции легких в положении на боку с подкладыванием валиков для выравнивания тела (рис. 1, А). После рентгенологической разметки выполняли разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в проекции пораженного межпозвоночного диска. Наружные (*mm. obliquus externus*) и внутренние (*internus abdominis*) косые мышцы живота со своими фасциями расслаивали и разводили при помощи ретракторов, органы брюшной полости отводили вентрально. Под рентгенологическим контролем определяли расположение дегенерированного межпозвоночного диска, визуализированные большую (*mm. psoas major*) и малую поясничную (*mm. psoas minor*) мышцы под интраоперационным нейрофизиологическим контролем расслаивали «тупым» путем. С помощью дополнительной флюороскопической верификации осуществляли установку ранорасширителя Oracle (Synthes, Швейцария) над передними и средними отделами межпозвоночных дисков (рис. 1, Б, В). В последующем выполняли микрохирургическую дискэктомию с межтеловым спондилодезом кейджем Oracle (Synthes, Швейцария) с рентгенологическим контролем расположения имплантата. В дно операционной раны помещали гемостатический материал Surgicel (рис. 1, Г). Затем производили послойное ушивание раны с пассивным дренированием забрюшинного пространства.

После этапа декомпрессии осуществляли переворот пациента на живот с последующей установкой через корни дуг канюлированных транспедикулярных винтов системы Viper II (Synthes, Швейцария) с использованием транскutánного инструментария под флюороскопическим контролем (рис. 1, Д, Е).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективная стабилизация оперированного сегмента с восстановлением сагиттального профиля поясничного отдела позвоночника и размеров фораминальных отверстий при помощи бокового поясничного межтелового спондилодеза кейджем и транскutánной транспедикулярной стабилизации при низкой травматичности вмешательства.

Дополнительные исходы исследования

Изучали пол, возраст, рост и вес пациентов. Исследовали технические особенности оперативного вмешательства: продолжительность операции, объем кровопотери, сроки госпитализации и время активизации пациента.

Методы регистрации исходов

Во всех трех нейрохирургических центрах использован единый протокол клинико-рентгенологической оценки результатов декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств на поясничном отделе позвоночника при

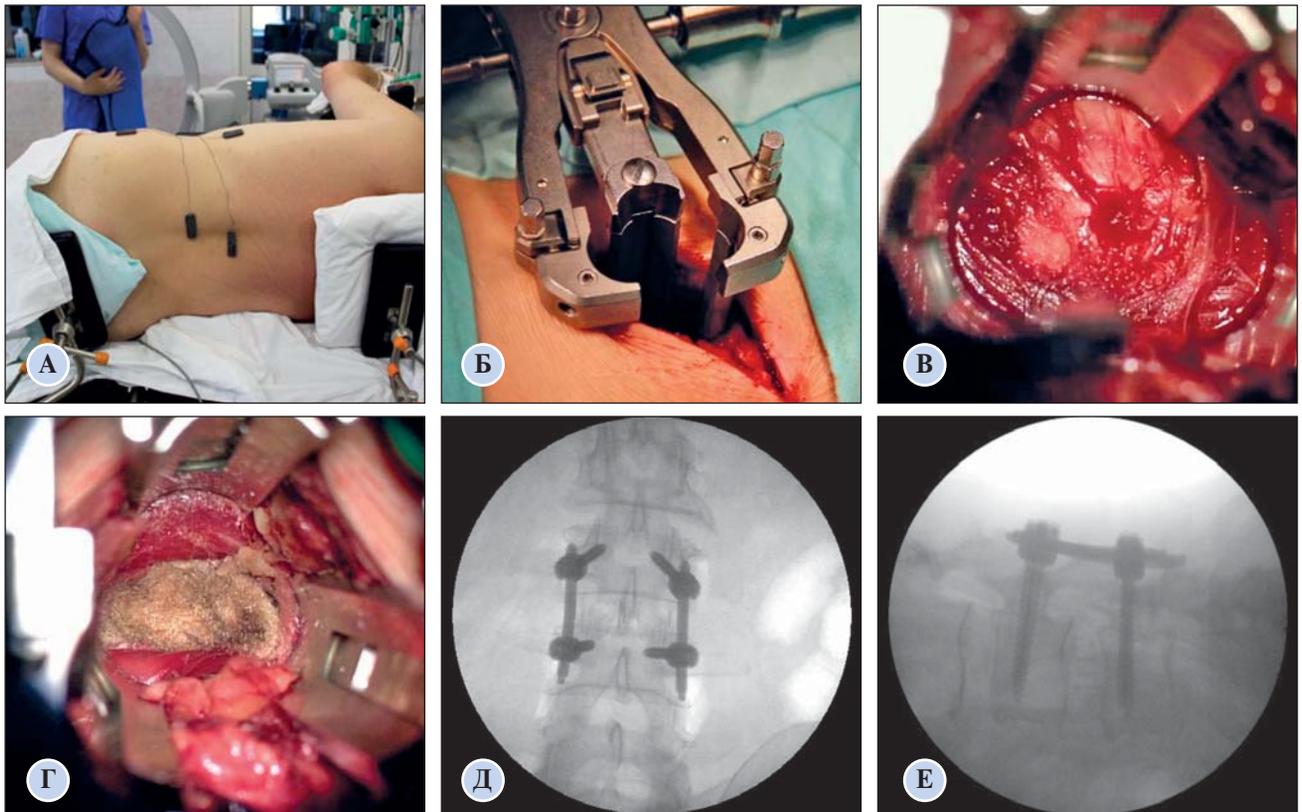


Рис. 1. Интраоперационные фотографии: А — положение пациента на операционном столе, Б — установка ранорасширителя Oacle (Synthez, Switzerland), В — вид операционной раны с визуализацией передних и средних отделов межпозвонковых дисков, Г — вид операционной раны после дискэктомии, установки кейджа и укладки гемостатического материала, Д — рентгенологический контроль положения элементов конструкции с помощью электронно-оптического преобразователя в прямой проекции, Е — рентгенологический контроль положения элементов конструкции с помощью электронно-оптического преобразователя в боковой проекции

дегенеративных заболеваний позвоночника, утвержденный ученым советом Иркутского государственного медицинского университета.

Исследование клинической эффективности проводили на основании изучения выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли; уровня качества жизни, связанного с проблемой в спине, — по индексу Освестри (Oswestry disability index, ODI) и хирургических осложнений.

Рентгенологические исходы оценивались:

- по поясничным спондилограммам: сагиттальный сегментарный угол — на уровне стабилизации, регионарный сагиттальный угол — на уровне верхних краев тел позвонков L_1 и S_1 (рис. 2, А–В);
- по магнитно-резонансным томограммам в сагиттальной плоскости: площадь фораминальных межпозвонковых отверстий с двух сторон (в mm^2), размер межтелового промежутка в среднем его отделе (в мм);
- по мультиспиральным компьютерным томограммам: степень спондилодеза — по шкале Bridwell [18].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 27.11.2015); каждый из включенных в исследование пациентов дал письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для обнаружения минимального клинически значимого различия в уровне качества жизни по классифи-

кации ODI в 10 баллов и при стандартном отклонении равном 15, 80% мощности исследования и статистической значимости (p) 5% достаточно 37 наблюдений в группе.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Описательные статистические данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. При сравнении клинических и рентгенологических данных до и после выполнения DLIF использованы парный t -тест Стьюдента и критерий Вилкоксона. Сопоставление качества жизни пациентов по индексу-опроснику ODI, степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) проведено с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Достоверными считали различия $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 103 пациента (63 мужчины, 40 женщин) в возрасте от 21 до 68 лет (средний возраст $45,8 \pm 9,7$ года). Средний рост и вес пациентов — $173,6 \pm 8,6$ см и $69,6 \pm 9,2$ кг соответственно. Локализация оперированных межпозвонковых дисков представлена в табл. 1: учитывая анатомические особенности, оперативные вмешательства выполнены преимущественно на уровне $L_{II}-L_{III}$ и $L_{III}-L_{IV}$ (93%).

