

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 2(12) 2013 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Выходит 4 раза в год

Учредитель

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

Адрес редакции

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
здание Научно-исследовательского центра,
левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

Телефон редакции

(495) 609-14-00, доб. 3018

Директор издательства: Г.В. Кондрашов

Выпускающий редактор: И.А. Емелин

Верстка: Е.В. Комарова

Корректор: И.А. Емелин

Издатель

Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной
медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>
Подписной индекс в объединенном каталоге агентства
«Пресса России» — 29124

Формат 60х90 1/8. Печ. л. 12,5.
Печать цифровая. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

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

ISSN 2218-7332

Главный редактор

Editor-in-Chief

П.В. Глыбочко P.V. Glybochko

Заместитель главного редактора

Deputy Editor-in-Chief

В.Н. Николенько V.N. Nikolenko

Ответственный секретарь

Executive Secretary

Ю.В. Несвижский Yu.V. Nesvizhsky

Редакционная коллегия

Editorial Collegium

О.И. Адмакин	O.I. Admakin (Россия)
Е.И. Алексеева	E.I. Alekseeva (Россия)
И.Н. Денисов	I. N. Denisov (Россия)
Н.Н. Камынина	N.N. Kamynina (Россия)
И.И. Краснюк	I.I. Krasnyuk (Россия)
П.Ф. Литвицкий	P.F. Litvitsky (Россия)
В.И. Подзолков	V.I. Podzolkov (Россия)
Г.В. Раменская	G.V. Ramenskaya (Россия)
В.А. Решетников	V.A. Reshetnikov (Россия)
А.А. Свистунов	A.A. Svistunov (Россия)
С.В. Смердин	S.V. Smerdin (Россия)
В.В. Фомин	V.V. Fomin (Россия)
И.М. Чиж	I.M. Chizh (Россия)
Е.В. Ших	E.V. Shikh (Россия)

Редакционный совет

Editorial Board

Ю.Г. Аляев	Yu.G. Alyaev (Россия)
А.А. Баранов	A.A. Baranov (Россия)
Г. Барбали	G. Barbagli (Италия)
Ю.Н. Беленков	Yu.N. Belenkov (Россия)
Л.А. Бокерия	L.A. Bokeriya (Россия)
А.И. Вялков	A.I. Vyalkov (Россия)
Э.И. Гальперин	E.I. Galperin (Россия)
С.В. Готье	S.V. Gotje (Россия)
И.И. Дедов	I.I. Dedov (Россия)
Н.А. Лопаткин	N.A. Lopatkin (Россия)
Н.А. Мухин	N.A. Mukhin (Россия)
Г.Г. Онищенко	G.G. Onishchenko (Россия)
В.И. Покровский	V.I. Pokrovsky (Россия)
А.В. Решетников	A.V. Reshetnikov (Россия)
Р. Риенмюллер	R. Rienmüller (Австрия)
Х.Э. Санер	H.E. Saner (Швейцария)
В.П. Сергиев	V.P. Sergiev (Россия)
А.Н. Стрижаков	A.N. Strizhakov (Россия)
Г.Т. Сухих	G.T. Sukhikh (Россия)
А.Л. Сыркин	A.L. Syrkin (Россия)
Й.-М. Танген	J.-M. Tangen (Норвегия)
С.К. Терновой	S.K. Ternovoi (Россия)
А.Ф. Черноусов	A.F. Chernousov (Россия)
В.И. Чиссов	V.I. Chissov (Россия)
Б. Эдвин	B. Edwin (Норвегия)
Н.Н. Яхно	N.N. Yakhno (Россия)

«ХИРУРГИЯ»

«SURGERY»

*В.К. Гостищев,
М.А. Евсеев*

Заведующий кафедрой общей хирургии,
декан медицинского факультета,
проректор, ректор Императорского
Московского университета Аркадий
Алексеевич Альфонский и его роль в
совершенствовании
преподавания клинических дисциплин
и развитии медицинского факультета

5

*V.K. Gostishchev,
M.A. Evseev*

Head of the chair of general surgery,
medical school dean, vice chancellor,
rector of the Imperial University
of Moscow Arkady A. Alfonsky
and his role in improving the
teaching of clinical disciplines and
the development of the medical
faculty

*А.Ф. Черноусов, В.В. Левкин,
А.В. Егоров, С.С. Харнас, Т.В. Хоробрых,
Н.В. Гагарина, Н.С. Горовая,
В.Я. Заводнов, В.Б. Лощенов,
Н.Л. Охотникова, Е.Ю. Патока,
С.К. Терновой, Е.В. Фоминых,
О.В. Огнева*

Современные технологии
в своевременном выявлении
и дифференциальной
диагностике рака желудка

10

*A.F. Chernousov, V.V. Levkin,
A.V. Egorov, S.S. Kharnas,
T.V. Khorobrykh, N.V. Gagarina,
N.S. Gorovaya, V.Ya. Zavodnov,
V.B. Loshchenov, N.L. Okhotnikova,
E.Yu. Patoka, S.K. Ternovoy,
E.V. Fominykh, O.V. Ogneva*

Modern technologies in early detection
and differential diagnostics of gastric
cancer

*А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых,
И.И. Быков, М.В. Немцова,
А.А. Удилова, А.Б. Бекшоков*

Онкомаркеры в лечении
больных раком желудка

21

*A.F. Chernousov, T.V. Khorobrykh,
I.I. Bykov, M.V. Nemtsov,
A.A. Udilova, A.B. Bekshokov,*

Tumor markers in the treatment
of patients with gastric cancer

*С.С. Харнас, Л.И. Ипполитов,
С.П. Ветшев, Г.В. Полуни,
С.В. Стефанков, А.С. Слободяник,
А.А. Коваленко*

Диагностика и лечение
аденокортикального рака

27

*S.S. Kharnas, L.I. Ippolitov,
S.P. Vetshev, G.V. Polunin,
S.V. Stefankov, A.S. Slobodyanik,
A.A. Kovalenko*

Diagnosis and treatment
of adrenocortical cancer

«УРОЛОГИЯ»

«UROLOGY»

*П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев,
Ю.М. Еселевский, А.А. Камалов,
Ю.Л. Демидко, Д.Н. Фиев*

Выбор препаратов ингибиторов
фосфодиэстеразы 5 типа для лечения
больных эректильной дисфункцией
и хроническим простатитом

33

*P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev,
Yu.M. Esilevskiy, A.A. Kamalov,
Yu.L. Demidko, D.N. Fiev*

The choice of the medicine
phosphodiesterase inhibitors of 5th
type for treating patients with erectile
dysfunction and chronic prostatitis

Ю.Ю. Винник, В.И. Прохоренков

Конституциональные особенности
изменения микроциркуляции уретры
на фоне лечения хронического
уретрогенного простатита с
использованием озонотерапии

41

Yu.Yu. Vinnik, V.I. Prokhorenkov

Constitutional features of change
of microcirculation of an urethra against
treatment of chronic urethrogenic
prostatitis with ozone therapy use

«КАРДИОЛОГИЯ»

«CARDIOLOGY»

*Г.Г. Иванов, С.П. Лещинский,
Н.А. Буланова*

Морфология зубца Р электро-
кардиограммы в дифференциальной
диагностике наджелудочковых
нарушений ритма сердца

44

*G.G. Ivanov, S.P. Leshchinsky,
N.A. Bulanova*

P-wave electrocardiogram morphology
in the differential diagnosis of
supraventricular cardiac rhythm
disorders

*А.К. Шадманов, И.К. Касым-Ходжаев,
Д.А. Иминова, А. Абдуллаев,
Д.И. Курбанова*

Нормальные ультразвуковые размеры
предсердий и желудочков сердца
у людей в возрасте 25–64 лет

52

*A.K. Shadmanov, I.K. Kasym-Hodzhaev,
D.A. Iminova, A. Abdullaev,
D.I. Kurbanova*

Normal ultrasound measurements
of atria and heart ventricles of
25–64 years old people

«КАДРОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ / ПОДГОТОВКА КАДРОВ»

«PERSONNEL MANAGEMENT / STAFF TRAINING»

*А.И. Вялков, И.Б. Горбунова,
Е.А. Глухова, С.А. Мартынчик*

Методологические основы системы
менеджмента знаний: аналитический обзор

57

*A.I. Vyalkov, I.B. Gorbunova,
E.A. Glukhova, S.A. Martynchik*

The methodological basis for knowledge
management system: an analytical review

А.Ф. Сокол, Р.В. Шурупова

Значение литературы и искусства
в становлении и гуманизации
личности будущего врача

65

A.F. Sokol, R.V. Shurupova

The role of literature and art in
formation and humanization of a
future doctor's individual qualities

«ГИГИЕНА ПИТАНИЯ»**«FOOD HYGIENE»**

*Б.П. Суханов, М.Г. Керимова,
Е.В. Елизарова*

70

*B.P. Sukhanov, M.G. Kerimova,
E.V. Elizarova*

Гигиена питания: санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов. Часть 2. Особенности осуществления санэпидэкспертизы при выполнении различных функций федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора в области защиты прав потребителей и благополучия человека

Food hygiene: sanitary and epidemiological expertise of foods. Part 2. Peculiarities of providing sanitary and epidemiological expertise under performing functions of federal state sanitary and epidemiological surveillance in the field of consumer rights and human well-being protection

«НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ»**«ACADEMIC LIFE»**

Материалы IV научно-практической конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств» (тезисы докладов)

82

Materials of the IV scientific-practical conference «Actual problems of drug safety estimation» (abstracts)

В.К. Гостищев,
д.м.н., академик РАМН, профессор, заведующий
кафедрой общей хирургии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

V.K. Gostishchev,
MD, academician of RAMS, prof.,
head of the chair of general surgery
of the I.M. Sechenov First MSMU

М.А. Евсеев,
д.м.н., профессор кафедры общей хирургии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

M.A. Evseev,
MD, prof. of the chair of general surgery
of the I.M. Sechenov First MSMU

ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ОБЩЕЙ ХИРУРГИИ, ДЕКАН МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА, ПРОРЕКТОР, РЕКТОР ИМПЕРАТОРСКОГО МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА АРКАДИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ АЛЬФОНСКИЙ И ЕГО РОЛЬ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН И РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

HEAD OF THE CHAIR OF GENERAL SURGERY, MEDICAL SCHOOL DEAN, VICE CHANCELLOR, RECTOR OF THE IMPERIAL UNIVERSITY OF MOSCOW ARKADY A. ALFONSKY AND HIS ROLE IN IMPROVING THE TEACHING OF CLINICAL DISCIPLINES AND THE DEVELOPMENT OF THE MEDICAL FACULTY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Виктор Кузьмич Гостищев, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 109924, г. Москва, ул. Яузская, д. 11

Телефон: 8 (495) 915-37-96

E-mail: dostmax2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 25.03.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. В статье приведены сведения о роли А.А. Альфонского — заведующего кафедрой общей хирургии, декана медицинского факультета, проректора, ректора Императорского Московского университета — в развитии и совершенствовании высшего медицинского образования в России.

Annotation. This article provides information about the role of Arkady A. Alfonsky — head of the chair of general surgery, medical school dean, vice chancellor, rector of the Imperial University of Moscow — in the development and improvement of medical education in Russia.

Ключевые слова. Императорский Московский университет, ректор, хирургия, медицинское образование.

Key words. Imperial University of Moscow, rector, surgery, medical education.

В 2014 г. кафедре общей хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова — старейшей хирургической кафедре России — исполняется 210 лет. В ожидании этого события нам представляется особенно важным вспомнить имена тех профессоров и заведующих кафедрой, чей жизненный путь и служение медицинской науке золотыми буквами вписаны в историю Императорского Московского университета, Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

и Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова: Ф.А. Гильтебрандт, А.А. Альфонский, В.А. Басов, И.П. Матюшенков, Ф.И. Силицын, И.К. Спичарный, П.А. Герцен, И.Г. Руфанов, В.И. Стручков. Особого внимания в этой блестящей плеяде имен заслуживает личность Аркадия Алексеевича Альфонского — профессора, заведующего кафедрой общей хирургии, декана медицинского факультета, проректора, ректо-

ра Императорского Московского университета. Его вклад в развитие, совершенствование преподавания в университете и на медицинском факультете огромен и не потерял своей значимости даже по прошествии почти полутора веков.

Аркадий Алексеевич Альфонский родился 8 февраля 1796 г. в г. Вологде в семье уездного доктора. После смерти отца при неблагоприятном материальном положении семьи мальчик был определен матерью в училище пастора Гейдеке при московской лютеранской церкви. Обратив внимание на блестящие способности Аркадия к изучению наук, Гейдеке предложил отправить мальчика для продолжения обучения в Германию, однако мать отклонила это весьма лестное предложение и пожелала, чтобы сын продолжил свое образование в России.

В августе 1810 г. четырнадцатилетний Аркадий был принят на медицинский факультет Московского университета, где деканом в то время был его земляк — профессор М.Я. Мудров. «При самом вступлении в университет был он обласкан, как родной, незабвенным Матвеем Яковлевичем Мудровым, бывшим в то время деканом и знавшим отца его», — читаем мы в дневниках семьи Альфонских. Наставником юноши стал заведовавший кафедрой общей хирургии профессор Ф.А. Гильтебрандт, в доме которого Аркадий жил до окончания университета. Во время Отечественной войны 1812 г. многие гражданские медики отправились в качестве военных лекарей на театр боевых действий. Есть сведения, что преподаватели университета и студенты, в том числе и А.А. Альфонский, во время Бородинского сражения 1812 г. работали в полковых госпиталях. Перед вхождением французских войск в Москву Альфонский вместе со своим наставником Ф.А. Гильтебрандтом выехали во Владимир, где молодой студент помогал своему учителю в лечении эвакуированных раненых. И в дальнейшем Альфонский был неизменным ассистентом Гильтебрандта в его обширной хирургической практике. Несмотря на благосклонность и покровительство профессора М.Я. Мудрова, Аркадий Алексеевич изначально стремился быть хирургом, а не терапевтом. Именно под руководством Ф.А. Гильтебрандта Альфонский сформировался как практический хирург и ученый.

Окончив университет в 1817 г., он получил степень доктора медицины и был оставлен на кафедре общей хирургии. В 1819 г. после защиты диссертации «De keratonyxide, id.e. nova suffisionis chirurgica» Альфонский получает степень доктора хирургии и утверждается адъюнктом той же кафедры. В 1823 г. Аркадий Алексеевич становится экстраординарным, а в 1829 г. — ординарным профессором кафедры общей хирургии. С 1817 г. Альфонский находится на службе в московской больнице для бедных (позже Мариинской), где в 1818 г. в качестве акушера ассистировал В.М. Рихтеру при родах будущего им-

ператора Александра II. В 1821 г. за усердную службу в больнице был награжден орденом Св. Анны III-й степени. С 1830 г. А.А. Альфонский служил в Мариинской больнице уже в качестве консультанта. Во время эпидемии холеры в Москве в 1830—1831 гг. был назначен главным доктором Императорского воспитательного дома, а также осуществлял надзор за временными больницами университетской типографии и благородного пансиона.



Аркадий Алексеевич Альфонский
(1796–1869)

По воспоминаниям современников, Аркадий Алексеевич был в высшей степени порядочным и гуманным человеком, имел чуткое и доброе сердце. Больные обращались к нему с полным доверием, а врачи охотно приглашали его, как знающего и опытного консультанта. Имея обширную медицинскую практику в Москве, А.А. Альфонский придерживался в основном принципов французской хирургической школы и был широко известен многочисленными смелыми операциями с удачным исходом. Общеизвестно, что ничто так не характеризует личность человека, как его окружение. В круг общения Аркадия Алексеевича входили М.А. Достоевский (отец будущего великого писателя), П.Я. Чаадаев, М.Ф. Орлов, Н.И. Надеждин, И.И. Дмитриев, кн. П.А. Вяземский, А.С. Пушкин, Н.В. Гоголь, что свидетельствовало о незаурядных человеческих качествах профессора Альфонского. Известно, что личность Аркадия Алексеевича являлась прообразом для создания Ф.М. Достоевским некоторых персонажей в «Бесах» и «Житии». Являясь членом Английского клуба, А.А. Альфонский принимал живейшее участие в общественной жизни того времени, имел обширный круг знакомых, авторитет и влияние в столичных кругах.

В 1804 г., согласно новому Уставу, изучение медицинских наук в ИМУ проводилось на шести кафедрах,

в т. ч. и на кафедре хирургии, первым заведующим которой являлся Федор Андреевич Гильтебрандт. Преемником Ф.А. Гильтебрандта стал его ученик А.А. Альфонский, возглавлявший кафедру с 1830 по 1847 гг. В 1835 г. на медицинском факультете Императорского Московского университета было образовано уже 10 кафедр, в т. ч. кафедры общей (теоретической или умозрительной) и операционной хирургии. Во время руководства кафедрой общей хирургии А.А. Альфонский издал курс лекций, посвященный описанию оперативных пособий, хирургического инструментария, основ десмургии. А.А. Альфонский первым в России начал преподавание оперативной хирургии на трупах. Примечательно, что именно А.А. Альфонский был инициатором разделения кафедры хирургии на теоретическую и операционную. Последняя по его настоятельной рекомендации была создана для молодого талантливого хирурга Николая Ивановича Пирогова, выпускника Императорского Московского университета, заканчивавшего в то время обучение на профессорском факультете в Дерпте и мечтавшего, как известно, стать профессором медицинского факультета в alma mater. Однако волею судьбы первым заведующим созданной кафедры операционной хирургии стал выпускник Харьковского университета профессор Ф.И. Иноземцев.

В 1833–1834 и 1836–1842 гг. А.А. Альфонский избирался деканом медицинского факультета, а в течение четырех лет, начиная с 1829 г., исполнял обязанности проректора Московского университета. Во многом это явилось признанием блестящих заслуг А.А. Альфонского как отличного организатора и преподавателя, опытного врача-хирурга, не только выполнявшего сложнейшие для того времени операции, но и сумевшего внести новое и передовое в медицинское дело и обучать этому не только студентов, но и врачей. Выпускник Московского университета Я.И. Костенецкий так отзывался о медицинском факультете времен А.А. Альфонского: «Надобно сказать, что в то время математический и медицинский факультеты имели превосходных профессоров и медицинский факультет был славен даже в Европе. Кроме европейских знаменитостей, немцев Лодера и Гильтебрандта, были отличные профессора: Мудров, Мухин, Альфонский и др. Студенты медицинского факультета составляли тогда большую половину числа всех студентов, восходившего до тысячи и более человек, и медики выходили из университета с отличными познаниями и практикой».

В «Дневнике старого врача» великий Пирогов, вспоминая профессора А.А. Альфонского, указывал, что тот «заставлял мыслить постоянно, изучать опыт передовых врачей и хотел, чтобы каждый, взявший скальпель, максимально щадил больных, не увлекался эффектом проведения операции, а видел конечный результат своей работы; и чем раньше он будет, тем лучше врачу и больному».

В 1835 г. высочайшим повелением Николая I был утвержден «Общий устав Императорских Российских университетов», по которому ректор и деканы факультетов избирались Советом университета с последующим утверждением избранных деканов министром, а ректора — самим императором. Спустя неполных семь лет, в 1842 г., А.А. Альфонский был избран на должность ректора и остался единственным в истории Императорского Московского университета (и Московского государственного университета) медиком, возглавлявшим профессорско-преподавательский состав университета. В общей сложности пост ректора Аркадий Алексеевич занимал на протяжении 20 лет: с 1842 по 1848 и с 1850 по 1863 гг. В 1848 г. при увольнении из университета в звании заслуженного профессора А.А. Альфонский был избран почетным членом Императорского Московского университета. После отмены в 1849 г. выборности должности ректора, в январе 1850 г. Альфонский уже по прямому указу императора вновь занял пост ректора, оставаясь на нем до февраля 1863 г. Сам факт столь длительного пребывания А.А. Альфонского на посту ректора университета может показаться явлением весьма неординарным, тем более, что приходилось оно на период российской истории, ассоциируемый ныне с неудачей Крымской кампании 1854 г., жесткой внутренней политикой правительства и началом студенческих волнений. Тем не менее, в это непростое время по инициативе А.А. Альфонского и при поддержке попечителей был проведен целый ряд преобразований, безусловно оказавших влияние на развитие педагогической и научной концепции университета в целом и, что особенно знаменательно, на реформирование преподавания в стенах медицинского факультета. В первую очередь был значительно увеличен — на несколько тысяч томов — фонд университетской библиотеки за счет приобретения книг из частных собраний О.М. Бодянского, М.Н. Муравьева, В.М. Рихтера и иностранных издательств. В 1846 г. было начато чтение курса лекций по русской истории профессором С.М. Соловьевым. В 1850 г. при реорганизации философского факультета были созданы историко-филологический и физико-математический факультеты. В 1854 г. вышел в свет первый номер «Вестника естественных наук», а в 1860 г. при университете был организован Физиологический институт. В 1854 г. к торжествам в честь столетия Императорского Московского университета была завершена реконструкция университетского храма в честь Святой великомученицы Татианы, проводившаяся по инициативе и под патронажем ректора А.А. Альфонского.

Не трудно себе представить, каких усилий стоили подобные реформы в условиях крайнего консерватизма власть имущих и созданной системы жесткого контроля преподавания через попечителей универ-

ситетов. Поэтому не без оснований можно полагать, что на назначение попечителями Императорского Московского университета С.Г. Строганова, Е.П. Ковалевского и А.Н. Бахметева, известных своим либерализмом по отношению к профессорам и студентам, самое прямое влияние оказал именно ректор А.А. Альфонский. Тем не менее, волнения, вспыхнувшие осенью 1857 г. в университете Санкт-Петербурга, перекинулись и на студенчество, угрожая приобрести характер бунта. Лишь благодаря авторитету ректора и совместным усилиям с попечителем Е.П. Ковалевским волнения удалось прекратить. Проявлением либерализма ректора стало и то, что сегодня нам представляется совсем обычным явлением, а в середине XIX-го столетия считалось «чрезмерной и опасной вольностью» — проведение вечеров встреч выпускников, взявшее свое начало с 1856 г. Отнюдь не случайно, что 20 лет нахождения А.А. Альфонского в должности ректора Московского университета сегодня ассоциируются у нас с именами его выдающихся выпускников: И.М. Сеченова, Н.В. Склифосовского, С.П. Боткина, П.И. Бартенева, К.Н. Бестужева-Рюмина, А.С. Грибоедова, А.Ф. Кони, А.Н. Островского, Ф.Н. Плевако, А.А. Фета. По представлению А.А. Альфонского почетными членами Императорского Московского университета в эти годы были избраны Н.В. Гоголь, М.В. Остроградский, М.П. Погодин, В.Я. Струве, С.Г. Строганов, А.В. Востоков, Н.И. Лобачевский, Н.И. Пирогов.

Особенно значимыми не только для развития Московского университета, но и для становления отечественной медицинской науки явились реформы, проведенные А.А. Альфонским на медицинском факультете. Целью данных реформ являлось соединение теоретического и клинического начал в преподавании как курса хирургии, так и курса внутренних болезней. Первым реальным шагом на пути к данной цели было принятие 26 октября 1835 г. Советом Императорского Московского университета решения, согласно которому обучение студентов в клиниках увеличивалось с одного года до двух лет и включало изучение пропедевтики внутренних и хирургических болезней на четвертом курсе, а самостоятельную курацию больных — на пятом курсе.

На необходимость решения проблемы практической подготовки выпускников медицинских факультетов по клиническим дисциплинам многократно указывал Н.И. Пирогов. Именно ему принадлежит приоритет в реорганизации преподавания хирургии путем создания госпитальной хирургической клиники в стенах Петербургской медико-хирургической академии. Учитывая педагогический опыт северной столицы, император Николай I в апреле 1840 г. издал указ, предписывающий «поставить в ближайшую связь с Московским университетом Московскую медико-хирургическую академию». В сентябре 1842 г. на особом заседании с участием министра просве-

щения С.С. Уварова, ректора Императорского Московского университета А.А. Альфонского, профессоров Ф.И. Иноземцева и А.И. Поля было принято решение о пересмотре учебного плана медицинского факультета, с тем чтобы клиническое обучение у студентов у постели больного начиналось на третьем году обучения (пропедевтика), продолжалось на четвертом (факультетский курс) и пятом (госпитальный курс) годах обучения. 19 июня 1845 г. по представлению ректора А.А. Альфонского было принято постановление правительства о слиянии Московской медико-хирургической академии с медицинским факультетом университета, имевшем своей целью улучшение преподавания теоретического курса клинических дисциплин и, что самое главное, возможность освоения студентами практических навыков в объеме, необходимом для самостоятельной клинической работы. Уже осенью того же года было принято окончательное решение о создании двух новых клиник, подведомственных университету: *факультетской*, состоящей из трех отделений (терапевтического, хирургического, акушерского), и *госпитальной*, состоящей из двух отделений — терапевтического и хирургического. Кроме того, по инициативе Альфонского были организованы клиника госпитальной офтальмиатрии в Московской глазной больнице, а также поликлиники. 28 сентября 1846 г. состоялось открытие факультетской клиники в бывших зданиях Московской медико-хирургической академии на Рождественке. 7 декабря того же года было принято «Дополнительное постановление о медицинском факультете Императорского Московского университета», окончательно установившее структуру клинического обучения в виде преемственности трех последовательных этапов на третьем, четвертом и пятом курсах. Реформа медицинского образования в Императорском Московском университете и других российских университетах продолжалась без малого двадцать лет. Практически все эти годы на посту ректора университета находился Аркадий Алексеевич Альфонский, являвшийся, по сути, главным двигателем этих реформ и заложивший основу той системы обучения студентов по разделам хирургических и внутренних болезней, которая существует и поныне: вначале курс пропедевтики, затем обучение в факультетской и в госпитальной клиниках.

Следствием реорганизации медицинского факультета явилось не только внедрение принципов преемственности в преподавании клинических дисциплин, но и создание условий для полноценного проведения научных исследований, представлявших непосредственную клиническую значимость. 1 февраля 1847 г. в клинике факультетской хирургии Императорского Московского университета профессором Ф.И. Иноземцевым впервые в России был применен при операции эфирный наркоз. В 1848 г. было издано исследование А.М. Филомафитского «Трактат о пе-

реливании крови как единственном средстве во многих случаях спасти угасающую жизнь, составленный в историческом, физиологическом и хирургическом отношении». 1 января 1858 г. вышел первый номер «Московской медицинской газеты» под редакцией Ф.И. Иноземцева и А.С. Смирнова. В 1859 г. для университета был приобретен анатомо-патологический кабинет профессора А. И. Овера. В том же году были учреждены стипендии имени А.И. Овера и М.Я. Мудрова. В 1863 г. на медицинском факультете были введены практические занятия по судебной медицине. Самим А.А. Альфонским в 1852 г. была принята первая попытка создания морфологической классификации рака легкого. Коллеги-профессора уважали ректора за «ученость, обходительность и гуманность». Прослужив в общей сложности 45 лет в Московском университете, Альфонский вышел в отставку в чине тайного советника в 1863 г. Преемником А.А. Альфонского в заведовании кафедрой общей хирургии стал его ученик Василий Александрович Басов, чье творчество справедливо считается сегодня одной из золотых страниц в истории отечественной медицинской науки.