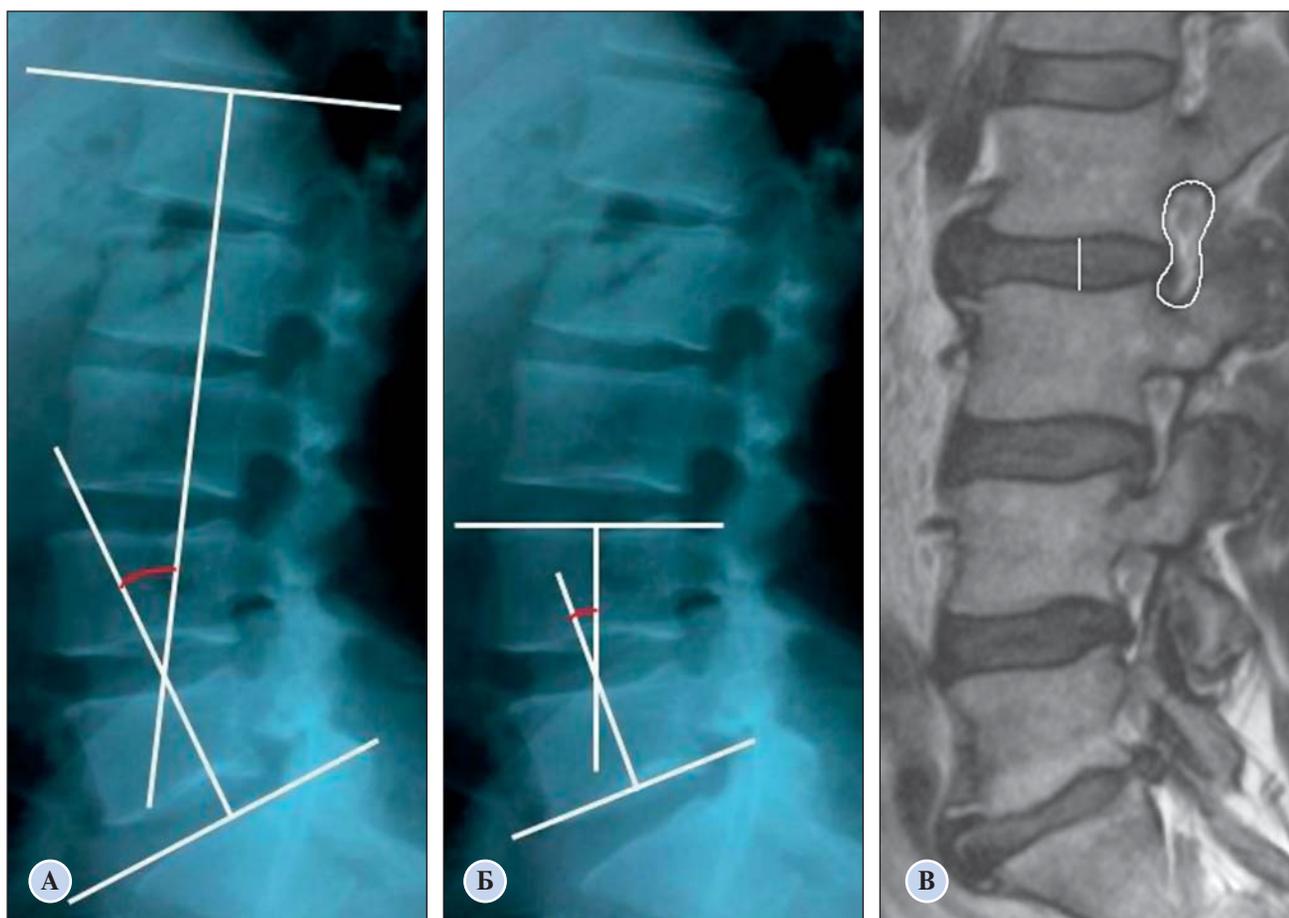


Рис. 2. Инструментальное исследование изменений сагиттального профиля пояснично-крестцового отдела позвоночника и резервных пространств в оперированном сегменте: А — регионарный сагиттальный угол, Б — сегментарный сагиттальный угол, В — размер межтелового промежутка в среднем его отделе и площадь межпозвонкового отверстия

Таблица 1. Локализация уровня поражения поясничного отдела позвоночника

Уровень поражения	Исследуемая группа пациентов (n=103)	
	Абс. число	Соотношение, %
L _I -L _{II}	3	3
L _{II} -L _{III}	57	55
L _{III} -L _{IV}	39	38
L _{IV} -L _V	4	4
Итого	103	100

Основные результаты исследования

После операции у всех пациентов отмечено существенное уменьшение интенсивности болевого синдрома — с $6,9 \pm 1,6$ до $2,1 \pm 1,2$ см при выписке и до $1,7 \pm 1,2$ см через 18 мес после операции ($p < 0,001$) (рис. 3, А). Исследование уровня качества жизни пациентов по индексу ODI позволило выявить положительную динамику функционального состояния после операции по сравнению с дооперационным уровнем — с $43,3 \pm 6,8$ до $23,8 \pm 4,7\%$ при выписке и $12,3 \pm 4,4\%$ в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,001$) (рис. 3, Б).

По результатам поясничной спондилографии определено значимое увеличение размера межтелового промежутка в среднем его отделе по сравнению с дооперационным значением — с $8,6 \pm 3,1$ до $15,7 \pm 4,2$ мм ($p < 0,001$) (рис. 4). Также установлено улучшение сагиттального профиля поясничного отдела позвоночника: увеличение сегментарного угла с $10,2 \pm 3,8$ до $13,6 \pm 6,7^\circ$ ($p < 0,001$)

и восстановление угла поясничного лордоза с $32,8 \pm 5,9$ до $48,2 \pm 7,3^\circ$ ($p < 0,001$).

После операции верифицировано увеличение площади межпозвонковых отверстий: слева в среднем с $98,7 \pm 32,3$ до $156,8 \pm 45,1$ мм² ($p < 0,001$), справа с $99,7 \pm 37,3$ до $153,4 \pm 38,7$ мм² ($p < 0,001$) (рис. 5, А, Б) без статистически значимых различий между правой и левой стороной ($p = 0,45$).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии степень спондиллодеза оценена как I и II по шкале Bridwell у 87 (84,5%) пациентов.

Дополнительные результаты исследования

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила $94,5 \pm 15,5$ мин. Средний объем кровопотери — $157,7 \pm 35,3$ мл. Все пациенты активизировались на следующие сутки после операции. Общая продолжительность пребывания больного в стационаре составила $9,3 \pm 1,6$ дня.

Нежелательные явления

В ходе исследования не обнаружено неблагоприятных последствий, связанных с непосредственной установкой стабилизирующих конструкций.

В группе пациентов верифицировано 9 (8,7%) осложнений: в 5 (4,9%) случаях выявлен локальный инфекционный процесс в области послеоперационной раны вследствие формирования межмышечной гематомы. Проведение курса антибактериальной терапии способствовало благоприятному заживлению послеоперационной раны без увеличения сроков госпитализации. У 2 (1,9%)

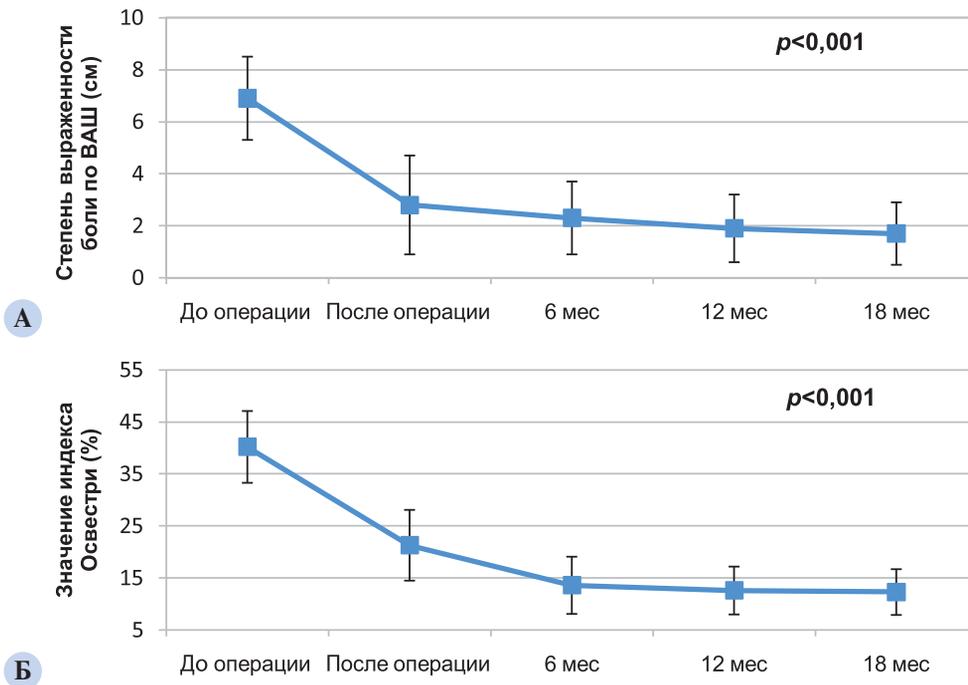


Рис. 3. Оценка клинических исходов пациентов исследуемой группы: А — динамика уровня болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), Б — динамика функционального состояния пациентов по индексу Освестри

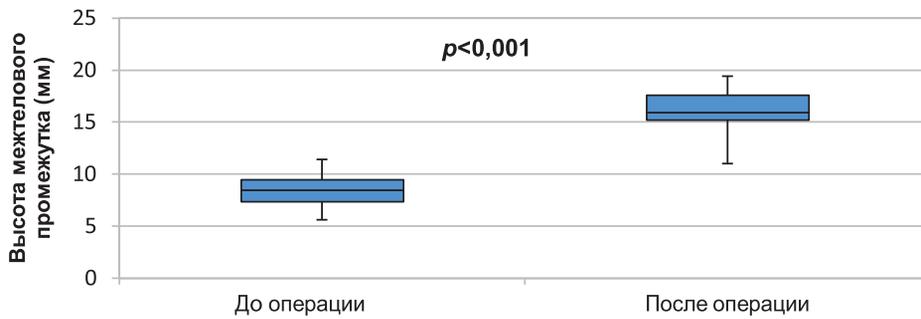


Рис. 4. Динамическая оценка изменений показателей высоты межтелового промежутка в среднем его отделе (мм) до и после выполнения оперативного вмешательства

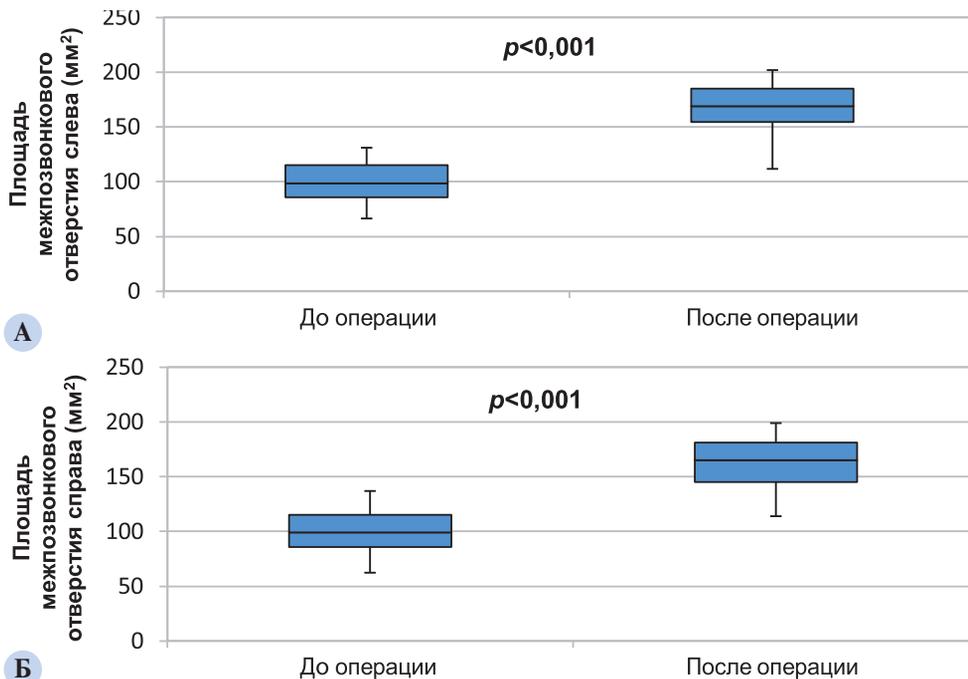


Рис. 5. Динамическая оценка изменений площади межпозвонкового отверстия (мм²): А — с левой стороны, Б — с правой стороны

пациентов возникли симптомы поражения бедренно-поясничного нерва (*n. genitofemoralis*) и у 2 (1,9%) — признаки повреждения латерального кожного нерва бедра (*n. cutaneus femoris lateralis*). Во всех случаях послеоперационная патология периферических нервов регрессировала в течение 2 мес после курса антиинфекционной терапии.

Обсуждение

Методика DLIF относится к минимально инвазивным декомпрессивно-стабилизирующим вмешательствам и позволяет сохранить переднюю, заднюю продольные связки и фасеточные суставы, что играет важнейшую роль в стабилизации позвоночно-двигательных сегментов. Кроме того, установка в межтеловой промежуток кейджа способствует не прямой декомпрессии корешков спинного мозга за счет увеличения размеров межпозвонковых отверстий. Используемый ранее способ изолированного DLIF с применением остеиндуктивного материала сменился симультанной (ставшей общепринятой) методикой, в которой боковой спондилодез дополняется системами задней стабилизации. Также доказано, что операция DLIF благоприятно влияет на состояние сагиттального баланса позвоночника [19, 20].

Клиническая эффективность вмешательства, по данным ряда исследований, оценивается по динамике болевого синдрома в послеоперационном периоде и восстановления качества жизни по индексу ODI, а малотравматичность методики подтверждается уровнем интраоперационной кровопотери и длительностью хирургического вмешательства.

Важно отметить, что клиническая эффективность методики DLIF неоднозначна. Так, в работе Y. Lee и соавт. [6] продемонстрирована высокая клиническая эффективность, подтвержденная снижением выраженности боли по ВАШ на 67,6% и улучшением качества жизни пациентов по индексу ODI с 39,9 до 11,1%. Но при этом в клинической серии исследований G. Malham и соавт. [21] отмечено уменьшение выраженности боли по ВАШ на 57,9% и улучшение качества жизни пациентов с 40,2 до 12,7%. J. Voyadzis и A. Anaizi [22] в своей клинической серии также подтвердили высокую клиническую эффективность на основании регресса болевого синдрома у пациентов по ВАШ на 89,9% и улучшения качества жизни с 44,4 до 10,5%.

При наличии признаков стеноза межпозвонкового отверстия значение его площади является одним из важнейших рентгенологических параметров эффективности оперативного вмешательства. R. Knight и соавт. [7] в своей клинической серии отметили увеличение значения площади межпозвонкового отверстия у пациентов на 35% после операции. По данным Y. Lee и соавт. [6], площадь межпозвонкового отверстия увеличилась на 37,5% с левой стороны и на 32% — с правой. При этом в обоих исследованиях достоверных различий в значениях площади межпозвонковых отверстий с правой и левой сторон не выявлено.

Объективным, достаточно простым и наиболее часто используемым способом динамической оценки восстановления пространственных взаимоотношений в оперированном отделе позвоночника является величина сегментарного и регионального угла. В клинической серии R. Johnson и соавт. [23] доказано достоверное увеличение значения сегментарного поясничного лордоза с 8,9 до 12,7° и регионального — с 32 до 48,6°. Результаты исследования P. Verjano и соавт. [24] также указали на увеличение

значения сегментарного лордоза с 9,9 до 10,3° и общего поясничного — с 33,5 до 46,4°.

По данным различных авторов, эффективный спондилодез (I и II степени по Bridwell) после выполнения методики DLIF выявляется в схожих количествах наблюдений. Так, при дополнительном использовании препарата Osteofil (Medtronic, Мемфис, Теннесси, США) эффективный спондилодез спустя 12 мес после операции отмечен в 87,8% случаев [19]. В работе P. Verjano и соавт. [24] спондилодез I и II степени по шкале Bridwell в катанезе 12 мес верифицирован в 89% случаев.

Частота возникновения неблагоприятных последствий при выполнении DLIF варьирует в широких пределах — от 0,7 до 62,7% [21, 25, 26]. Несмотря на минимально инвазивный характер вмешательства, частыми осложнениями являются болевой синдром в паховой области, слабость мышц сгибателей бедра, связанные с повреждением и отеком *mm. psoas major* и *minor* при выполнении ретроперитонеального доступа, и инфекционные осложнения в области послеоперационной раны. Использование нейрофизиологического контроля не позволяет во всех случаях избежать повреждения невралных структур, таких как *n. genitofemoralis*, *n. cutaneus femoris lateralis*, корешки пояснично-крестцового сплетения (*plexus lumbosacralis*) [27].

Таким образом, в специализированной литературе имеются неоднозначные сведения о клинических и рентгенологических исходах у пациентов, оперированных по методике DLIF. По нашему мнению, это связано с различными анатомическими изменениями позвоночно-двигательных сегментов и неоднородностью дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника, что обуславливает недостаточную степень не прямой декомпрессии, сагиттальный дисбаланс и отсутствие полноценного костного блока (III–IV степень по шкале Bridwell).

Использование стабилизации методом DLIF в сочетании с транскутанной транспедикулярной фиксацией в серии собственных наблюдений имело сопоставимые клинические результаты и рентгенологические исходы в сравнении с данными других опубликованных исследований, анализирующих боковой поясничной спондилодез (табл. 2).

В данной работе мы не планировали проведения сравнительного анализа различных способов спондилодеза. Побудительным моментом к ее выполнению послужил мультицентровой характер исследования клинически и анатомически схожей когорты пациентов для унифицирования подходов к выполнению методики DLIF, определения показаний и противопоказаний к ее осуществлению с целью оптимизации послеоперационных исходов при дегенеративных заболеваниях межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника.

Ограничение исследования

Ограничением данного исследования является лимитированная продолжительность наблюдения (18 мес), что не позволяет во всех случаях оценить формирование спондилодеза в оперированном позвоночно-двигательном сегменте и степень дегенерации смежных с оперированным межпозвонковых дисков у всех пациентов.

Однотипность использованных конструкций не позволяет оценить преимущества или недостатки различных стабилизирующих систем.

Ограничением исследования является и нечастая изолированная дегенерация одного позвоночно-двигательного сегмента и невозможность оценить смежные сегменты после стабилизации симптоматического уровня поражения.

Таблица 2. Сравнение опубликованных данных бокового поясничного спондиллоза с результатами настоящего исследования

Публикация	Количество исследуемых пациентов, п	Длительность катамнеза, мес	Длительность операции, мин	Объем кровотока, мл	Снижение болевого синдрома по ВАШ, %	Улучшение качества жизни по индексу Освестри, %	Значения сегментарного и регионального сагиттальных углов, град	Эффективный спондиллоз, %	Осложнения, %
[6]	90	8,5±5,8	39,2±18,4	-	на 67,6	с 39,9 до 11,1	Сегментарный — 9,9 до 11,1, регионарный — с 40,6 до 42,3	87,8	18,9
[21]	40	34,1 (24–60)	-	-	на 57,9	с 40,2 до 12,7	-	85	13
[22]	10	12	162	26,5	на 89,9	с 44,4 до 10,5	Сегментарный — 9,7 до 10,3	-	0,7
[7]	58	34	-	-	на 84,6	с 40,7 до 18,6	-	88,6	13,7
[23]	30	30	-	-	на 78,5	с 45,7 до 21,3	Сегментарный — с 8,9 до 12,7, регионарный — с 32 до 48,6	91	62,7
[24]	97	12,1 (6–28)	-	-	на 86,3	с 51,1 до 27,7	Сегментарный — с 9,9 до 10,3, регионарный — с 33,5 до 46,4	89	30,7
[25]	38	12	148,0±47,9	33,0±26,1	на 72	-	-	100	2,6
Собственные данные	103	21±2,5	94,5±15,5	157,7±35,3	на 73,5	с 21,3 до 12,3	Сегментарный — с 10,2 до 13,6, регионарный — с 32,8 до 48,2	86,4	8,7

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Заключение

Методика DLIF в сочетании с транскутанной транспедикулярной стабилизацией обладает высокой клинической эффективностью, подтвержденной значимым снижением выраженности болевого синдрома по ВАШ, улучшением качества жизни пациентов по индексу Освестри и низким количеством послеоперационных осложнений.

Описываемый симультанный минимально инвазивный способ хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвонковых дисков позволяет восстановить сагиттальный профиль поясничного отдела позвоночника и осуществить эффективную стабилизацию оперированных позвоночно-двигательных

сегментов с высокой степенью формирования межтелового костного блока.