Находясь в должности декана медицинского факультета, проректора и ректора университета, А.А. Альфонский не оставлял занятий практической хирургией. По воспоминаниям коллег, Аркадий Алексеевич был хирург «Божией милостью» и пользовался огромной известностью как весьма искусный оператор, особенно в области литотомий. Врачебная деятельность Альфонского была направлена на бескорыстное служение бедным; она началась тотчас по окончании курса в университете и продолжалась всю его жизнь.

Во время работы Альфонского ректором университет стал приобретать мировую известность. Заслуги А.А. Альфонского в деле развития медицины высоко ценились учеными и врачами того времени. Он был избран почетным членом Московского и Харьковского университетов, Петербургской medico-хирургической академии, петербургского Общества русских врачей. Как опытный педагог в отсутствии попечителя Московского учебного округа Альфонский несколько раз исполнял его обязанности. Аркадий Алексеевич являлся кавалером орденов Святой Анны I и III степеней, Святого Станислава I степени, Святого Владимира III степени, обладателем других государственных наград.

В 1863 г., в возрасте 67 лет, весьма почтенном для того времени, Аркадий Алексеевич вышел в отставку, чтобы отдохнуть среди своей семьи. Однако спустя неполных пять лет, профессор Альфонский распознал у себя симптомы неизлечимого заболевания. Скончался А.А. Альфонский 4 января 1869 г. тихо, в кругу семьи; он был погребен в некрополе Ваганьковского кладбища. Строки из Евангелия, начертанные на надгробии могилы, являются оли-

цетворением мировоззрения Аркадия Алексеевича и путеводной нитью его жизненных исканий: «Придите ко Мне все усталые и обремененные, и Я упокою вас» (Матф., 5—19).



Надгробие могилы А.А. Альфонского
на Ваганьковском кладбище

Так закончился земной путь одного из самых выдающихся деятелей медицинского факультета Императорского Московского университета и по праву преемственности — Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Путь служения Отечеству, Милосердию и Науке — путь, вызывавший уважение современников и, более того, являющийся примером для последующих поколений врачей и ученых.

Список литературы

1. Гостищев В.К., Мисник В.И. Кафедра общей хирургии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. 200 лет истории. — М.: 2005. — 360 с.
2. Российский М.Д. 200 лет медицинскому факультету Московского университета. — М.: Медгиз, 1955. — 244 с.
3. Кузьмин М.К. История медицины. — М.: Медицина, 1978. — 243 с.
4. Сравнительная таблица уставов университетов в 1884, 1863, 1835, 1804 годах. — СПб., 1901.
5. Мирский М.Б. Хирургия от древности до современности. Очерки истории. — М.: Наука, 2000. — 796 с.
6. Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. — М.: АН СССР, 1950.
7. Гостищев В.К., Мисник В.И. Роль профессора А.А. Альфонского — ректора ИМУ в совершенствовании медицинского образования // Медицинская профессура Российской империи. — М., 2003. — С. 42—44.

А.Ф. Черноусов,

д.м.н., профессор, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.В. Левкин,

к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.В. Егоров,

д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1, заведующий хирургическим онкологическим отделением клиники факультетской хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.С. Харнас,

д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Т.В. Хоробрых,

д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.В. Гагарина,

к.м.н., врач отделения лучевой диагностики УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.С. Горовая,

к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики ГКБ № 36

В.Я. Заводнов,

к.м.н., заведующий межклиническим эндоскопическим отделением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.Б. Лощенов,

д.т.н., профессор, заведующий лабораторией Института общей физики РАН

Н.Л. Охотникова,

к.м.н., врач-эндоскопист межклинического эндоскопического отделения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.Ю. Патока,

к.м.н., научный сотрудник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова

С.К. Терновой,

д.м.н., академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.В. Фоминых,

к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

О.В. Огнева,

аспирант кафедры факультетской хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.F. Chernousov,

MD, prof., member of RAMS, honoured scientist of Russia, head of the chair of faculty surgery № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

V.V. Levkin,

PhD, associate prof. of the chair of faculty surgery № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

A.V. Egorov,

MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1, head of the Surgical oncology department of the Clinic of faculty surgery of the I.M. Sechenov First MSMU

S.S. Kharnas,

MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

T.V. Khorobrykh,

MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

N.V. Gagarina,

PhD, physician of the Radiology department of the University hospital № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

N.S. Gorovaya,

PhD, head of the department of functional diagnostics of the City hospital № 1

V.Ya. Zavodnov,

PhD, head of the Endoscopy department of the I.M. Sechenov First MSMU

V.B. Loshchenov,

Doctor of technical sciences, prof., head of the Laboratory of the Institute of general physics of the Russian Academy of Sciences

N.L. Okhotnikova,

PhD, endoscopist of the Endoscopy department of the I.M. Sechenov First MSMU

E.Yu. Patoka,

PhD, researcher of the National medical and surgical Centre named after N.I. Pirogov

S.K. Ternovoy,

MD, academician of RAMS, prof., head of the chair of radiology of the I.M. Sechenov First MSMU

E.V. Fominykh,

PhD, head of the Radiology department of the University hospital № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

O.V. Ogneva,

post-graduate student of the chair of faculty surgery № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СВОЕВРЕМЕННОМ ВЫЯВЛЕНИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛУДКА

MODERN TECHNOLOGIES IN EARLY DETECTION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF GASTRIC CANCER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Татьяна Витальевна Хоробрых, профессор кафедры факультетской хирургии № 1

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Телефон: 8 (499) 255–24–97

E-mail: horobryh68@list.ru

Статья поступила в редакцию: 15.02.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. Изучены диагностические возможности лазерной спектро- и видеофлюоресцентной эндоскопии, комплексного трансабдоминального ультразвукового исследования, динамической мультиспиральной компьютерной томографии с возможностью построения мультипланарных реформаций и виртуальной гастроскопии в первичной диагностике рака желудка. Установлено, что лазерная спектральная флюоресценция с препаратом Аласенс (5-аминолевулиновая кислота) является высокоинформативным методом диагностики и дифференциальной диагностики рака желудка. Чувствительность метода составляет 96%, специфичность — 78%. Отчетливая видеофлюоресценция отмечена у 91,3% больных раком желудка. Возможность выявления рака при помощи комплексного трансабдоминального ультразвукового исследования в пилороантральном отделе и нижней трети тела желудка составляет в целом 95,6%, достигая абсолютных значений при T3 и T4 стадиях рака желудка. Динамическая мультиспиральная компьютерная томография позволяет выявлять рак желудка в 97%, достигая абсолютных значений начиная с глубины инвазии T2, локализация опухоли значения не имеет. Проведена сравнительная визуальная оценка качества виртуального изображения и традиционной эзофагогастродуоденоскопии. Исследование продемонстрировало достаточно высокий уровень виртуального изображения, не уступающего при внутривидеоскопическом росте опухоли по своему качеству традиционному изображению. Показания к применению данной методики нуждаются в дальнейшем уточнении.

Annotation. The article deals with the estimation of sensitivity of different diagnostic methods in differential diagnostics of stomach diseases. We found that the performance of the fluorescent diagnostics is very high in the primary diagnosis of gastric cancer and in the differential diagnosis of benign and malignant stomach lesions: sensitivity — 96%, specificity — 78%. The detection rate of gastric cancer with the use of transabdominal ultrasonography reaches 95,6% for the localization of the tumor in antrum or lower third of the stomach body. The diagnostic accuracy is higher in cases of advanced gastric cancer. We also estimate the diagnostic performance of the multidetector computed tomography in the detection and staging of gastric cancer. Multidetector computed tomography with multiplanar reformation and virtual gastroscopy offers new opportunities for imaging of gastric diseases. The detection rate of gastric cancer using this method is 97% regardless of the localization of the tumor. Diagnostic potential of all mentioned methods of visualization of gastric lesions needs to be further explored.

Ключевые слова. Рак желудка, лазерная спектро- и видеофлюоресценция, трансабдоминальное ультразвуковое исследование, динамическая мультиспиральная компьютерная томография, виртуальная эндоскопия.

Key words. Gastric cancer, fluorescent diagnostics, transabdominal ultrasonography, dynamic multidetector computed tomography, virtual endoscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наметившуюся за последние десятилетия тенденцию к снижению частоты рака желудка (РЖ) во многих странах мира, заболевание продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний и является одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных новообразований [1, 2].

Общеизвестно, что успех лечения больных РЖ зависит в первую очередь от своевременной диагностики заболевания (выявление опухоли или первичная диагностика).

Основными методами, позволяющими выявить опухолевое поражение желудка и подтвердить диагноз, являются эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дополненное методикой двойного контрастирования. Достоинства методов общеизвестны и неоспоримы. В то

же время хорошо известны и их недостатки — сложности в выявлении раннего РЖ, а также опухолей с эндофитным подслизистым характером роста. Относительно высокая частота как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов биопсии диктует необходимость выполнения повторных эндоскопических исследований и биопсий [3].

В настоящее время одним из перспективных методов ранней диагностики злокачественных опухолей, в т. ч. и РЖ, является метод флюоресцентной лазерной спектроскопии [4, 5]. Этот метод позволяет повысить эффективность стандартного эндоскопического исследования при раке; в силу высокой информативности он получил название «оптической биопсии». Различают аутофлюоресценцию, т. е. флюоресценцию эндогенных порфиринов, концентрация которых в опухолевых клетках выше, чем в клетках желудочного эпителия, а также вторичную флюоресценцию, т. е. флюоресценцию специаль-

ных экзогенных фотосенсибилизаторов, тропных к клеткам опухоли. Для каждой методики характерны свои недостатки: фотосенсибилизаторы накапливаются не только в опухоли, но и в коже и видимых слизистых, где задерживаются длительное время и при нарушении «светового режима» вызывают фотодерматиты. К недостаткам регистрации аутофлюоресценции относится прежде всего невысокий коэффициент контрастности, необходимость высококачественного дорогостоящего оборудования.

Метод лазерной флюоресцентной спектроскопии получил новые возможности с разработкой 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), которая индуцирует в клетках опухоли синтез и накопление фотоактивного протопорфирина IX. Результатом является интенсивная флюоресценция, которую можно регистрировать не только с помощью спектроанализаторов, но и с помощью специальных высокочувствительных флюоресцентных эндоскопов, что открывает большие перспективы для клинической практики.

По мере появления новых технологий лучевой диагностики и совершенствования имеющихся (ультразвуковое исследование, эндоскопическая ультрасонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография), активно оцениваются возможности этих методов в своевременной диагностике РЖ. [6, 7, 8]. В частности, в ряде исследований были продемонстрированы большие потенциальные возможности комплексного трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) с водной нагрузкой как метода первичной диагностики РЖ [6].

Компьютерную томографию традиционно рассматривают как метод вторичной диагностики РЖ и применяют прежде всего для выявления отдаленных метастазов. Однако проведенные в последнее время исследования свидетельствуют о том, что результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) не уступают рентгенологическому и эндоскопическому методам в выявлении РЖ. Кроме того, МСКТ позволяет после предварительного растяжения полости желудка воздухом выполнить т. наз. виртуальную гастроскопию. Для динамической МСКТ с построением мультипланарных реформаций и виртуальной эндоскопии характерны более широкий угол обзора органа, отсутствие слепых зон, в отличие от традиционной эндоскопии [8, 10]. К недостаткам метода следует отнести большие затраты времени для построения мультипланарных и виртуальных изображений, отсутствие оттенков цвета на границе поражения, невозможность выполнить биопсию, лучевая нагрузка [8, 10]. Большинство работ, посвященных первичной диагностики РЖ с помощью МСКТ, носят в основном пилотный характер.

Целью настоящего исследования явилось: изучить диагностические возможности лазерной спектро- и видеофлюоресцентной эндоскопии, комплексного трансабдоминального УЗИ, МСКТ с возможностью построения мультипланарных реформаций и виртуальной гастроскопии в первичной диагностике РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в Клинике факультетской хирургии им Н.Н. Бурденко на базе хирургических отделений, межклинического эндондоскопического, межклинического лучевого отделений Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2003 по 2010 гг.

Были проанализированы результаты спектральной лазерной флюоресцентной диагностики (ФД) у 72 пациентов: 37 пациентов со злокачественными и 35 — с доброкачественными заболеваниями. Регистрация видеофлюоресценции была осуществлена у 25 пациентов (у 23 — РЖ, у 2 — доброкачественные заболевания). Исследование проводили с использованием препарата Аласенс, созданного на основе 5-аминолевулиновой кислоты (производство ГНЦ НИОПИК), которую больные принимали перорально, предварительно растворив в 200 мл воды (10–20 мг/кг веса) за 1,5–2 ч. до исследования. Для регистрации флюоресценции использовали спектроанализатор ЛЭСА 01 (совместное производство Биоспек Россия и ЦЕНИ ИОФ РАН). Для регистрации видеофлюоресценции (рис. 2) применяли специальную насадку для стандартного эндоскопа, состоящую из высокочувствительной камеры (0,0003 Люкса), системы светофильтров и светодиодный лазер с длиной волны 630 нм и мощностью 1,5 Вт.

Комплексное трансабдоминальное УЗИ было выполнено 87 пациентам РЖ, исследование проводили на аппаратах SIQUOIA (фирма ACUSON, США), работающих в режиме реального времени и снабженных конвексным датчиком с частотой 2,5–3,5 МГц и линейным датчиком с частотой 7–11 МГц. При проведении УЗИ использовали двухэтапную методику с водной нагрузкой, предложенную Н. Worlicek и соавт. (1989).