Источник финансирования

Оригинальное исследование проведено в рамках научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 15-15-30037).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Belykh E, Giers M, Bardonova L, et al. The role of bone morphogenetic proteins 2, 7, and 14 in approaches for intervertebral disk restoration. *World Neurosurg.* 2015;84(4):871–873. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.011.
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Калинин А.А., Шашков К.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике дегенерации межпозвонкового диска // *Медицинская техника.* — 2016. — №4 — С. 29–32. [Byval'tsev VA, Stepanov IA, Kalinin AA, Shashkov KV. Difruzionno-vzveshennaya magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike degeneratsii mezhpozvonkovogo diska. *Med Tekh.* 2016;(4):29–32. (In Russ.)]
- Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г., и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2015. — Т.79. — №3 — С. 45–54. [Byval'tsev VA, Kalinin AA, Belykh EG, et al. Optimization of segmental lumbar spine instability treatment using minimally invasive spinal fusion technique. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2015;79(3):45–54. (In Russ.)] doi: 10.17116/neiro201579345-54.
- Anand N, Rosemann R, Khalsa B, Baron EM. Mid-term to long-term clinical and functional outcomes of minimally invasive correction and fusion for adults with intervertebral disk degenerative disease. *Neurosurg Focus.* 2010;28(3):E6. doi: 10.3171/2010.1.focus09272.
- Ozgur BM, Aryan HE, Pimenta L, Taylor WR. Extreme Lateral Interbody Fusion (XLIF): a novel surgical technique for anterior lumbar interbody fusion. *Spine J.* 2006;6(4):435–443. doi: 10.1016/j.spinee.2005.08.012.
- Lee YS, Park SW, Kim YB. Direct lateral lumbar interbody fusion: clinical and radiological outcomes. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;55(5):248–254. doi: 10.3340/jkns.2014.55.5.248.
- Knight RQ, Schwaegler P, Hanscom D, Roh J. Direct lateral lumbar interbody fusion for degenerative conditions: early complication profile. *J Spinal Disord Tech.* 2009;22(1):34–37. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181679b8a.
- Sharma AK, Kepler CK, Girardi FP, et al. Lateral lumbar interbody fusion: clinical and radiographic outcomes at 1 year: a preliminary report. *J Spinal Disord Tech.* 2011;24(4):242–250. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181ecf995.
- Shamji MF, Isaacs RE. Anterior-only approaches to scoliosis. *Neurosurgery.* 2008;63(3):139–148. doi:10.1227/01.neu.0000325486.92090.da.
- Rodgers WB, Gerber EJ, Patterson JR. Fusion after minimally disruptive anterior lumbar interbody fusion: analysis of extreme lateral interbody fusion by computed tomography. *SASJ.* 2010;4(2):63–66. doi: 10.1016/j.esas.2010.03.001.
- Baker JK, Reardon PR, Reardon MJ, Heggeness MH. Vascular injury in anterior lumbar surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993;18(15):2227–2230. doi: 10.1097/00007632-199311000-00014.
- Rajaraman R, Vingan P, Roth P, et al. Visceral and vascular complications resulting from anterior lumbar interbody fusion. *J Neurosurg.* 1999;91(1):60–64. doi: 10.3171/spi.1999.91.1.0060.
- Tiusanen H, Seitsalo S, Osterman K, Soini J. Retrograde ejaculation after anterior interbody lumbar fusion. *Eur Spine J.* 1995;4(6):339–342. doi: 10.1007/bf00300293.
- Wood KB, Devine J, Fischer D, et al. Vascular injury in elective anterior lumbosacral surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(9 Suppl):66–75. doi: 10.1097/brs.0b013e3181d83411.
- Bendersky M, Sola C, Muntadas J, et al. Monitoring lumbar plexus integrity in extreme lateral transposas approaches to the lumbar spine: a new protocol with anatomical bases. *Eur Spine J.* 2015;24(5):1051–1057. doi: 10.1007/s00586-015-3801-9.
- Glassman SD, Carreon LY, Djurasovic M, et al. Lumbar fusion outcomes stratified by specific diagnostic indication. *Spine J.* 2009;9(1):13–21. doi: 10.1016/j.spinee.2008.08.011.
- Pfirrmann C, Metzendorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(17):1873–1378. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011.
- Bridwell KH, Lenke LG, McEnery KW, et al. Anterior structural allografts in the thoracic and lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(12):1410–1418. doi: 10.1097/00007632-199506000-00014.
- Cappuccino A, Cornwall GB, Turner AW, et al. Biomechanical analysis and review of lateral lumbar fusion constructs. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(26 Suppl):361–367. doi: 10.1097/BRS.0b013e318202308b.
- Kepler CK, Sharma AK, Huang RC, et al. Indirect foraminal decompression after lateral transposas interbody fusion. *J Neurosurg Spine.* 2012;16(4):329–333. doi: 10.3171/2012.1.spine11528.
- Malham GM, Parker RM, Blecher CM, et al. Choice of approach does not affect clinical and radiological outcomes: a comparative cohort of ALIF and XLIF patients at 12 months. *Spine J.* 2014;14(11):54–60. doi: 10.1016/j.spinee.2014.08.141.
- Voyadzis JM, Anaizi AN. Minimally invasive lumbar transfacet screw fixation in the lateral decubitus position after extreme lateral interbody fusion: a technique and feasibility study. *J Spinal Disord Tech.* 2013;26(2):98–106. doi: 10.1097/BSD.0b013e318241f6c3.
- Johnson RD, Valore A, Villaminar A, et al. Pelvic parameters of sagittal balance in extreme lateral interbody fusion for degenerative lumbar disc disease. *J Clin Neurosci.* 2013;20(4):576–581. doi: 10.1016/j.jocn.2012.05.032.
- Berjano P, Langella F, Damilano M, et al. Fusion rate following extreme lateral lumbar interbody fusion. *Eur Spine J.* 2015;24 Suppl 3:369–371. doi: 10.1007/s00586-015-3929-7.

25. Rhee JW, Petteys RJ, Anaizi AN, et al. Prospective evaluation of 1-year outcomes in single-level percutaneous lumbar transfacet screw fixation in the lateral decubitus position following lateral transpoas interbody fusion. *Eur Spine J.* 2015;24(11):2546–2554. doi: 10.1007/s00586-015-3934-x.
26. Blizzard DJ, Gallizzi MA, Isaacs RE, Brown CR. Renal artery injury during lateral transpoas interbody fusion: case report. *J Neurosurg Spine.* 2016;25(4):464–466. doi: 10.3171/2016.2.SPINE15785.
27. Narita W, Takatori R, Arai Y, et al. Prevention of neurological complications using a neural monitoring system with a finger electrode in the extreme lateral interbody fusion approach. *J Neurosurg Spine.* 2016;25(4):456–463. doi: 10.3171/2016.1.SPINE151069.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», руководитель Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>, SPIN-код: 5996-6477

Калинин Андрей Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, врач-нейрохирург Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», научный сотрудник Иркутского научного центра хирургии и травматологии

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, тел.: +7 (3952) 63-85-28, e-mail: andrei_doc_v@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>, SPIN-код: 9707-8291

Акшулаков Серик Куандыкович, член-корреспондент НАН РК, профессор, председатель Правления АО «Национальный центр нейрохирургии» Астаны (Казахстан)

Адрес: 000010, Астана, проспект Туран, д. 34/1, тел.: +7 (7172) 62-11-00, e-mail: raim@rambler.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1781-6017>

Кривошеин Артём Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, врач травматолог-ортопед отделения вертебрологии БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр» г. Омска

Адрес: 664007, Омск, ул. Булатова, д. 105, тел.: +7 (3812) 27-54-23, e-mail: artem.krivoschein@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2633-7149>, SPIN-код: 4321-2422

Керимбаев Талгат Тынышбаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением спинальной нейрохирургии и патологии периферической нервной системы АО «Национальный центр нейрохирургии» Астаны (Казахстан)

Адрес: 000010, Астана, проспект Туран, д. 34/1, тел.: +7 (7172) 62-11-00, e-mail: kerimbaev_t@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0862-1747>

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, тел.: +7 (951) 632-66-35, e-mail: edmoilers@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>, SPIN-код: 5485-5316

Сергей Владимирович Борисевич



9 марта 2017 г. исполнилось 50 лет начальнику ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, члену-корреспонденту РАН, профессору Сергею Владимировичу Борисевичу.

Сергей Владимирович родился в семье военнослужащего в городе Бердичеве Житомирской области (Украина). Окончив в 1984 г.

с золотой медалью школу (Хмельник, Винницкая обл.), поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (Ленинград). После окончания академии в 1990 г. Сергей Владимирович был направлен для дальнейшего прохождения службы в распоряжение начальника 15-го Управления Министерства обороны СССР и назначен на должность младшего научного сотрудника отдела опасных вирусных инфекций вирусологического центра НИИ микробиологии МО СССР в Загорске (ныне ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Московская обл.).

В 48-м ЦНИИ Сергей Владимирович прошел все этапы своей научной карьеры: в 1991–1994 г. — младший научный сотрудник, в 1994–1996 — научный сотрудник, в 1996–1998 — старший научный сотрудник, в 1998–1999 — заместитель начальника отдела генетики вирусов. В марте 2000 г. возглавил научно-исследовательский отдел опасных вирусных инфекций. В 2007 г. был назначен заместителем начальника, а с 2010 — начальником научно-исследовательского управления разработки медицинских средств защиты против вирусных и риккетсиозных инфекций; в феврале 2011 г. — заместителем начальника института по научно-исследовательской работе, а с октября 2011 г. — начальником ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

В 1997 г. Сергей Владимирович защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению остаточной вирулентности рекомбинантных штаммов вируса вакцины, а в 2009 г. — диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук по проблеме изучения биологических свойств возбудителя лихорадки Западного Нила и разработке средств профилактики, диагностики и лечения одноименного заболевания. Профессор Сергей Владимирович Борисевич — известный российский военный биолог, специалист, формирующий противоэпидемические правила при работе с возбудителями особо опасных и экзотических инфекционных болезней, охватывающие теорию и практику защиты человека от опасных биологических факторов, разработку национальной системы противодействия биологическим угрозам в отношении террористических организаций, которые нашли свое отражение в ряде законодательных актов Российской Федерации и развитии профильных научных исследований. Впервые в Министерстве обороны Российской Федерации именно Сергеем Владимировичем были научно обоснованы направления совершенствования противоэпидемических мероприятий, позволившие своевременно купировать завозные случаи ряда опасных, особо опасных и экзотических инфекций на территории Российской Федерации. Формирование Сергеем Владимировичем мобильных диагностических групп Центра специальной лабораторной диагностики особо опасных и экзотических

инфекционных заболеваний Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Министерства обороны Российской Федерации (далее ЦСЛД), функционирующего уже в течение 15 лет на базе ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, позволило оказать консультативную и практическую помощь органам здравоохранения в 56 регионах нашей страны. Важно отметить, что при непосредственном участии С.В. Борисевича на базе ЦСЛД была организована посмертная диагностика бешенства в Российской Федерации. Кроме того, по результатам диагностических исследований в 2014–2015 гг. были внедрены в практику Российской Федерации 17 диагностических наборов для выявления РНК (ДНК) 26 возбудителей особо опасных и экзотических инфекционных заболеваний с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Непосредственно с участием профессора С.В. Борисевича была оценена противовирусная активность отечественных химиопрепаратов различного класса, интерферона и его индукторов в отношении ряда возбудителей особо опасных, опасных и экзотических инфекций, которая позволила внедрить в практику здравоохранения нашей страны два противогриппозных препарата — Ингавирин и Триазавирин, а также расширить показания индуктора интерферона Ридостина в отношении ортопоксвирусов, патогенных для человека.

С.В. Борисевич — высококвалифицированный специалист в области разработки средств защиты против опасных и экзотических вирусных и риккетсиозных инфекционных заболеваний. Лично и в соавторстве опубликовал свыше 310 научных работ, из них 2 монографии, 5 руководств, методические рекомендации, 12 патентов Российской Федерации. Под его руководством защищены 5 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Научно-практическая и педагогическая деятельность Сергея Владимировича сочетается с большой общественной работой. Он является членом Секции Совета РАН по исследованиям в области обороны (радиационная, биологическая безопасность и экологические проблемы), Военно-промышленной комиссии при Правительстве Российской Федерации, Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации, Научного совета по микробиологии. Кроме того, Сергей Владимирович возглавляет Диссертационный совет № 215.311.01 по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности 20.02.23 при ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России и входит в состав редакционных советов таких ведущих отечественных научных журналов, как «Вопросы вирусологии», «Проблемы особо опасных инфекций», «Биопрепараты: профилактика, диагностика, лечение».

С.В. Борисевич награжден орденом Почета и медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, ведомственными наградами.

Будучи «человеком науки», Сергей Владимирович является отличным организатором и руководителем такого многогранного и разнопланового коллектива, как коллектив ФГБУ «48 ЦНИИ» Министерства обороны Российской Федерации, пользуется заслуженным уважением всех его сотрудников.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Сергея Владимировича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия, долгих лет жизни и новых творческих успехов на благо отечественной медицинской науки и практического здравоохранения.

Юрий Иванович Пиголкин



23 марта 2017 г. исполнилось 65 лет заведующему кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, заслуженному врачу Российской Федерации, профессору Юрию Ивановичу Пиголкину.

Становление Юрия Ивановича как врача, ученого и руководителя в сфере медицинского образования и здравоохранения проходило на его родине — на Дальнем Востоке. В период с 1978 по 1983 г. был пройден путь от ассистента до заведующего кафедрой судебной медицины Владивостокского государственного медицинского института. В 1994 г. Юрий Иванович возглавил Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Приморского края. В течение 1995–2005 гг. научная и административная деятельность продолжалась в московском Российском центре судебно-медицинской экспертизы Минздрава РФ, где он работал последовательно заведующим танатологическим отделом, заместителем директора по научной работе и директором учреждения.

В настоящее время Юрий Иванович является членом Экспертного совета ВАК, председателем учебно-методической комиссии по судебной медицине Министерства образования и науки РФ, членом редколлегии журналов «Судебно-медицинская экспертиза» и «Вестник Авиценны», заместителем главного редактора журнала «Вестник судебно-медицинской экспертизы», руководителем Университетской клиники судебной медицины. Юрий Иванович — обладатель ряда почетных званий: лауреат Премии «Призвание» (2015), профессор Сианьского университета Цзяо Тун (Xi'an Jiaotong University, КНР; 2016); награжден медалью А.Д. Сперанского (2016).

Научный вклад Юрия Ивановича на сегодняшний день велик и многогранен. Среди основных направлений деятельности можно выделить такие, как разработка новых методов идентификации личности в условиях массового поступления погибших, установление возраста на основе гистологического исследования внутренних органов и костной ткани, разработка судебно-медицинских критериев диагностики острых отравлений наркотиками и наркоманий, определение прижизненности и давности механической травмы и др. На этом фоне особенно важным и значимым представляется вклад Ю.И. Пиголкина в изучение проблемы identifica-

ции личности, что стало основой для формирования нового научного направления — применение методов количественной возрастной морфологии для установления биологического возраста человека. Был предложен принципиально новый комплекс морфометрических, денситометрических и планиметрических признаков возраста по рентгенограммам кисти. Разработаны компьютерные технологии, включающие технику измерения количественных признаков, комплексные математические модели и алгоритм их применения.

Огромный практический опыт Юрия Ивановича, его фундаментальные научные знания были востребованы при выполнении самых сложных и ответственных судебно-медицинских экспертиз. Наряду с лучшими специалистами страны он участвовал в исследовании останков российского императора Николая II, членов его семьи и его приближенных, расстрелянных в 1918 г. В 2002–2004 гг. Юрий Иванович был председателем экспертно-консультативного совета Межведомственной комиссии при Президенте Российской Федерации по военнопленным, интернированным и пропавшим без вести. Эта деятельность оказала существенную помощь в работе 124-й Центральной медико-криминалистической лаборатории Министерства обороны Российской Федерации по идентификации останков военнослужащих, погибших в результате локального вооруженного конфликта.

В общей сложности под руководством Ю.И. Пиголкина было защищено 18 кандидатских диссертаций, в подготовке 14 докторских он был официальным консультантом.

Юрий Иванович — автор более 300 научных, практических и методических работ по судебной медицине, в числе которых 21 монография, 3 атласа, национальное руководство, 14 учебников для высшей школы, 3 методических руководства, 4 медицинские технологии, 2 авторских свидетельства и 7 патентов на изобретения.

В настоящее время ритм реформ в образовании и науке стремительно меняется. Перед коллективом, который возглавляет профессор Ю.И. Пиголкин, и перед ним лично встают принципиально новые и сложные задачи. Следует отметить, что лучшие традиции, заложенные Юрием Ивановичем, его разумная требовательность, знания, опыт позволяют преодолевать трудности, с оптимизмом строить новые планы, ставить цели в научной деятельности с последующим их достижением и реализацией.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», коллеги, близкие, друзья и многочисленные ученики сердечно поздравляют Юрия Ивановича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, долгих лет активной жизни, дальнейших творческих успехов на благо науки, здравоохранения и образования.

Юрий Анатольевич Рахманин



27 апреля 2017 г. исполнилось 80 лет со дня рождения директора ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России академика РАН Юрия Анатольевича Рахманина.

Юрий Анатольевич родился в г. Колпашево Томской области. В 1960 г. он окончил санитарно-гигиенический факультет I ММИ им. И.М. Сеченова по специальности «медико-санитарное дело», квалификация «врач», в 1965 г. — аспирантуру Института общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина АМН СССР. В 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изомеры нафталя в проблеме санитарной охраны водоемов, их сравнительная гигиеническая санитарно-токсикологическая оценка» (научный руководитель — член-корреспондент АМН СССР С.Н. Черкинский), в 1980 г. — докторскую диссертацию «Гигиенические основы дистилляционного опреснения воды для хозяйственно-питьевого водоснабжения» (научный консультант — академик АМН СССР Г.И. Сидоренко). После аспирантуры работал последовательно младшим и старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией (с 1970 г.). В период 1984—1985 гг. временно исполнял обязанности заместителя директора по научной работе ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России, с 2000 г. является его бессменным директором.

Свою научную деятельность Юрий Анатольевич посвятил теоретическим и практическим вопросам экологии человека и гигиены окружающей среды, гигиены воды и ее роли в формировании здоровья населения, где добился признания на международном уровне, в том числе как эксперт Всемирной организации здравоохранения. Результаты его исследований имеют выраженный приоритетный характер.

Ю.А. Рахманин — создатель нового научного направления гигиены искусственно получаемых опресненных питьевых вод и питьевых вод с динамичной молекулярной структурой на основе энергоинформационных воздействий и изменения ее изотопного водородно-кислородного состава. Ряд исследований посвящен вопросам водоснабжения экипажей космических аппаратов и морского флота, методологии гигиенического нормирования и медико-биологических исследований в области экологии человека и гигиены окружающей среды, а также методологическим основам оценки риска влияния факторов окружающей среды на здоровье населения.

Юрий Анатольевич внес существенный вклад в развитие научных основ и возглавил направления исследований по современным критериям, показателям и стандартам качества питьевой воды, искусственному пополнению запасов подземных вод, повышению барьерной роли водоочистных сооружений и устройств, созданию многофункциональных технологий кондиционирования качества воды, методологии изучения влияния качества питьевой воды, ее химического, в том числе макро- и микроэлементного, состава на состояние здоровья населения.

Юрий Анатольевич внес существенный вклад в развитие научных основ и возглавил направления исследований по современным критериям, показателям и стандартам качества питьевой воды, искусственному пополнению запасов подземных вод, повышению барьерной роли водоочистных сооружений и устройств, созданию многофункциональных технологий кондиционирования качества воды, методологии изучения влияния качества питьевой воды, ее химического, в том числе макро- и микроэлементного, состава на состояние здоровья населения.

По заказу Всемирной организации здравоохранения Ю.А. Рахманин разработал международный документ по медицинским аспектам опреснения воды (Guidelines on Health Aspects of Water Desalination). Участвовал в разработке руководства по контролю качества питьевой воды (Guidelines for Drinking Water

Quality; 1984). Под его руководством созданы научно-методологические основы оценки рисков и ущербов влияния факторов окружающей среды на здоровье населения, а также новое научное направление — медицина окружающей среды и донозологическая диагностика экологически обусловленных заболеваний.