Динамическая МСКТ была выполнена 90 пациентам РЖ и 10 с подозрением на РЖ. МСКТ выполняли на 320-срезовом томографе Toshiba с шириной детектора 16 см и возможностью объемного динамического сканирования, что позволило получать изображение всего желудка в динамическом режиме без перемещения стола. После выполнения нативной серии выбирали зону исследования 16 см по оси Z (захватывающую весь желудок) и на фоне введения контрастного препарата выполняли исследование. Постобработка включала в себя построение мультипланарных реформаций и динамических видеофайлов. При построении виртуальной

гастроскопии (16 пациентов) предварительно желудок раздували воздухом через зонд или путем применения специальной «шипучей смеси», состоящей из лимонной кислоты и соды (4–6 г).

В целях объективной оценки информативности методов, применяемых в диагностике РЖ и оценке его распространенности, было проведено сопоставление результатов диагностики с данными, полученными при операции и гистологическом исследовании препаратов желудка.

Для оценки стадии рака желудка применяли международную классификацию по системе TNM (UICC 2002).

Анализ клинических данных производился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel, SPSS 14.0., MedCalc 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лазерная спектральная и видеофлуоресцентная диагностика рака желудка

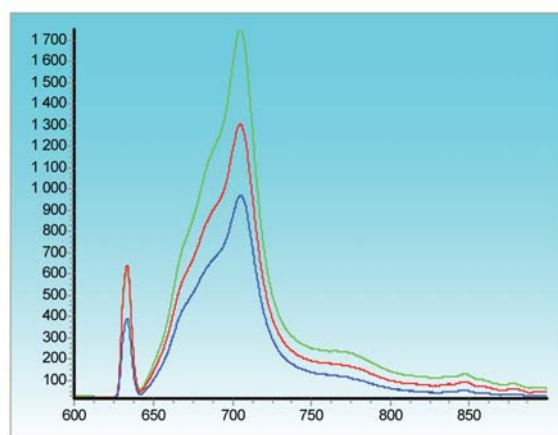
Диагноз РЖ был установлен до проведения ФД только 18 пациентам. Впоследствии диагноз у них был подтвержден как данными исследования ин-

тенсивности флюоресценции — **PPIX** (коэффициент контрастности 2,1–18,6), так и данными гистологического исследования.

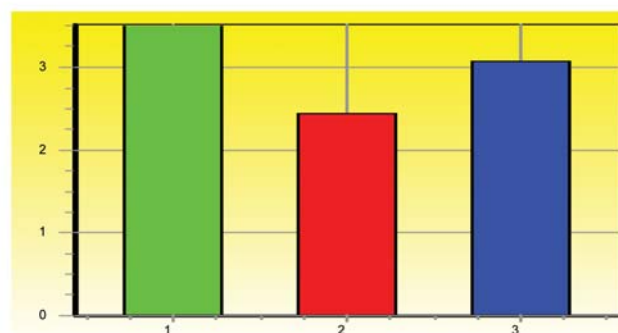
Из 31 пациента с предварительным диагнозом «язвенная болезнь желудка» у 12 при проведении ФД была определена высокая интенсивность флюоресценции (коэффициент контрастности 2,1–9,6) в краях изъязвления (рис. 1).

Была проведена прицельная биопсия слизистой в этих точках, при гистологическом исследовании взятого материала впоследствии подтвержден диагноз РЖ. У остальных 14 пациентов данные ФД (коэффициент контрастности 0,7–1,8) совпали с данными гистологического исследования, диагноз «язвенная болезнь желудка» был подтвержден.

У 5 пациентов при эндоскопии обнаружены т. наз. атипичные, подозрительные на рак участки слизистой. При проведении ФД у четырех пациентов была выявлена высокая интенсивность флюоресценции АЛА-индуцированного PPIX (коэффициент контрастности 2,1–8) и так же проведена прицельная биопсия слизистой желудка, установлен диагноз РЖ. Аналогично у больного с полипом желудка (коэффициент контрастности 3,3) был обнаружен по результатам гистологического исследования рак *in situ*.



А.



Б.



В.

Рис. 1. Спектрограмма (А) и гистограмма (Б) при раке желудка. Схема и принцип работы ЛЭСА-01 (В)

У четырех пациентов с предварительным диагнозом «рак желудка» после проведения спектроскопии диагноз был отвергнут, что подтверждено данными последующего морфологического исследования.

В 5 наблюдениях в 1–2 точках исследуемого участка визуально неизменной слизистой желудка определялась высокая интенсивность флюоресценции АЛА-индуцированного РРІХ. По результатам гистологического исследования у четырех из этих пяти пациентов была обнаружена выраженная воспалительная реакция. О том, что при воспалении может быть повышена генерация АЛА-индуцированного РРІХ, сообщают многие зарубежные авторы [4].

Учитывая все сказанное, эти пациенты могут быть отнесены не к ложноположительным результатам, а к группе риска развития РЖ. Пациентам этой группы требуется профилактическое эндоскопическое исследование не реже одного раза в год.

В одном наблюдении при ФД коэффициент контрастности составил 1,1, однако морфологическое исследование выявило высокодифференцированную аденокарциному. Этот результат можно отнести к ложноотрицательным.

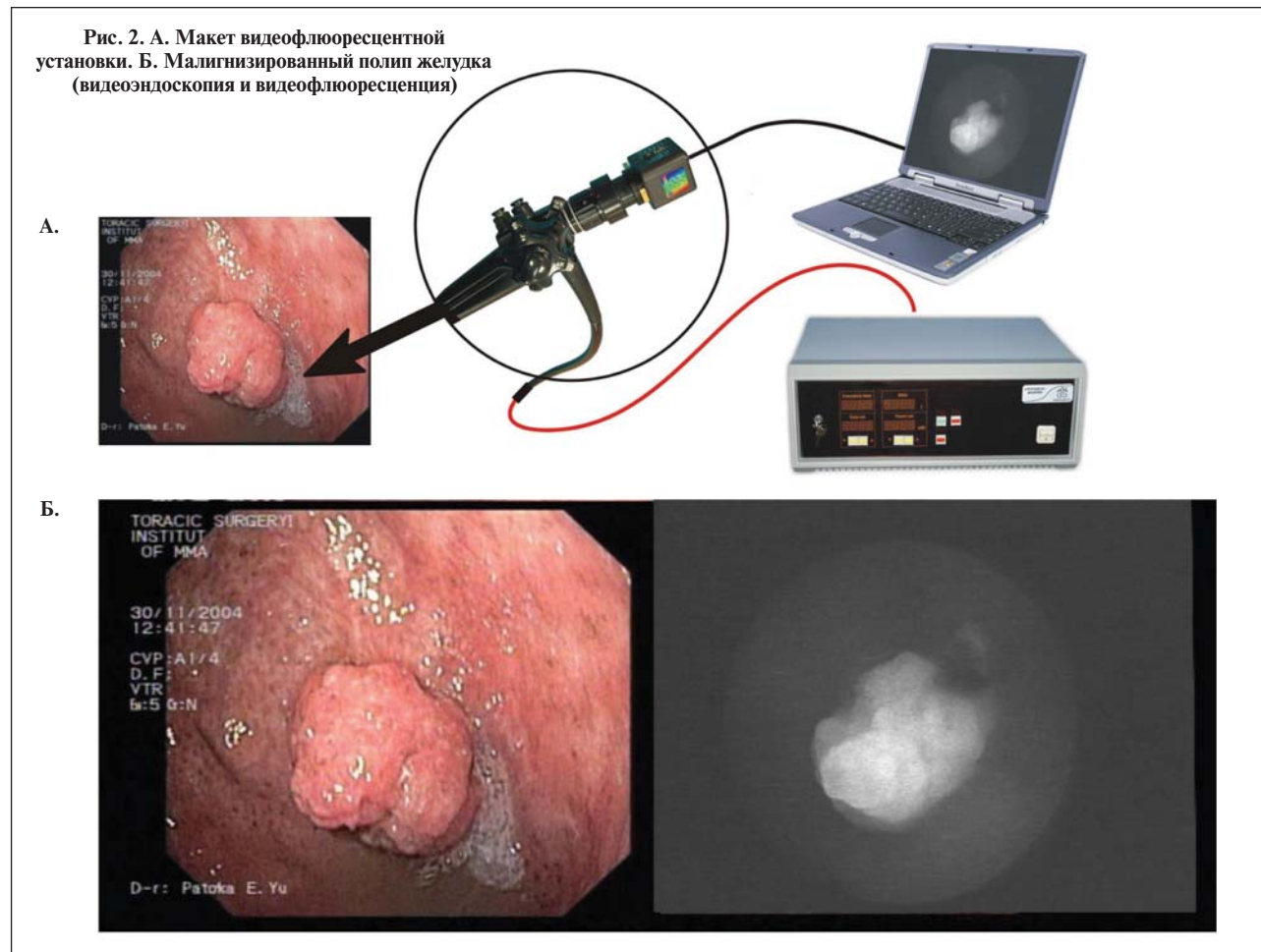
В целом коэффициент контрастности во всей группе больных РЖ составил $4,55 \pm 0,2$ (от $3,83 \pm 0,6$

при раке in situ до $6,13 \pm 0,2$ при IV стадии). У больных язвенной болезнью коэффициент контрастности составил $-1,08 \pm 0,7$. Разница между значениями коэффициентов контрастности при злокачественных и доброкачественных заболеваниях статистически достоверна ($p \leq 0,05$). Чувствительность метода диагностики с исследованием Аласенс-индуцированной флюоресценции составила 96%, специфичность — 78%.

ВИДЕОФЛЮОРЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При проведении эндоскопического исследования флюоресцентных изображений желудка нами была отмечена отчетливая флюоресценция опухоли в 21 (в 91,3%) из 23 исследований больных РЖ (рис. 2).

У двух больных при комплексном обследовании диагноз РЖ был исключен и, соответственно, видеофлюоресценция отсутствовала (ложноположительных результатов не зарегистрировано). Кроме того, была зарегистрирована флюоресценция очагов тяжелой дисплазии и малигнизации, что было подтверждено в последующем результатами анализа как спектров флюоресценции, так и данными биопсии.



КОМПЛЕКСНОЕ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЕ УЗИ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЖ

Для оценки возможностей комплексного трансабдоминального УЗИ как потенциального скринингового метода в выявлении РЖ нами были обследованы больные с различными стадиями опухолевого процесса и различной локализацией опухоли.

Глубина инвазии Т1. Выявление заболевания на данной стадии развития патологического процесса является сложной задачей вследствие малой протяженности и глубины поражения органа (рис. 3).

По результатам послеоперационного гистологического исследования глубина инвазии Т1 определена у 28 больных, выявить опухоль при проведении УЗИ удалось у 20 больных (у 8 при традиционном УЗИ и еще у 12 при УЗИ с водной нагрузкой). В шести наблюдениях опухоль локализовалась в зоне недоступной для УЗИ (кардия и верхняя треть тела желудка), в двух — в пилороантральной зоне и нижней трети тела у малой кривизны.

В двух наблюдениях УЗИ было первым диагностическим мероприятием, которое позволило заподозрить ранний рак антрального отдела желудка в виде локального утолщения стенки желудка на протяжении 1,5 см, что в последующем и было подтверждено данными эндоскопии с биопсией и рентгенологического исследования.

Таким образом, комплексное УЗИ позволило выявить опухоль при глубине инвазии Т1 в 72% наблюдений, а в случае локализации опухоли в пилороантральном отделе и нижней трети тела желудка этот уровень возростал до 90%. Чувствительность и специфичность метода в определении глубины инвазии Т1 составила 42,9% и 91,8% соответственно.

Глубина инвазии Т2. По данным гистологического исследования, глубина инвазии Т2 отмечена у 19 больных, при комплексном УЗИ опухоль выявлена у 18 пациентов. У 1 больного опухоль локализовалась в области кардии и верхней трети тела желудка, т. е. зонах, недоступных для УЗИ исследования. На первом этапе комплексного УЗИ опухоль выявлена у 16 пациентов, еще у 2 — на втором этапе с водной пробой. Однако выявление опухоли с глубиной инвазии Т2 в ряде случаев являлось не простой задачей и было возможным лишь при тщательном методическом исследовании органа.

Таким образом, при глубине инвазии Т2 удалось выявить опухоль в 95% случаев при локализации последней в пилороантральном отделе и теле желудка. Чувствительность и специфичность в определении глубины инвазии Т2 составила 63,2% и 81% соответственно.