Ю.А. Рахманин создал свою научную школу. Им подготовлено 20 докторов и 30 кандидатов наук. Он автор более 940 научных работ, в том числе 26 монографий, 2 руководств, 6 справочников, 18 книг, 6 учебников для медвузов, более 200 статей в центральной печати, более 170 работ на международном уровне, 1 книги (перевод с англ.); он редактор 34 книг, сборников научных трудов. Является соавтором 9 научных открытий, более 30 изобретений и патентов. Его научные разработки, подготовленные под личным руководством или при непосредственном участии, внедрены в практику в виде нормативно-методических документов санитарного законодательства (более 70). Юрий Анатольевич участвовал в подготовке 5 федеральных законов и Экологической доктрины Российской Федерации (за что в 2003 г. удостоен благодарности Президента Российской Федерации В.В. Путина), а также Концепции перехода Республики Казахстан к устойчивому развитию на 2007—2024 годы, утвержденной президентом страны Н.А. Назарбаевым.

Ю.А. Рахманин — блестящий организатор и крупный общественный деятель: он председатель научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды; вице-президент Российской академии естественных наук; академик Российской академии водохозяйственных наук, Российской экологической академии, Российской академии медико-технических наук, Международной академии наук, Международной академии информатизации, Международной академии наук о природе и обществе, Международной академии авторов научных открытий и изобретений, Международной славянской академии наук, образования, искусства и культуры; президент Международной ассоциации «Вода—Медицина—Экология»; почетный профессор Европейского (Германия) и Шаньдунского (Китай) университетов, ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана (Россия); почетный президент Евразийского центра воды; член президиума общественной организации «Российская ассоциация оценки рисков здоровью населения». В течение 30 лет был членом Экспертного совета ВАК. Юрий Анатольевич — председатель Ученого и Диссертационного советов Института, главный редактор журнала «Гигиена и санитария», член редколлегии и редакционных советов журналов «Экологический вестник России», «Медицина катастроф», «Вестник РАЕН», «Вестник Санкт-Петербургской госмедакадемии», «Экология человека», «Сибирь-Восток», международных журналов «Химия и технология воды», «Биосфера», Environment and Health.

За многолетний и плодотворный труд Ю.А. Рахманин отмечен рядом государственных и общественных наград, среди которых премии Госкомитета СССР по науке и технике (1976), Совета Министров СССР (1988), им. А.Л. Чижевского (1998) и им. В.А. Рязанова (1999), Благодарность Президента Российской Федерации (2003); медали «Ветеран труда» (1987), «300 лет Российскому Флоту» (1996), «В память 850-летия Москвы» (1997), «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2002), орден В.И. Вернадского (2014), серебряные медали от Европейской академии естественных наук (2015) и другие почетные отечественные и зарубежные награды.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Юрия Анатольевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и долгих лет активной творческой жизни!

Александр Анисимович Скоромец



28 марта исполнилось 80 лет всемирно известному ученому и клиницисту-неврологу, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заслуженному работнику высшей школы, Почетному доктору ряда медицинских вузов России, Украины, Королевского медицинского общества Великобритании, пожизненному прези-

денту Всероссийской ассоциации мануальной медицины, академику РАН Александру Анисимовичу Скоромцу.

А.А. Скоромец со своими учениками создал новую главу клинической неврологии — сосудистые заболевания спинного мозга: раскрыл особенности кровоснабжения спинного мозга, впервые показал наличие магистрального и рассыпного вариантов строения снабжающих спинной мозг радикуло-медуллярных артерий, систематизировал патогенетические факторы, которые приводят к ишемии спинного мозга и геморрагическим спинальным инсультам. На экспериментальной модели миелоишемии Александр Анисимович изучил эффективность многих вазоактивных препаратов с последующим внедрением их в лечебную практику. Предложил методики симптомов артериального (для диагностики артериовенозных аневризм в позвоночном канале) и венозного толчка (при дискогенно-венозной радикуломиелоишемии). Разработал классификацию клинических синдромов при ишемическом поражении спинного мозга. За серию публикаций по этой проблеме ему была присуждена Государственная премия Республики Молдова.

А.А. Скоромец первым применил метод гемосорбции в лечении больных при обострении рассеянного склероза, был одним из разработчиков мягких методик мануальной терапии при спондилогенной патологии нервно-мышечной системы. В совместной работе с сотрудниками института научно обосновал и впервые в истории России

внедрил мультидисциплинарную бригаду для лечения больных в остром периоде мозгового инсульта и на стадии постинсультной нейрореабилитации в стационаре или в амбулаторно-поликлинических условиях. Разработал и внедрил в повседневную практику методику оценки степени ишемии головного и спинного мозга по биомаркерам ишемии нервной системы. Им создана отечественная школа неврологов, подготовлено 32 доктора и более 80 кандидатов медицинских наук.

А.А. Скоромец более 40 лет заведует кафедрой неврологии и нейрохирургии в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова и столько же — занимает должность главного невролога Санкт-Петербурга (Ленинграда); он директор Научно-исследовательского института неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета имени академика И.П. Павлова, первый заместитель Всероссийского научного Общества неврологов, отличный лектор и высоковостребованный консультант-невролог. Александр Анисимович является членом редакционного совета нескольких журналов (Медицинский академический журнал, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Неврологический журнал им. В.М. Бехтерева, Мануальная медицина, Неврологический журнал и др.). Он автор более 1100 научных публикаций, в том числе 42 монографий, ряда учебников и учебных пособий для вузов.

За выдающиеся заслуги перед отечественной медициной Александр Анисимович отмечен высшими государственными наградами, в числе которых ордена «Во имя жизни на Земле», «Слава нации» 2-й степени и многие другие.

Бюро Отделения медицинских наук РАН, редколлегия журнала «Вестник РАМН», многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Александра Анисимовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия, удач, творческого долголетия и новых успехов на благо отечественных медицины и образования.

Олег Прокопьевич Щепин



6 апреля 2017 г. исполнилось 85 лет заслуженному деятелю науки Российской Федерации академику РАН Олегу Прокопьевичу Щепину.

Олег Прокопьевич родился в Костромской области. В 1955 г. окончил Пермский государственный медицинский институт и работал вначале врачом-ординатором, а затем

ассистентом кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1972 г. — докторскую.

У Олега Прокопьевича богатая трудовая биография: в 1963–1967 гг. был сотрудником Всемирной организации здравоохранения, в 1967–1977 г. — начальником Управления внешних сношений и членом коллегии Министерства здравоохранения СССР, в 1977–1981 гг. — заместителем заведующего отделом науки и учебных заведений ЦК КПСС, в 1981–1988 гг. — первым заместителем Министра здравоохранения СССР. В 1986 г. Олег Прокопьевич был назначен Председателем комиссии, руководившей ликвидацией медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. С 1988 по 2013 г. возглавлял Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья РАМН и до сих пор остается его научным руководителем. В 1974 г. Олег Прокопьевич создал в Центральном институте усовершенствования врачей первую в стране кафедру зарубежного здравоохранения и стал ее заведующим. В 1995–2005 гг. руководил кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения Российской медицинской академии последипломного образования.

Олег Прокопьевич — автор более 400 научных работ, в том числе монографий, учебников, руководств и рекомендаций, ставших настольными книгами большинства научных работников и организаторов здравоохранения. Он создатель научной школы: его ученики защитили около 50 диссертаций.

Особо стоит отметить труды О.П. Щепина по медицинскому страноведению, анализу становления и развития систем здравоохранения в развивающихся странах. Цикл его работ, посвященный проблемам тропической медицины и здоровья населения жарких стран, в 1979 г. отмечен премией им. П.Г. Сергиева АМН СССР. В 1985 г. разработанные Олегом Прокопьевичем и внедренные в практику теория и методы медицинской географии были удостоены Государственной премии. В 1982 г. опубликована монография О.П. Щепина и В.В. Ермакова, глубоко и детально раскрывающая эволюцию системы международного карантина, которая переведена на английский язык и издана в США. В 1993 г. под редакцией и при участии Олега Прокопьевича вышло первое в России Руководство по медицинской географии. В 1988 г. по его инициативе в Национальном НИИ общественного здоровья РАМН впервые в стране было начато изучение отечественного и зарубежного опыта страховой медицины. В 1992 г. издано четырехтомное руководство «Медицинское страхование», содержащее пакет авторских организационных технологий по переходу в России к медицинскому страхованию граждан.

В 2010 г. Олег Прокопьевич стал лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за цикл работ «Разработка и практическое применение мониторинга здоровья населения — основы совершенствования здравоохранения Российской Федерации».

В 2007 г. О.П. Щепину присвоены премия «Профессия — Жизнь» и титул «Выдающийся государственный деятель в области медицины и здравоохранения». Олег Прокопьевич награжден орденом Трудового Красного Знамени, двумя орденами Дружбы народов, двумя орденами «Знак почета», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Бюро Отделения медицинских наук РАН, редколлегия журнала «Вестник РАМН», многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Олега Прокопьевича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, неиссякаемой бодрости и новых творческих успехов на благо отечественной медицинской науки и здравоохранения.

DOI: 10.15690/vramn820

В.Н. Николенко, В.А. Кудряшова, В.Д. Макарова, Н.А. Ризаева, М.В. Оганесян

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Слово об учителе. Памяти замечательного педагога и ученого М.Р. Сапина

Михаил Романович Сапин — профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, почетный академик Российской академии медицинских наук с 1988 г., выдающийся представитель Московской анатомической школы середины XX — начала XXI в. С самого начала обучения в медицинском институте Михаил Романович заинтересовался ангиологией и лимфологией, изучению которых посвятил свою работу. Профессор М.Р. Сапин — автор более 30 учебных пособий для школ, колледжей и университетов, под его началом выполнены более 50 докторских и более 70 кандидатских диссертаций. М.Р. Сапин внес огромный вклад в развитие анатомической школы, оснащая кафедры широким ассортиментом сухих и влажных анатомических препаратов. Его великолепный преподавательский талант всегда высоко ценился не только студентами, но и сотрудниками кафедры, анатомами России и зарубежья. Академик М.Р. Сапин как человек великой силы воли преодолевал все препятствия, встречающиеся ему на жизненном пути, сохраняя себя и двигаясь вперед. В данной статье рассмотрены наиболее важные вехи в жизни великого ученого и учителя.

Ключевые слова: М.Р. Сапин, анатомия, учитель, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, РАМН, кафедра анатомии.

(Для цитирования: Николенко В.Н., Кудряшова В.А., Макарова В.Д., Ризаева Н.А., Оганесян М.В. Слово об учителе. Памяти замечательного педагога и ученого М.Р. Сапина. Вестник РАМН. 2017;72(2):164–166. doi: 10.15690/vramn820)

164

Анатомия — одна из сложнейших областей знаний и одна из фундаментальных наук в медицинском образовании. Она основа профессии врача не только как специалиста, но и как «человека среди людей» (Фёдор Углов). Однако, как известно, мертва любая наука без учеников, а ученики — вечные странники, если у них нет достойного учителя, мастера своего дела. Немало подобных примеров выносило на берег жизни стремительное течение истории. Одним из таких мастеров стал Михаил Романович Сапин, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, великий анатом и настоящий Учитель.

М.Р. Сапин (1925–2015) — один из ярчайших представителей мировой анатомической школы рубежа XX–XXI в.

[1]. Он родился 19 декабря 1925 г. в городе Середина-Буда Сумской области в семье школьных учителей. Не закончив школы, восьмиклассником в 1942 г. отправился на фронт: по словам Михаила Романовича, он никак не мог оставаться на оккупированной фашистскими войсками территории. «У войны — не женское лицо» — именно таким лейтмотивом сопровождался месяцы кровопролитной войны [2]. М.Р. Сапин был удостоен медали «За отвагу», которая стала его первой боевой наградой. Впоследствии он был награжден медалью Республики Беларусь «За операцию, сохранившую Минск» и орденом Красной Звезды за мужество и героизм, проявленные в боях.

Сведя счеты с войной, Михаил Романович не мог позволить себе не закончить школу: будучи поистине це-

V.N. Nikolenko, V.A. Kudryashova, V.D. Makarova, N.A. Rizaeva, M.V. Oganesyanyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

A Few Words about the Teacher.

In Memory of the Excellent Teacher and Scientist M.R. Sapin

M.R. Sapin (1925–2015) was a professor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, honorary academician of Russian academy of medical sciences (1988), and an outstanding representative of the Moscow anatomical school of the middle of XX — early XXI century. From the very beginning of his medical training, Mikhail Romanovich got interested in anatomy, especially in angiology and lymphology, and later concentrated on its studying. The author of more than 30 text books and guidelines for schools, universities, and colleges, Mikhail Romanovich was the doctoral and thesis advisor of 51 Ph.D. and approximately 70 MD dissertations. M.R. Sapin made a significant contribution to the development of anatomical education providing the departments with a various range of dry and wet specimens. His stunning and effective work as a tutor was highly appreciated by his students and colleagues, Russian and foreign anatomists. M.R. Sapin was the leader of the Laboratory of Functional Anatomy since 1972, president of the International Association of Morphologists (1992–2006), chairman of the expert commission of Higher Attestation Commission (1959–1994), etc. A man of a great willpower, M.R. Sapin faced a lot of obstacles in his life and research work but overcame that all successfully. The article presents the most important facts of anatomist's career and lifetime.

Key words: M.R. Sapin, anatomy, teacher, First Moscow Sechenov Medical University, Russian Academy of Medical science, anatomical department.

(For citation: Nikolenko VN, Kudryashova VA, Makarova VD, Rizaeva NA, Oganesyanyan MV. A Few Words about the Teacher. In Memory of the Excellent Teacher and Scientist M.R. Sapin. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):164–166. doi: 10.15690/vramn820)

леустремленным и старательным учеником, летом 1947 г. он получил аттестат о законченном среднем образовании, причем с весьма приличными оценками. И в 1950 г. Михаил Романович стал студентом университета, с которым его связывали последующие 65 лет учебы и работы. Без прикрас студент Михаил Сапин отмечал, что «в те послевоенные годы желание учиться у большинства было большим», и первым трудным предметом в старейшем храме науки стала анатомия [2]. Шли годы, сменялся курс за курсом, а труднейшая фундаментальная дисциплина сопровождала Михаила Романовича на протяжении всей студенческой жизни; на втором курсе он заинтересовался работой научного студенческого кружка при кафедре анатомии человека. Первым приоритетом в научных исследованиях студента стали «возрастные, половые и индивидуальные особенности органов нервной системы, в первую очередь периферических нервов, а также кровеносных сосудов». Михаил Романович активно работал, выступал с докладами, за что уже на пятом курсе был награжден грамотой Министерства здравоохранения «За активное участие в научной работе».

Но время не стоит на месте, и Михаил Сапин, будучи женатым студентом, выпускником 6-го курса, уже предполагал, куда он мог поехать по обязательному институтскому распределению, а именно в Белгород. Однако о данном желании уже через несколько дней стало известно ректору В.В. Кованову, который сыграл важную роль в судьбе Михаила Романовича, буквально убедив его не покидать стен родного института и поступать в аспирантуру при кафедре анатомии. Так и случилось: первого сентября 1956 г. Михаил Романович Сапин стал аспирантом при кафедре нормальной анатомии человека. В это же время кафедру возглавил Д.А. Жданов, который и стал научным руководителем его кандидатской диссертации «Лимфатическая система надпочечников человека». Уже в 1958 г. М.Р. Сапина назначили на должность ассистента кафедры анатомии, а в 1961 г. В.В. Кованов поручил ему организовать в институте вечернее отделение лечебного факультета [1]. С 1962 по 1966 г. работал заместителем декана вечернего лечебного факультета.

Когда Михаил Романович заканчивал аспирантуру, в 1959–60-х годах остро стоял вопрос о некоторой реконструкции наглядных учебных пособий и шкафов для их хранения. Здесь и дал о себе знать его потрясающий педагогический талант ученого. Тонко понимая потребности студентов и особенности преподавания материала, необходимые для наиболее фундаментального изучения анатомии, М.Р. Сапин подготовил рисунки шкафов, которые бы сохранили музейный характер и были адаптированы к академическим условиям музея. И этот вариант был одобрен Д.А. Ждановым: было заказано 70 шкафов с застекленными стенками и выдвигаемыми столиками по каждой стороне шкафа. Михаил Романович до того был поглощен своим делом и предан ему, что в течение полугода каждый месяц ездил в Ленинград, наблюдая за изготовлением музейных шкафов. Затем он решил видоизменить и анатомические столы в учебных комнатах, где проводились практические занятия на трупном материале: по поручению заведующего кафедрой М.Р. Сапин подготовил проект мраморных столов на жесткой основе. На этих столах уже более 50 лет многие поколения студентов осваивают азы своей будущей медицинской профессии.

Михаил Романович Сапин в 1959 г. приступил к работе над докторской диссертацией «Анатомо-функциональное исследование сосудов надпочечников и роль надпочечниковых вен в оттоке адреналина», защита которой состоялась в 1967 г., и Михаил Романович был избран по конкурсу на должность профессора кафедры анатомии; ученое звание профессора ему было присвоено в 1968 г. [2]. Сразу после защиты профес-

сор М.И. Кузин, ректор университета, поручил М.Р. Сапину организовать в институте факультет повышения квалификации преподавателей медицинских вузов, деканом которого он и стал. Потрясающий организаторский и педагогический талант Михаила Романовича нашли себе отраду: сменялись времена, и под неусыпным контролем и заботой профессоров родной институт расцветал, давая плоды, выпуская прекрасных специалистов и мастеров медицинского дела.

В августе 1971 г. после тяжелой болезни ушел из жизни заведующий кафедрой анатомии Д.А. Жданов, и в сентябре этого же года коллектив кафедры ПМГМУ избрал на эту должность Михаила Романовича Сапина [3]. А с 1967 по 1990 г. Михаил Романович занимал должность декана факультета повышения квалификации преподавателей.

Жизнь не стоит на месте: сыну академика М.Р. Сапина пришла пора поступать в институт, и Сергей пошел по стопам отца, в выборе ему также помогла вторая жена Михаила Романовича — Нина Стефановна.

По служебным вопросам, связанным с обсуждением научных проблем, М.Р. Сапину довелось побывать практически во всех крупных городах, где расположены медицинские институты; с академиком ездила и его супруга, которая, по словам Михаила Романовича, продолжала заботиться о нем даже во время командировок [4]. По словам сотрудников кафедры нормальной анатомии человека и коллег академика, М.Р. Сапин — «аксакал». Со всей России приезжали к Михаилу Романовичу за советом коллеги и ученики. Под его началом написаны и защищены более 70 кандидатских и 51 докторская диссертация [5].

М.Р. Сапин лично и в соавторстве опубликовал более 500 работ, в том числе 16 монографий [5]. Работая в области лимфологии и ангиологии, академик М.Р. Сапин опубликовал такие работы, как «Сосуды надпочечных желез» (1974), «Лимфатический узел» (1978), «Внеорганные пути транспорта лимфы» (1982), «Иммунная система человека» (1982, 1996), «Иммунные структуры пищеварительной системы» (1987), «Общая анатомия лимфатической системы» (1995), «Иммунная система, стресс и иммунодефицит» (2000), «Морфологи России в XX веке» (2001), «Регуляторные системы организма человека» (2003), «Академик Д.А. Жданов в науке и жизни» (к 100-летию со дня рождения) (2008). В архиве Михаила Романовича были авторские свидетельства и изобретения [6].

С 1972 г. Михаил Романович был заведующим лабораторией функциональной анатомии Института морфологии человека Академии медицинских наук (на общественных началах), с 1992 г. — заведующим кафедрой анатомии МГУ им. М.В. Ломоносова (по совместительству) [4].