Глубина инвазии Т3. По данным гистологического исследования, глубина инвазии Т3 отмечена у 16 пациентов. Во всех наблюдениях, кроме одного (небольшая по протяженности опухоль верхней трети и

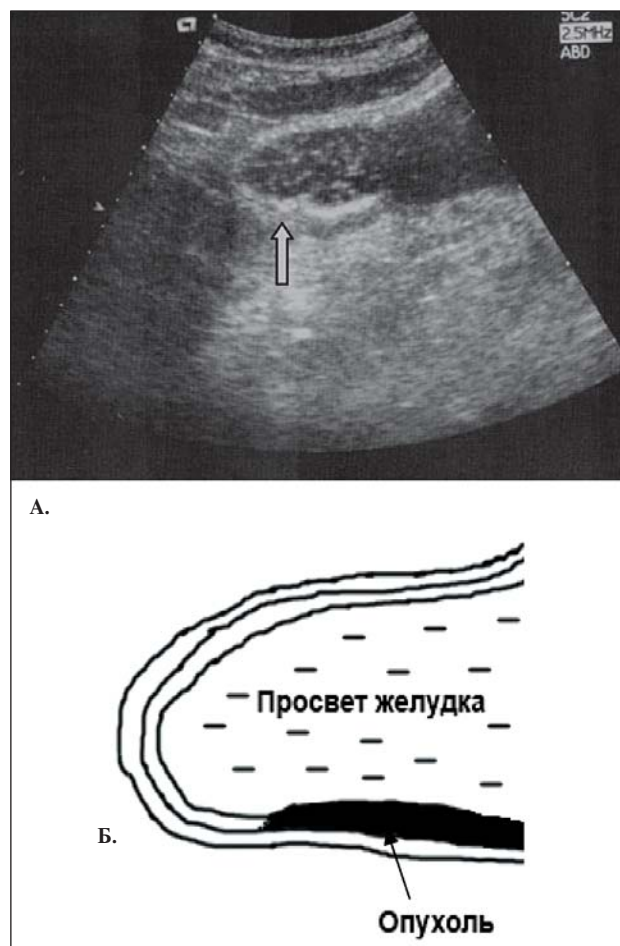


Рис. 3. Эхограмма (А) и схема (Б) инфильтративного поражения стенки желудка. Глубина инвазии Т1

кардиального отдела желудка), нам достаточно легко удалось выявить опухоль как при стандартном УЗИ, так и при УЗИ с водной нагрузкой. Чаще всего при данной глубине инвазии на УЗ-изображении наблюдали наличие классического симптома «полого органа». При данной стадии заболевания имеется не только значительное утолщение стенки желудка, но и, как правило, протяженное распространение опухоли по длиннику органа, захватывающее несколько анатомических областей. Все это облегчало задачу выявления опухоли.

Таким образом, УЗИ с водной нагрузкой не повышало информативность в плане выявления опухоли при данной стадии заболевания, однако позволяло более четко оценить протяженность опухолевой инфильтрации, определить глубину опухолевой инвазии и дополнительно улучшить обзор органов брюшинного пространства.

Комплексное трансабдоминальное УЗИ позволило выявить опухоль в 94% случаев при глубине инвазии Т3, при локализации опухоли в пилороантральной зоне и теле желудка выявляемость была абсолютной. Чувствительность и специфичность в

отношении определения глубины инвазии составила 75% и 83,6% соответственно.

Глубина инвазии T4. По данным гистологического исследования, глубина инвазии T4 была отмечена у 14 больных. Во всех наблюдениях больных с глубиной инвазии T4 как при стандартном УЗИ, так и при УЗИ с водной нагрузкой, удавалось легко выявить опухоль в виде симптома «полого органа», что было обусловлено обширностью поражения.

В нашем исследовании у 4 больных при УЗИ было заподозрено прорастание в окружающие органы, магистральные сосуды и клетчатку, что в дальнейшем было подтверждено при интраоперационном УЗИ и ревизии органов брюшной полости.

Таким образом, способность выявить опухолевое поражение желудка при данной глубине инвазии была абсолютной. Что касается вопроса чувствительности и специфичности метода, то они составили 85,7% и 93,7% соответственно.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МСКТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛУДКА

До недавнего времени КТ рассматривали лишь как метод вторичной диагностики РЖ. Поскольку динамическое МСКТ является более информативным диагностическим методом, нами были исследованы возможности первичной диагностики РЖ, в т. ч. при помощи т. наз. виртуальной эндоскопии.

Глубина инвазии T1. На основании данных послеоперационного гистологического исследования глубина инвазии T1 была диагностирована у 9 пациентов. Выявить опухоль удалось в 7 из 9 наблюдений (78%). Во всех выявленных случаях глубина инвазии T1 характеризовалась неравномерным контрастированием слизисто-подслизистого слоя и нарушением перистальтики (даже при незначительном утолщении стенки). В двух наблюдениях раннего РЖ (карцинома in situ) опухоль выявить не удалось.

Таким образом, чувствительность МСКТ в выявлении глубины инвазии T1 составила 22%, специфичность — 100%, положительная предсказательная ценность (ППЦ) — 100%, отрицательная предсказательная ценность (ОПЦ) — 93%.

Глубина инвазии T2. По результатам гистологического исследования, глубина инвазии была установлена у 13 больных. Выявить опухоль удалось во всех случаях, вне зависимости от локализации опухолевого процесса в желудке.

Наиболее характерным КТ-симптомом при глубине инвазии T2 (также как при T1) является ограниченное утолщение стенки желудка ($13,6 \pm 5,4$ мм) с повышенным накоплением контрастного препарата и с нарушением перистальтики в этом отделе без вовлечения парагастральной клетчатки.

Чувствительность МСКТ в выявлении глубины инвазии T2 составила 69%, специфичность — 92%, ППЦ — 57%, ОПЦ — 95%.

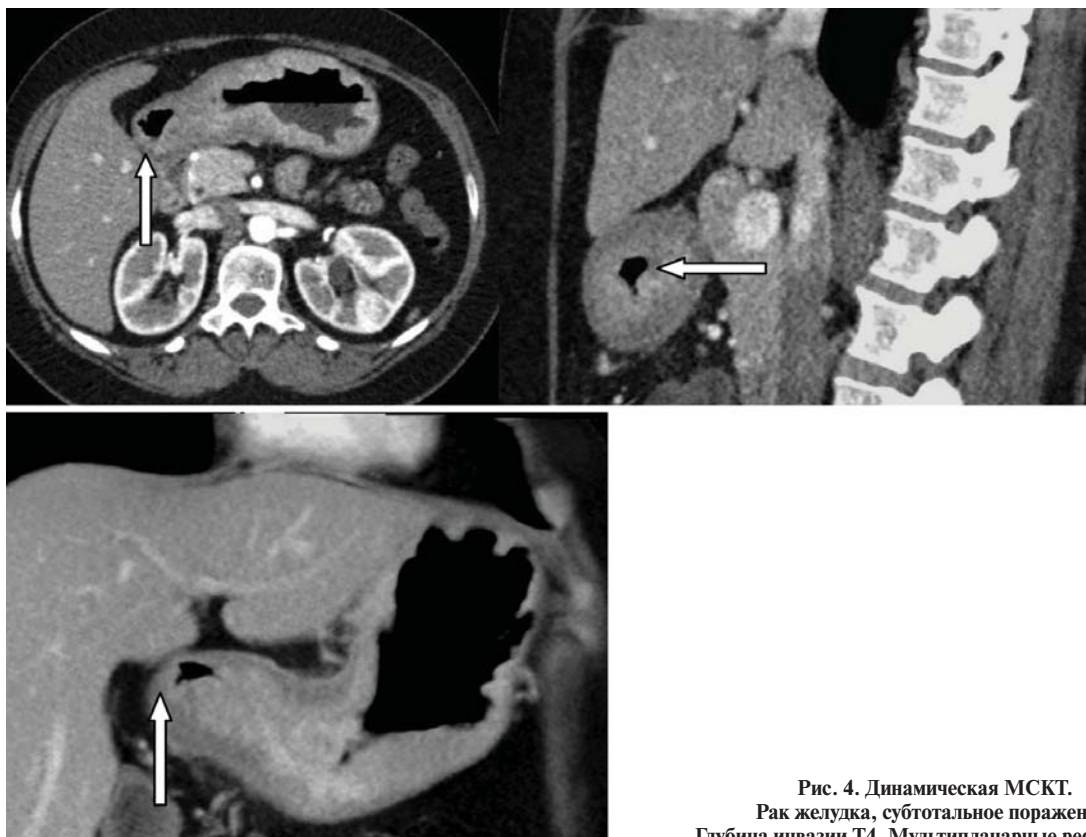


Рис. 4. Динамическая МСКТ.
Рак желудка, субтотальное поражение.
Глубина инвазии T4. Мультипланарные реформации

Глубина инвазии Т3. В группу больных с глубиной инвазии Т3 по результатам гистологического исследования вошли 24 пациента. При глубине инвазии Т3 отмечается наличие выраженного ($19 \pm 8,4$ мм) утолщения стенки органа, неровность наружного контура с сетчатым или линейным уплотнением окружающей клетчатки.

Накопление контрастного вещества опухолью имело различный характер и в большей степени зависело от гистологического варианта опухоли. Выявить опухолевое поражение на этой стадии процесса ввиду его распространенности не представляло сложности по сравнению со стадией Т2, а тем более Т1. Кроме того, при данной стадии заболевания имеется не только значительное утолщение стенки желудка, но и, как правило, более протяженное распространение опухоли, захватывающее несколько анатомических областей желудка, что особенно хорошо прослеживалось при построении мультипланарных изображений.

Чувствительность МСКТ в выявлении глубины инвазии Т3 составила 80%, специфичность — 85%, ППЦ — 71%, ОПЦ — 91%.

Глубина инвазии Т4. Следует отметить, что при глубине инвазии Т4 отмечается наиболее значительное по глубине и протяженности поражение органа и во всех наблюдениях (36 пациентов), так же как при глубине инвазии Т3, не представляло сложности выявить опухоль. КТ-картина при глубине инвазии Т4 характеризовалась выраженным утолщением стенок органа ($21,3 \pm 7,1$ мм) с их нечетким контуром, инфильтрацией окружающей клетчатки, отсутствием границы между стенкой желудка и близлежащими органами и инвазией опухоли в окружающие органы (рис. 4).

Достоверным критерием, подтверждающим наличие данной стадии заболевания, являлось выявление прорастания опухоли в окружающие органы и ткани. Так, по данным нашего исследования, у 18 больных при МСКТ было заподозрено прорастание рака желудка в рядом расположенные органы и магистральные сосуды, что в дальнейшем было подтверждено при интраоперационном УЗИ и ревизии органов брюшной полости.

Чувствительность МСКТ в выявлении глубины инвазии Т4 составила 83%, специфичность — 95%, ППЦ — 91%, ОПЦ — 91%.

В целом чувствительность МСКТ в выявлении рака желудка составила 97%, специфичность — 100%, ППЦ — 100%, ОПЦ — 77%.

ВИРТУАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЯ

Некоторые авторы рассматривают виртуальную эндоскопию как потенциально скрининговый метод диагностики и дифференциальной диагностики РЖ. В этой связи мы провели оценку диагностиче-

ских возможностей метода, а также качества полученного в процессе моделирования изображения.

Лейомиома желудка. У двух пациентов по данным ЭГДС и рентгенологического исследования наблюдался внутрипросветный рост опухоли, у одной пациентки опухоль располагалась экстрагастрально, лишь незначительно вдаваясь в просвет органа. Во всех случаях виртуальное изображение, полученное в результате КТ моделирования, характеризовалось высоким качеством изображения, максимально приближаясь к изображению, полученному при видеоэндоскопии. Исследование позволяло уточнить локализацию опухоли, а плоскостные срезы демонстрировали расположение опухоли по отношению к стенке желудка (внутристеночное расположение с пролабированием в просвет, или экстрагастральное). Эти данные позволили заранее выбрать и спланировать оптимальную тактику лечения (всем больным выполнена клиновидная резекция желудка).

При построении виртуального изображения у больных раком желудка следует отметить следующее. В тех случаях, когда отмечался экзофитный рост опухоли — 1 тип по **R. Borrmann** (отмечен в трех наблюдениях) (рис. 5), было получено наибольшее сходство виртуального изображения и видеоизображения (вне зависимости от локализации опухоли в желудке).

Высокое качество виртуального изображения отмечено также при инфильтративном и смешанном характере роста опухоли, а также при локализации последней в области тела желудка (5 пациентов). При инфильтративном росте опухоли с явлениями стенозирования выходного отдела желудка на качество полученного изображения влияло наличие жидкости (прежде всего ее количество) в просвете органа, что приводило к артефактам в процессе моделирования (отмечены у 2 из 5 больных). При этом слизистая в области поражения и близ нее характеризовалась чрезмерной зазубренностью. Хотя циркулярное сужение выходного отдела желудка, характерное для подобного поражения, было так же хорошо видно, как и при видеоэндоскопии. Виртуальное моделирование во всех случаях давало точную информацию по локализации опухолевого поражения, а также уточняло протяженность поражения по стенке органа. Плоскостные срезы уточняли глубину опухолевой инвазии, состояние регионарных лимфатических узлов, позволяли выявить отдаленные метастазы. Полученный в процессе исследования видеоряд, к сожалению, характеризовался монотонностью цветового изображения и не позволял выявить участки некроза и распада, кровоточивость поверхности опухоли, перипоуховые и воспалительные изменения слизистой.

Высокий уровень (100%) выявления опухолевого поражения органа при проведении виртуального

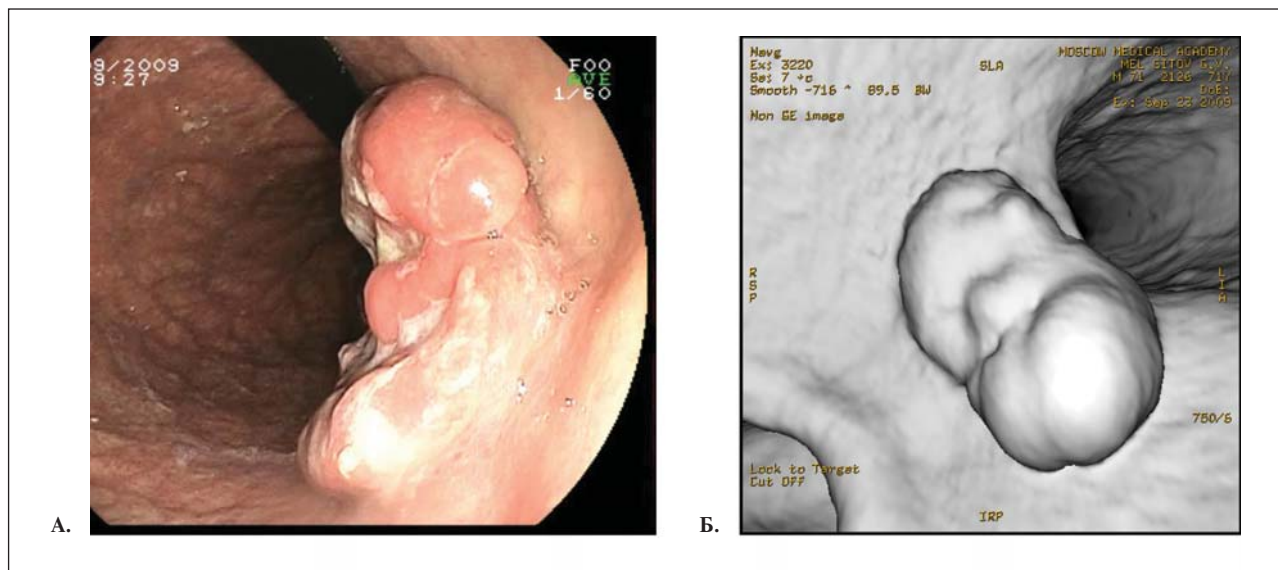


Рис. 5. Видео-ЭГДС (А). Виртуальная эндоскопия (Б)

моделирования в нашем исследовании был обусловлен обширностью имевшегося у наших пациентов поражения (большие размеры лейомиом и распространенный рак желудка II–IV стадии), а также хорошим уровнем растяжения полости желудка.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на бурное развитие медицинских технологий, выявить и провести дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными изменениями в желудке бывает не просто. В связи с этим, разработка новых и совершенствование имеющихся технологий является важной задачей. Одним из наиболее перспективных методов повышения разрешающей способности эндоскопического исследования является лазерная спектро- и видеофлюоресценция. Процедура эндоскопической флюоресцентной диагностики лишь незначительно удлиняет время эндоскопического исследования (в отличие от хромоэндоскопии), а заключение о характере патологического процесса может быть сформулировано сразу в процессе проведения исследования. Комплекс аппаратуры, применяемой в настоящее время для проведения ФД, достаточно компактный (портативный) и мобильный, что позволяет осуществлять его доставку в эндоскопический кабинет. Дополнительных затрат времени для специального монтажа комплекса и подготовки его к работе в условиях кабинета не требуется. Быстрое выведение из организма Аласенса уменьшает вероятность развития токсических и световых реакций и делает его препаратом выбора для флюоресцентной диагностики. Изложенное

выше позволяет рекомендовать метод лазерной спектральной ФД с исследованием Аласенс-индуцированного РРХ (а в перспективе и видеофлюоресценции) для использования в клинике как экспресс-метода диагностики (в т. ч. ранней диагностики) злокачественных заболеваний желудка.

Проведенное исследование продемонстрировало, что комплексное трансабдоминальное УЗИ является высокоинформативным методом диагностики при РЖ. Возможность выявления РЖ при его локализации в пилороантральном отделе и нижней трети тела желудка при выполнении трансабдоминального УЗИ вне зависимости от критерия глубины инвазии Т приближается к абсолютной (97,4%). В то же время при изолированном поражении кардии и верхней трети тела желудка ни у одного из 10 обследованных нами больных выявить опухоль не удалось. В целом возможности выявить РЖ при всех локализациях опухоли методом комплексного трансабдоминального УЗИ составила 87,0%. Высокий уровень выявления опухолевого процесса в желудке в нашем исследовании был обусловлен тем, что у большинства пациентов мы точно знали локализацию процесса (по данным эндоскопии и рентгенографии желудка) и прицельно осматривали интересующую нас зону. Однако это несколько не снижает возможность метода, а, наоборот, свидетельствует о его большом диагностическом потенциале. Ведь помимо впервые выявленных нами изменений в желудке (у 2 больных ранним РЖ), у целого ряда пациентов на поликлиническом этапе был выявлен «симптом полого органа», с последующим целенаправленным обследованием и подтверждением диагноза, после чего больные были направлены для оперативного лечения в клинику. Наш опыт

доказывает, что при рутинном УЗИ органов брюшной полости нельзя ограничиваться исследованием только лишь паренхиматозных органов, а необходим прицельный осмотр и области полых органов (в частности, желудка), особенно у пациентов с явлениями абдоминального дискомфорта. Ведь у большинства подобных пациентов УЗИ является, как правило, первым, а подчас и единственным диагностическим мероприятием.

В исследованиях, выполненных в недавнем прошлом, отмечали невысокие диагностические возможности традиционного КТ-исследования в выявлении рака желудка, особенно при стадии T1, когда не удавалось выявить изменений со стороны стенки желудка. В целом точность выявления глубины опухолевой инвазии при более распространенных формах оставалась тоже невысокой — не более 65% [11]. Главными ограничительными факторами являлись артефакты от перистальтических движений стенки желудка, что не позволяло оценить ее состояние при стандартном исследовании. Однако в настоящее время появление динамической объемной МСКТ с возможностью оценки стенки желудка во всех отделах в четырехмерном режиме значительно повысило диагностические возможности метода.

В нашем исследовании динамическая объемная КТ оказалась высокоинформативным методом выявления рака желудка (чувствительность 97%). Такие высокие показатели были достигнуты, в первую очередь, благодаря появившейся при данной методике возможности оценивать нарушения перистальтики желудка, в отличие от традиционной КТ, ориентированной на определение лишь утолщения стенки органа. Динамическая МСКТ позволила в нашем исследовании выявить 7 из 9 (78%) ранних раков желудка прежде всего за счет характерного контрастирования слизисто-подслизистого слоя и нарушения перистальтики, при этом утолщения стенки практически не было. Справедливости ради надо отметить, что в настоящее время информативность МСКТ при раннем раке желудка уступает традиционному эндоскопическому исследованию.

Прогресс в компьютерной технике привел к тому, что виртуальное моделирование все шире применяется в самых различных областях хирургии и онкологии [7]. Проведенное нами исследование продемонстрировало возможности подобного моделирования применительно к построению виртуальной гастроскопии. Получено высокое качество виртуального изображения, не уступающего в случае внутрипросветного характера роста новообразования традиционной видеоэндоскопии [8, 10]. Как следует из литературных данных, виртуальная эндоскопия не уступает по своим диагностическим возможностям традиционной

эндоскопии в выявлении опухоли и оказывается информативнее, чем плоскостные срезы, особенно при небольшой глубине инвазии (T2 и особенно T1). Тем не менее справедливости ради следует отметить, что в настоящее время виртуальную эндоскопию нельзя рассматривать как реальную альтернативу традиционной видеоэндоскопии в качестве метода первичной диагностики рака желудка. Возможности широкого применения комплекса КТ-методик для дифференциальной диагностики доброкачественных и малигнизированных язв при отрицательных результатах биопсии на настоящий момент тоже вызывают сомнения, хотя первые сообщения на эту тему являются весьма обнадеживающими [12]. На наш взгляд, более оправданным для этих целей является использование эндо-УЗИ и лазерной флуоресцентной спектроскопии (т. наз. оптической биопсии). Виртуальное моделирование расширяет возможности метода, позволяет точнее выбрать зону для более пристального изучения стенки желудка с целью уточнения глубины опухолевой инвазии. Однако быстрый прогресс компьютерной техники и программного обеспечения, возможно, позволит в будущем рассматривать комплекс КТ-исследований, в т. ч. в режиме виртуальной эндоскопии, в качестве скринингового в странах с высоким уровнем заболеваемости [8, 10]. В настоящее время МСКТ находит широкое применение при самых разнообразных заболеваниях органов брюшной полости, забрюшинного пространства, позвоночника. Поэтому, на наш взгляд, представляется интересным и перспективным использование подобной методики для дополнительного исследования желудка — не только в группе повышенного риска развития РЖ, но и при проведении КТ-исследования органов брюшной полости по поводу других заболеваний с целью выявления изменений.

ВЫВОДЫ

1. Флуоресцентная диагностика с исследованием Аласенс-индуцированного протопорфирина IX является высокоэффективным, простым, безопасным методом диагностики РЖ. В диагностически сложных случаях может стать стандартным этапом эндоскопического исследования. Чувствительность метода составляет 96%, специфичность — 98%.

2. Разработанный метод регистрации видеофлуоресценции с препаратом Аласенс является перспективным скрининговым методом у больных РЖ и при предраковых состояниях.

3. Трансабдоминальное УЗИ является потенциально скрининговым методом при дистальной локализации РЖ. Возможность выявления рака желудка при его локализации в пилороантральном отделе и нижней трети тела желудка при помощи

комплексного УЗИ составила 95,6%, достигая абсолютных значений в группах с T3 и T4.

4. Динамическая МСКТ является высокоинформативным методом выявления РЖ. Возможность выявления РЖ не зависела от локализации опухоли, и составила 97% во всей группе больных, достигая абсолютных значений, начиная с глубины инвазии T2.

5. Показания к применению виртуальной эндоскопии как одного из режимов МСКТ в качестве метода первичной диагностики рака желудка и для скрининга заболевания нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

6. Современные УЗ и КТ технологии позволяют не только проводить стадирование РЖ, но и осуществлять первичную диагностику заболевания. Однако техническая сложность и дороговизна КТ, невозможность выявления рака проксимального отдела желудка при УЗИ не позволяют в настоящее время рассматривать их в полной мере как скрининговые методы. Лазерная спектроскопия показана в диагностических сложных случаях, а видеофлюоресцентная диагностика нуждается в повышении разрешающей способности, после чего в полной мере может соответствовать статусу скринингового метода.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17. — № 3. — С. 45–46.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17. — № 3. — С. 78.
3. Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии. — М.: Видар-М, 2003. — 218 с.
4. Полсачев В.И. Дооперационная флюоресцентная диагностика распространенности рака желудка // Вестник хирургии. — 1989. — № 12. — С. 17–19.
5. Полсачев В.И. Флюоресцентный метод в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний желудка // Вестник хирургии. — 1992. — № 1. — С. 95–97.
6. Горювая Н.С. Роль комплексного ультразвукового исследования в хирургическом лечении больных раком желудка. Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2009.
7. Федоров В.Д., Карамзевский Г.Г., Гузеева Е.Б. и др. Виртуальное хирургическое моделирование на основе данных компьютерной томографии. — М.: Видар-М, 2003. — 184 с.
8. Kim J.H., Eun H.W., Choi J.H. et al. Diagnostic performance of virtual gastroscopy using MDCT in early gastric cancer compared with 2D axial CT: focusing on interobserver variation // Am. J. Roentgenol. — 2007. — Vol. 189. — P. 299–305.
9. Chen F., Ni Y.C., Zheng K.E. et al. Spiral CT in gastric carcinoma: comparison with barium study, fiberoptic gastroscopy and histopathology // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9(7). — P. 1404–1408.
10. Kim J.H., Eun H.W., Hong S.S. et al. Early gastric cancer: virtual gastroscopy // Abdom. Imaging. — 2006. — Vol. 31(5). — P. 507–513.
11. Cidon E., Cuenca I. Gastric adenocarcinoma: is computed tomography useful in preoperative staging? // Clin. Med.: Oncology. — 2009. — Vol. 3. — P. 91–97.
12. Chen C.Y., Wu D.C., Kuo Y.T. et al. MDCT for differentiation of category T1 and T2 malignant lesions from benign gastric ulcers // Am. J. Roentgenol. — 2008. — Vol. 190(6). — P. 1505–1511.

А.Ф. Черноусов,
д.м.н., профессор, академик РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Т.В. Хоробрых,
д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии
№ 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

И.И. Быков,
к.м.н., старший научный сотрудник НИО Хирургии
пищевода и гастроэнтерологии Научно-исследовательского
центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.В. Немцова,
д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник
Медико-генетического научного центра РАМН

А.А. Удилова,
аспирант кафедры факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.Б. Бекшоков,
аспирант кафедры факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.F. Chernousov,
MD, prof., member of RAMS, honoured scientist
of Russia, head of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

T.V. Khorobrykh,
MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

I.I. Bykov,
PhD, senior researcher of the Research Department of
esophageal surgery and gastroenterology of the Research
Centre of the I.M. Sechenov First MSMU

M.V. Nemtsov,
Doctor of biological sciences, senior research fellow
of the Medical genetic research center of RAMS

A.A. Udilova,
post-graduate student of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.B. Bekshokov,
post-graduate student of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

ОНКОМАРКЕРЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

TUMOR MARKERS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Игорь Игоревич Быков, старший научный сотрудник НИО Хирургии пищевода и гастроэнтерологии Научно-исследовательского центра

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 2

Телефон: 8 (499) 248–42–28

E-mail: dok.ukbl@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.02.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. В статье приведены результаты многолетней работы, проводимой на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в области одного из приоритетных направлений — исследования молекулярно-генетических маркеров. В работе представлены возможности использования молекулярно-генетических маркеров в лечении больных раком желудка.

Annotation. The article presents the results of many years work carried out at the Department of Surgery of the I.M. Sechenov First MSMU in one of the priority areas — the study of molecular-genetic markers. The possibilities of use of the molecular-genetic markers in treatment of gastric cancer patients are discussed.

Ключевые слова. Рак желудка, молекулярно-генетические маркеры.

Key words. Gastric cancer, molecular-genetic markers.