С 1978 г. М.Р. Сапин — член-корреспондент, а с 1988 г. — академик Академии медицинских наук СССР (РАМН). Он был академиком Российской академии естественных наук (РАЕН), Международной академии наук высшей школы (JHEAS), Международной академии наук (JAS), Нью-Йоркской академии наук и других академий, а также почетным членом многих международных и национальных научных обществ [5].

Несмотря на плотный график работы и постоянные командировки, Михаил Романович сердцем принадлежал своему родному университету, его кафедре анатомии и, конечно, своим ученикам. Еще в 1980-е годы издательством «Медицина» был опубликован его учебник «Анатомия человека» в 2 томах [2], в котором удалось отразить современные позиции анатомической науки, а также учесть наиболее важные рекомендации учебно-методического характера, необходимые для подготовки будущих врачей и запросов клинической медицины. Этот учебник получил широкое распространение во всех медицинских вузах страны, переиздавался 7 раз,

переведен на национальные языки некоторых республик бывшего Союза, издан и на английском языке.

С 1974 г. М.Р. Сапин — заместитель председателя ВНОАГЭ, с 1988 г. — председатель этого научного общества, с 1992 по 2006 г. — президент Международной ассоциации морфологов (СНГ). С 1974 г. — председатель Проблемной комиссии «Функциональная анатомия» АМН СССР (затем РАМН), член Президиума ВНОАГЭ, член КУМСа МЗ РФ (с 1974 г. был председателем аналогичной комиссии Минздрава СССР), член редколлегии журнала «Морфология» и ряда других общественных организаций. С 1959 по 1994 г. был ученым секретарем, членом, а затем председателем Экспертной комиссии по морфологии, членом совета ВАК [5].

В дальнейшем на кафедре анатомии были написаны, подготовлены и изданы учебники, а также атласы анатомии для медицинских, педагогических, биологических, физкультурных вузов. Удалось издать учебники для медицинских училищ и колледжей, а также учебник для средней общеобразовательной школы. В последнее десятилетие прошлого — в начале этого века под его руководством было

опубликовано более 30 учебников по анатомии человека и других учебных пособий [5].

За успехи в педагогике М.Р. Сапину (в соавторстве) присуждены премия Правительства Российской Федерации и премия Президента РФ, премии АМН, присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ». Он награжден многими орденами и медалями [7].

Студенты и сотрудники кафедры искренне любили Михаила Романовича, для каждого он был не просто выдающимся ученым и великолепным преподавателем, но и Учителем, Учителем анатомии, Учителем науки и жизни.

Не часто история преподносит нам таких личностей, как Михаил Романович Сапин. И именно такие люди живут, освещая другим путь в науку, указывая дорогу к истине и правде. Именно такой человек рассказывает нам о жизни. И человек этот — Учитель.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сапин Михаил Романович. Сеченовский университет. 2016. [Mikhail Romanovich Sapin. Sechenovskii universitet. 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://old.lmsmu.ru/articles/73594/>. Ссылка активна на 19.03.2017.
2. Сапин М.Р. *Что думает М.Р. Сапин о своей многолетней службе*. — М.: Практическая медицина; 2015. — 79 с. [Sapin MR. *Chto dumayet M.R. Sapin o svoei mnogoletnei sluzhbe*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. 79 p. (In Russ).]
3. Прошли похороны известного российского анатома М.Р. Сапина. — М.; 2015. [Proshli pokhorony izvestneishogo rossiiskogo anatoma M.R. Sapina. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <https://regnum.ru/news/1909414.html>. Ссылка активна на 19.03.2017.
4. Сапин М.Р., Бочаров В.Я. *250 лет кафедре нормальной анатомии человека*. — М.: Практическая медицина; 2014. — 64 с. [Sapin MR, Bocharov VYa. *250 let kafedre normal'noi anatomii cheloveka*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. 64 p. (In Russ).]
5. *Морфологи России в XX веке: Кто есть кто в анатомии, гистологии, эмбриологии. Справочник* / Под ред. Сапина М.Р., Сатюковой Г.С., Швецова Э.В. — М.: Джангар; 2001. — 272 с. [Morfologi Rossii v XX veke: Kto est' kto v anatomii, gistologii, embriologii. Spravochnik. Ed by Sapin M.R., Satyukova G.S., Shvetsov E.V. Moscow: Dzhangar; 2001. 272 p. (In Russ).]
6. Никитюк Д.Б., Чава С.В. Михаил Романович Сапин (к 85-летию со дня рождения) // *Морфология*. — 2010. — Т.138. — №5 — С. 95–96. [Nikityuk DB, Chava SV. Mikhail Romanovich Sapin (k 85-letiyu so dnya rozhdeniya). *Morphology*. 2010;138(5):95–96. (In Russ).]
7. Шведавченко А.И., Кудряшова В.А., Оганесян М.В., Ризаева Н.А. 250 лет кафедре нормальной анатомии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова // *Морфологические ведомости*. — 2014. — №2 — С. 85–88. [Svedavchenko AI, Kudryashova VA, Oganesyans MV, Rizaeva NA. The 250th anniversary of the of human anatomy department of the First Moscow Sechenov medical university. *Morphological newsletter*. 2014;(2):85–88. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Николенко Владимир Николаевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-01-81, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, SPIN-код: 8257-9084

Кудряшова Валентина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-01-81, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0972-9231>, SPIN-код: 8143-8288

Макарова Вероника Денисовна, студентка 1-го курса специальности «лечебное дело» факультета ДОП ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2, e-mail: nika-99-99@mail.ru, тел.: +7 (499) 248-01-81,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6918-4934>

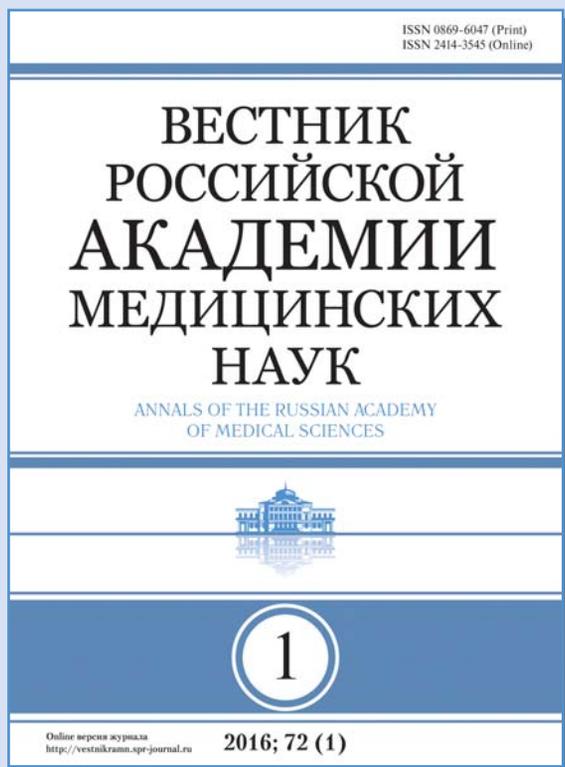
Ризаева Негория Алиагаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-01-81, e-mail: rizaevan@yandex.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>, SPIN-код: 3961-0030

Оганесян Марине Валиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-01-81, e-mail: marine-oganesyan@mail.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-5179>, SPIN-код: 6607-5271

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**

Подписной индекс 71488

Оплата по квитанции через отделения Почты России.

- **«Почта России»**

Подписной индекс П4838

Оплата по квитанции через отделения Почты России.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб.
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по тел. +7 (499) 132-72-04 или по электронной почте sales@nczd.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.
Телефон/факс: +7 (499) 132-72-04

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
 Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk
 Annals of the Russian Academy of Medical Sciences

Личный кабинет
 Логин:
 Пароль:
 Запомнить меня

главная о журнале зарегистрироваться поиск текущий выпуск архив новости авторам

Поиск

Все

Листать

- по выпускам
- по авторам
- по заглавиям
- по разделам

Отправить рукопись
 Правила для авторов
 Об издательстве
 Книги
 Подписка

Другие журналы издательства:

- Вопросы современной педиатрии
- Педиатрическая фармакология
- Онкопедиатрия

ВЫСТАВА АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ (ВАК)

Pub Med

Scopus

BIOSIS PREVIEWS

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА LIBRARY.RU

NLM Catalog

rnmj.ru

Главная > Том 72, № 1 (2017)
Вестник Российской академии медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал
 Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты заверенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, способствование в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в базах данных: Ulrich's International Periodicals Directory, Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO, РИНЦ.

Двулетний импакт-фактор РИНЦ - 1,070
 SJR (SCImago Journal Rank) (2015) : 0.116

Indicator	2008-2015	Value
SJR		0.12
Cites per doc		0.08
Total cites		60

www.scimagojr.com

SCImago. (2007). SJR — SCImago Journal & Country Rank. Retrieved April 05, 2016, from <http://www.scimagojr.com>

IPP (Impact per Publication) (2013) : 0.090
 SNIP (Source Normalized Impact per Paper) (2013) : 0.120

ОТПРАВИТЬ РУКОПИСЬ

Главный редактор
 Дедов И.И.

Облако тегов

адаптация ангиогенов
 алопат Артериальная гипертензия беременность бронхиальная астма
 воспаление ДЕТИ
 диагностика иммунный ответ иммуно клеточная терапия недоношенные дети оксид азота подростки профилактика реперфузия сахарный диабет
 стволовые клетки туберкулез цитокины

Atom VALID

Crossref

Подписка
 Войдите, чтобы подтвердить подписку

ANDROID APP ON Google play

168

Уважаемые коллеги!



Напоминаем, что редакция журнала принимает статьи на рецензию только при размещении их в личном кабинете автора на сайте журнала «Вестник Российской академии медицинских наук».

Все архивы сайта находятся в открытом доступе, за исключением последних шести выпусков журнала.

Каждый автор может прислать перевод своей статьи для размещения на англоязычном ресурсе сайта.