ВВЕДЕНИЕ

Опухолевые заболевания различных органов являются в настоящее время достаточно распространенными и входят в число трех наиболее значимых причин смертности населения в мире наряду с заболеваниями сердечнососудистой системы и трав-

мами. В то же время вопросы диагностики, лечения и профилактики этой группы заболеваний далеки от окончательного решения и сохраняют свою актуальность на протяжении многих лет.

Наряду с этим нельзя не отметить и серьезный прогресс в разработках новейших подходов лечения опухолевых заболеваний человека. Создание в по-

следние годы комплексных методов лечения, включающих в себя как усовершенствование традиционных хирургических вмешательств, внедрение в практику новых технических средств, материалов, разработку минимальноинвазивных хирургических методик, так и расширение возможностей послеоперационного ведения пациентов (различные варианты и схемы химиотерапии, иммунотерапии и т. д.) — все это позволило значительно улучшить результаты лечения, повысить показатели, такие как общая выживаемость и качество жизни пациента.

Улучшение результатов лечения опухолевых заболеваний во многом связывают с диагностикой и лечением именно ранних стадий патологического процесса. Поэтому особую актуальность приобретает вопрос ранней, своевременной диагностики опухолевых заболеваний. Применение новейших методов лечения требует от врача не только уточнения характера процесса (доброкачественный или злокачественный), но также и точного стадирования заболевания, данных о степени дифференцировки, возможностях роста и метастазирования опухоли, чувствительности опухоли к тем или иным видам лечения. При этом для ряда опухолей определение степени злокачественности также представляет собой весьма сложную проблему и приводит зачастую к ошибкам и несвоевременной постановке диагноза. Выявление злокачественного поражения на ранней стадии позволяет в ряде случаев значительно уменьшить объем оперативного вмешательства, дает возможность применения наиболее эффективных методов лечения, улучшить качество жизни пациента и прогноз.

С 2006 г. на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова начата работа по возможному использованию молекулярно-генетических маркеров в диагностике заболеваний щитовидной железы, надпочечников и тимуса. Результатом проводимой работы явилось внедрение в клиническую практику исследования активности теломеразы и экспрессии hTERT для дифференциальной диагностики злокачественных узловых образований щитовидной железы на дооперационном этапе, что в ряде случаев помогло уменьшить объем оперативного вмешательства [3, 4].

Традиционным и наиболее распространенным в клинической практике методом диагностики опухолевых заболеваний является морфологический (в различных его вариантах — цитологический, гистологический). Фактически на сегодняшний день это единственный метод, позволяющий с высокой степенью точности подтвердить или опровергнуть диагноз опухолевого заболевания, а также предоставить данные для определения стадии и распространенности опухолевого процесса. Несмотря на все преимущества (относительная простота, дешевизна, распространенность использования на практике, отработанность методики), морфологическое

исследование обладает рядом серьезных недостатков. К ним, например, относится субъективность исследования (высокая зависимость от квалификации патоморфолога), оценка опухоли лишь на субклеточном и клеточном уровнях (микроскопия до уровня не выше субклеточных органелл).

Другим возможным методом диагностики является иммуногистохимическое исследование, которое проводят на материале, полученном от оперированных больных по поводу онкологического заболевания. Данное исследование значительно увеличивает специфичность диагностики, однако его использование возможно в основном в послеоперационном периоде, что не позволяет решить проблему ранней диагностики онкозаболевания.

В ходе обследования возможно использование общеклинических, ультразвуковых, лучевых, эндоскопических, радиологических и др. методов диагностики. Многие из данных процедур включены в обязательные протоколы обследования больных опухолевыми заболеваниями, однако основной целью данных исследований является не столько выявление заболевания, сколько уточнение стадии и распространенности процесса.

Таким образом, хотя морфологическое исследование и является одним из основных и ценнейших методов диагностики опухолевого процесса (и будет им оставаться в дальнейшем), развитие медицинской науки и практики диктует необходимость поиска дополнительных критериев и методов диагностики онкозаболеваний.

Фактически подобными тестами являются различные варианты исследования образцов ткани на специфические компоненты — опухолевые маркеры (онкомаркеры). Такие методики являются, по сути, естественным продолжением морфологического исследования, с той лишь разницей, что оценивается уже не клеточный, а молекулярно-генетический уровень опухолевой трансформации. В частности, на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2009 г. была проведена работа по возможности использования молекулярно-генетических маркеров в диагностике рака поджелудочной железы. Результатом этой работы стало введение в клиническую практику исследования активности теломеразы и экспрессии hTERT на дооперационном этапе у больных с образованиями поджелудочной железы с целью дифференциальной диагностики рака [10, 12].

Преимуществами молекулярно-генетических тестов являются:

- возможность более глубокой оценки механизмов роста и развития опухоли;
- определение количественных параметров (в отличие от качественных при морфологическом исследовании), возможность более точной оценки последующего анализа;

- оценка динамических процессов, а не статической картины в организме (напр., определение ответа опухоли на химиотерапию, иммуно- и биотерапию);

- низкий уровень субъективизма в исследовании (подавляющее большинство тестов поддается автоматизации, что сводит до минимума роль «человеческого фактора» в диагностических ошибках).

В то же время такие тесты не лишены и ряда серьезных недостатков:

- относительная дороговизна;

- возможные сложности с адекватным забором материала для исследования (т. к. оценивается субклеточный и молекулярно-генетический уровень, полученный из опухоли материал крайне чувствителен к собственно методике забора, условиям хранения и транспортировки),

- необходимость знаний и опыт клинициста по подбору наиболее ценного и адекватного теста в каждой конкретной ситуации. При этом неправильный выбор опухолевого маркера или неверная оценка результатов теста способны перечеркнуть все преимущества такой методики.

Вопрос о стоимости исследования и экономической оправданности применения молекулярно-генетических методов диагностики в последнее время уже не столь актуален, т. к. отмечается существенное снижение стоимости за счет оптимизации протоколов тестов и разработки экономичных унифицированных тест-систем. При этом стоимость молекулярно-генетического исследования при поточном его выполнении оказывается сравнима со стоимостью других клинических диагностических методик средней стоимости.

Проблемы же адекватного выбора и правильного применения исследования на опухолевые маркеры в настоящее время сохраняют свою значимость, и необходимо признать, что зачастую неквалифицированный подход к внедрению таких исследований в клиническую практику, неправильная оценка их результатов и возможностей ведут к резкому снижению показателей точности теста и дискредитированию самой методики в глазах специалистов. Несомненно, решением такой проблемы должна стать необходимая подготовка и информированность специалистов, применяющих данные исследования в клинической практике.

На кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАМН, профессора А.Ф. Черноусова более пяти лет активно ведется работа по оценке возможного использования молекулярно-генетических маркеров в определении тактики лечения больных раком желудка [2, 5, 7, 9, 11, 13, 27].

МОРФОГЕНЕЗ РАКА ЖЕЛУДКА

При развитии рака злокачественная трансформация эпителия слизистой желудка проходит ряд

последовательных этапов: хроническое воспаление → атрофия → метаплазия → дисплазия → рак.

В 1975 г. Р. Соггеа и соавт. [14, 15, 16, 17] отметили, что рак желудка является финалом прогрессирования последовательных фенотипических изменений эпителия слизистой желудка. Эти изменения приводят к нарушению первоначальной клеточной структуры с появлением биологически новых клеток, характеризующихся бесконтрольным ростом и способностью мигрировать и приживаться за пределами ткани, из которой они произошли. Этот биологический процесс представляет собой многоэтапный онкогенез.

В основе злокачественной трансформации клеточного фенотипа лежит комплекс генетических нарушений, различающихся в зависимости от вида ткани и представляющих собой прогрессирующую дедифференциацию гистологической и цитологической структуры ткани [18, 19].

Общепризнано, что раку желудка закономерно предшествует ряд заболеваний, которые характеризуются как предрак. В 1978 г. комитет экспертов ВОЗ по изучению предрака желудка рекомендовал выделять предраковые состояния (факультативный предрак) и предраковые изменения (облигатный предрак).

Согласно существующей терминологии, предраковые состояния — это заболевания, значительно увеличивающие риск возникновения рака, а предраковые изменения — это морфологические изменения ткани, в которой рак может возникнуть с большей вероятностью, чем в нормальной ткани.

К предраковым состояниям относят следующие: хронический гастрит различной этиологии, в т. ч. аутоиммунный гастрит типа А, сопровождающийся пернициозной анемией; полипы желудка; хроническую язву желудка; резецированный по поводу доброкачественных заболеваний желудок; болезнь Менетрие. В большинстве случаев данные изменения развиваются в слизистой оболочке желудка, в связи с наличием в ней хронического воспаления [21, 22, 31].

Основными предраковыми изменениями, которые исследователи часто обозначают как нестабильный желудочный эпителий, являются метаплазия и дисплазия [6, 24, 26, 29].

Процесс опухолевой трансформации клеток до первых клинических проявлений рака желудка является длительным, многоэтапным. Длительность раковой трансформации желудка составляет 15–25 лет. Тем не менее опухоль желудка необходимо исключать в срок до 2 недель, т. к. время удвоения распространенных форм составляет 2–12 мес., хотя для раннего рака (в пределах подслизистого слоя) это время составляет 2–10 лет [25, 32].

Молекулярно-генетические изменения значительно опережают выявляемые морфологические, структурные изменения слизистой желудка и лежат в их основе [25, 32].

ЭТАПЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАКА ЖЕЛУДКА

Анализируя все исследования, посвященные раку, становится понятным, что их история представляет собой воспроизведение ранее выдвинутых гипотез в сочетании с применением новых технологий и анализом вновь полученных данных и тем самым подтверждение данных гипотез на практике.

Так, Todaro и Huebner [30] предложили онкогенную теорию в 1969 г., а Knudson представил двухэтапную теорию в 1971 г. Через несколько лет были разработаны методики ДНК трансфекции, блот-гибридизация по Саузерну и полимеразная цепная реакция (ПЦР), и это позволило определить и подтвердить, что *c-src* является онкогеном, а *Rb* — опухолевым геном супрессором. В апреле 2003 г. была закончена расшифровка генома человека; это событие ознаменовало наступление новой эры геномной молекулярной медицины.

История исследований молекулярных изменений слизистой при раке желудка насчитывает всего 25 лет, первым открытием было определение амплификации *c-myc* при раке желудка в 1986 г. Первый онкоген, связанный с развитием рака желудка, *HST-1*, был выделен из опухоли в 1986 г. в Токийском национальном центре рака.

За последние два десятилетия был проведен активный анализ молекулярного патогенеза и роли вновь выделенных генов и факторов канцерогенеза в опухолях других локализаций, что позволило в короткие сроки прояснить роль данных генов и факторов в канцерогенезе желудка. Так, было определено значение эпидермального фактора роста (EGF), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), Е-кадгерина, *p53* (*TP53*), теломеразы (*hTERT*), циклина-Е, *MLH1* и других генов и факторов в развитии рака желудка. Кроме того, была доказана роль метилирования ДНК в развитии опухолей желудка. В 1993 г. была разработана система рутинной молекулярной диагностики в препаратах тканей, и эта система вошла в клиническую практику. Были открыты механизмы стромальных взаимодействий в опухолевой ткани и генетические изменения при кишечной метаплазии; было определено, что в этих процессах участвуют металлопротеиназы, мутации *TP53*, гена наследственного полипоза толстой кишки (*APC*) и другие изменения [20, 28, 33].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЖЕЛУДКА

Процесс опухолеобразования является многостадийным, при нем на разных этапах происходят различные молекулярные нарушения. Они представляют собой как генетические, так и эпигенетические события. Утверждение, что все опухоли определенной

ткани имеют совершенно одинаковые молекулярные маркеры, на наш взгляд, неправомерно. На самом деле, каждая конкретная опухоль уникальна по набору патологических изменений, так же как и геном каждого конкретного пациента. Говоря о молекулярном портрете опухоли определенного типа, мы подразумеваем не детальную картину, а всего лишь образ с четко узнаваемыми чертами. Такими чертами являются наиболее характерные пути регуляции и молекулярные маркеры, которые специфичны для начала заболевания, его прогрессии и терминальных стадий. Молекулярные маркеры позволяют четко определить стадию злокачественного процесса и проследить молекулярную эволюцию опухолевого процесса.

Различные генетические и эпигенетические изменения развиваются в ходе многоэтапного канцерогенеза желудка [33, 34]; они включают в себя активацию онкогенов и факторов / рецепторов роста, инактивацию опухолевых генов супрессоров, генов репарации ДНК, молекул клеточной адгезии, нарушения генов — регуляторов клеточного цикла. Генетическими изменениями, выявляемыми при раке желудка, являются следующие: амплификация генов, точечные мутации, потеря гетерозиготности; эпигенетическими изменениями являются потеря активности генов при метилировании ДНК и гиперэкспрессия на транскрипционном уровне [35]. Некоторые повреждения определяются как в высоко- так и в низкодифференцированных опухолях, в то время как другие могут соответствовать лишь определенному гистологическому типу. Ранние изменения могут инициировать развитие рака, в то время как поздние определяют морфогенез опухоли и биологическое поведение. Генетический полиморфизм является эндогенной предпосылкой к изменению чувствительности опухоли. Генетическую нестабильность, метилирование генов, активацию теломеразы, мутации *TP53*, как правило, связывают с ранними этапами развития рака желудка. Амплификацию и гиперэкспрессию генов *c-met* и циклина Е связывают с более поздними стадиями. Снижение экспрессии *p27^{Kip1}* связывают как с ранними, так и поздними этапами развития опухоли. Гиперэкспрессия генов — факторов роста / цитокинов стимулирует прогрессирование развития рака посредством множественных аутокринных циклов. *K-ras* мутацию, *HER-2/c-erbB2* амплификацию и мутацию гена *APC* связывают с развитием высокодифференцированных опухолей. При предраковых изменениях, таких как кишечная метаплазия, определяются изменения, сходные с теми, что и при высокодифференцированных опухолях. Потеря гетерозиготности (ЛОН) *p73* происходит определенно в высокодифференцированных аденокарциномах желудка. Инактивация генов кадгеринов и катенинов, амплификация *K-sam* и *c-met* связывают с развитием низкодифференцированных опухолей [8, 23, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостная картина молекулярных процессов в раковой клетке определенного типа опухоли далеко не завершена. Вероятно, что интенсивное развитие молекулярной медицины, вероятно, позволит не только сделать вклад в понимание фундаментальных процессов канцерогенеза, но и уже сейчас может помочь пациенту.

Молекулярно-генетическая диагностика наследственных, семейных и спорадических форм рака, вероятно, поможет предотвратить тяжелые последствия онкологических заболеваний.

Каждая опухоль, несмотря на общие механизмы регуляции, является уникальной, ее развитие и прогрессия модифицируется особенностями генома конкретного пациента, поэтому обнаружения универсального маркера для диагностики злокачественной опухоли ожидать не приходится. Выходом из ситуации становится поиск комплекса структурных (генетических и эпигенетических) маркеров, которые, будучи собранными в панель, позволяют проводить эффективную диагностику на самых ранних этапах возникновения заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в исследованиях, проблема канцерогенеза до сих пор не решена.

Имеющиеся на данный момент результаты молекулярно-генетических исследований не представляют полноценной картины изменений происходящих в слизистой желудка в ходе канцерогенеза. Публикуемые результаты исследований имеют вид единичных работ по отдельным маркерам с разноречивыми выводами (то приводится данный маркер в качестве клинического, то утверждается его сомнительная ценность в практическом использовании). В тех случаях, когда в исследовании приведена оценка нескольких маркеров, оно, как правило, носит характер «ретроспективного», т. е. оценка маркеров проводится не на дооперационном этапе, а уже в удаленном органе.

Как следует из сказанного выше, одной из наиболее важных практических задач ДНК-, РНК-диагностики является разработка систем генетических и эпигенетических маркеров, создание эффективных и экономичных диагностических протоколов, внедрение которых позволит своевременно диагностировать рак желудка, а значит, и повысить успешность лечения заболевания.

На кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова ведется активная работа, посвященная данной проблематике. Ее результатом явилось создание и внедрение в клиническую практику оригинальной комплексной панели молекулярно-генетических маркеров диагностики рака желудка, состоящая из трех частей.

Первая часть включает определение в опухолевой ткани аномального метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, приводящего к их

инактивации. Эпигенетические изменения ДНК, к которым относится нарушение метилирования, являются самыми ранними событиями в процессе канцерогенеза, приводящими к повреждению генов. Эти изменения создают определенный потенциал молекулярно-генетической нестабильности, но могут не реализовываться в виде роста опухоли.

Вторая часть панели молекулярных маркеров включает определение экспрессии генов *hTERT*, металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53*. К этой части панели относится исследование реализации информации, заключенной в ДНК, на этапе синтеза РНК.

Третьей частью панели является определение активности теломеразы — активного белка, синтезируемого опухолевой клеткой.

Таким образом, в клиническую практику внедрена комплексная панель молекулярно-генетических маркеров, состоящая из ДНК-, РНК- и белковых маркеров.

Впервые в России произведена оценка возможности использования данной панели на дооперационном этапе, в материале биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании у пациентов с предварительным диагнозом рака желудка с целью уточнения тактики хирургического лечения данной категории больных.

В настоящее время на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, а с августа 2012 г. и на базе НИО Хирургии пищевода и гастроэнтерологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, продолжается работа по возможному использованию молекулярно-генетических маркеров в клинической практике у больных раком желудка. В частности, разрабатываются принципы использования маркеров в оценке возможности индивидуализации схем адъювантной химиотерапии пациентам, оперированным по поводу рака желудка. Вторым направлением является мониторинг молекулярно-генетических маркеров в слизистой культы желудка, пациентам, которым была выполнена резекция по поводу рака, с целью исключения развития рецидива, а также для оценки возможной перестройки слизистой после органосохраняющей операций.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Быков И.И. Молекулярные и генетические маркеры в диагностике рака желудка // Хирург. — 2010. — № 9. — С. 52–59.
3. Ветшев П.С., Глухов А.И., Инполитов Л.И. и др. Теломераза: новые возможности дифференциальной диагностики новообразований эндокринных желез и тимуса // Вестник национального медико-хирургического университета им. Н.И. Пирогова. — 2011. — № 1. — С. 10–15.

- ческого центра им. Н.И. Пирогова. — 2007. — Т. 2. — № 1. — С. 28–31.
4. Глухов И.А., Харнас С.С., Ипполитов Л.И. и др. Теломераза как потенциальный опухолевый маркер в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы и надпочечников // *Анналы хирургии*. — 2007. — № 6. — С. 22–25.
 5. Жданов Д.Д., Коваленко Н.А., Хоробрых Т.В. и др. Теломеразная активность и ее связь с экспрессией транскрипционных вариантов гена HSP90α и гена каталитической субъединицы теломеразы при опухолевых заболеваниях желудка и кишечника // *Молекулярная медицина*. — 2009. — № 6. — С. 37–41.
 6. Мозговой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной практической гистохимии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2004. — № 1 (внеочередной вып.). — С. 114–125.
 7. Немцова М.В., Бабаян А.В., Быков И.И. и др. Аномальное метилирование генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK в опухолевом и морфологически неизменном (неопуховом) эпителии желудка // *Российский онкологический журнал*. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
 8. Сазонова М.А., Казубская Т.А., Корчагина Е.Л. и др. Анализ соматических мутаций гена *K-Ras* при аденокарциноме толстой кишки и поджелудочной железы // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2005. — Т. 4. — № 3. — С. 16–22.
 9. Свинаярева Л.В., Глухов А.И., Зимник О.В. и др. Исследование активности теломеразы при онкопатологии желудка // *Биомедицинская химия*. — 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 602–608.
 10. Черноусов А.Ф., Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Бекшиоков А.Б. Теломераза как универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2011. — № 1. — С. 4–9.
 11. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Быков И.И. и др. Первый опыт использования маркеров молекулярно-генетической нестабильности слизистой в диагностике рака желудка // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2010. — № 3. — С. 84.
 12. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Мусаев Г.Х., Бекшиоков А.Б. Теломераза — новый универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы // *Врач*. — 2011. — № 12. — С. 64–68.
 13. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Немцова М.В. и др. Маркеры генетической нестабильности в диагностике рака желудка // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2009. — Т. 20. — № 1. — С. 109.
 14. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Society lecture on cancer epidemiology and prevention // *Cancer Rev.* — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
 15. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *JARC Sc. Publ.* — 2004. — Vol. 157. — P. 301–310.
 16. Correa P. The new era of cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol., Biomarkers & Prev.* — 1991. — Vol. 1. — P. 5–11.
 17. Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. A model for gastric cancer epidemiology // *Lancet*. — 1975. — Vol. 2. — P. 58–59.
 18. Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry. — 2nd ed. — Amsterdam, 2006. — 848 p.
 19. Wever de O., Derycke L., Hendrix A., De Meerleer G., Goedeau F., Depypere H., Bracke M. Soluble cadherins as cancer biomarkers // *Clin. Exp. Metastasis*. — 2007. — Vol. 24. — № 8. — P. 685–697.
 20. DeVita V.T.Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A.; eds. DeVita. Hellman and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. — 8th ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — 355 p.
 21. Johnson S.M., Evers B.M. Translational research in gastric malignancy // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 17. — P. 323–340.
 22. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. — 2008. — Vol. 454. — P. 436–444.
 23. Melino G. p73, the «assistant» guardian of the genome? // *Ann. N. Y. Acad. Sc.* — 2004. — № 1010. — P. 9–15.
 24. Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E. et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach // *J. Clin. Pathol.* — 1980. — Vol. 33. — P. 711–721.
 25. Powell S.M., Zilz N., Beazer-Barclay Y. et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis // *Nature*. — 1992. — № 359. — P. 235–237.
 26. Rugge M. et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia // *Gut*. — 2003. — № 52. — P. 1111–1116.
 27. Svinareva L.V., Glukhov A.I., Zimnik O.V. et al. The study of telomerase activity in gastric cancer // *Biochemistry (Moscow) Supplement series B: Biomedical chemistry*. — 2011. — Vol. 5. — № 2. — P. 188–192.
 28. Sykes S.M., Mellert H.S., Holbert M.A. et al. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction // *Mol. Cell*. — 2006. — Vol. 24. — P. 841–851.
 29. Testino G. Gastric preneoplastic changes // *Recent. Prog. Med.* — 2004. — Vol. 95. — P. 239–244.
 30. Todaro G.J., Huebner R.J. N.A.S. symposium: new evidence as the basis for increased efforts in cancer research // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* — 1972. — № 69. — P. 1009–1015.
 31. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // *Gastric Cancer*. — 2007. — Vol. 10. — P. 75–83.
 32. Tsukuma H., Oshima A., Narahara H., Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study // *Gut*. — 2000. — № 47. — № 11. — P. 618–621.
 33. Weinberg R.A. The biology of cancer. — N.Y.: Garland Science, 2007. — 127 p.
 34. Yasui W., Oue N., Kuniyasu H. et al. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future // *Gastric Cancer*. — 2001. — № 4. — P. 113–121.
 35. Yasui W., Oue N., Ono S. et al. Histone acetylation and gastrointestinal carcinogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sc.* — 2003. — № 983. — P. 220–231.

С.С. Харнас,
д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии
№ 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Л.И. Ипполитов,
к.м.н., заведующий хирургическим отделением
№ 2 университетской клинической больницы № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.П. Ветшев,
к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г.В. Полуни,
к.м.н., врач-хирург хирургического отделения
№ 2 университетской клинической больницы № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.В. Стефанков,
к.м.н., врач-онколог университетской клинической
больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.С. Слободяник,
клинический ординатор кафедры факультетской
хирургии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.А. Коваленко,
врач-хирург лечебно-диагностического отделения
№ 1 университетской клинической больницы № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

S.S. Kharnas,
MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

L.I. Ippolitov,
PhD, head of surgical department № 2 of university
hospital № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

S.P. Vetshev,
PhD, associate prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

G.V. Polunin,
PhD, surgeon of surgical department № 2 of university
hospital № 1 of the I.M. Sechenov First MSMU

S.V. Stefankov,
PhD, oncologist of university hospital № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.S. Slobodyanik,
clinical resident of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.A. Kovalenko,
surgeon of medical-diagnostic department № 1
of university hospital № 1 of the I.M. Sechenov
First MSMU

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADRENOCORTICAL CANCER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Сергей Саулович Харнас, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Телефон: 8 (499) 248–75–59

E-mail: s_s_kharnas@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 23.11.2012

Статья принята к печати: 14.01.2013

Аннотация. Цель исследования: оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения адренокортикального рака. Материалы и методы: Анализ подвергли результаты обследования и лечения 31 больного адренокортикальным раком. Результаты: Безрецидивное течение заболевания до 5 лет отметили в 29,2% наблюдений. В 16,1% наблюдений выполнили повторные операции по поводу местного рецидива опухоли и (или) отдаленных метастазов. Заключение: Хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения больных адренокортикальным раком. Основными условиями радикальности операции следует считать удаление надпочечника с окружающей клетчаткой, а также клетчатки аортокавального промежутка. Улучшение отдаленных результатов возможно при раннем выявлении заболевания, тщательном динамическом наблюдении в послеоперационном периоде, разработке более эффективных схем химиотерапии, проведении по показаниям биотерапии, осуществлении циторедуктивных операций при невозможности радикального вмешательства.

Annotation. The goal of investigation is to evaluate the immediate and long-term results of treatment of adrenocortical cancer. **Materials and methods:** the analysis was applied to the results of examination and treatment of 31 patients with adrenocortical cancer. **Results:** disease-free for up to 5 years of the disease observed in 29,2% of cases. In 16,1% of cases took place a second surgery for local recurrence of the tumor and (or) distant metastases. **Conclusion:** surgical intervention remains the only method of radical treatment of adrenocortical cancer. The main conditions for radical surgery should be considered as removing the adrenal gland to the surrounding tissue as well as fiber aortocaval gap. Improving long-term outcome is possible with early detection of the disease, careful dynamic monitoring in the postoperative period, the development of more effective chemotherapy regimens carrying on the testimony of biotherapy, implementation of cytoreductive operations with impossibility of radical intervention.

Ключевые слова. Надпочечники, аденокортикальный рак, адrenaлэктомия, химиотерапия, биотерапия.

Key words. Adrenals, adrenocortical cancer, adrenalectomy, chemotherapy, biotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Аденокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль, отличающаяся агрессивным течением. Частота АКР в популяции достигает 1–2 на 1 млн и составляет порядка 0,2% всех злокачественных опухолей. Ежегодно выявляют 0,8 наблюдений на 1 млн в год. Средний возраст заболевших составляет 53–55 лет [1–4]. Для АКР характерно лимфогенное и гематогенное метастазирование. Наиболее часто выявляют метастатическое поражение печени, легких, парааортальных и интра-торакальных лимфатических узлов, плевры, брюшины, костей. Также наблюдают распространение опухоли по забрюшинной клетчатке и прорастание в соседние анатомические структуры. Несмотря на развитие опухоли из эндокринного органа примерно в половине наблюдений отсутствует гормональная активность с характерной клинической симптоматикой. Подобные неактивные АКР часто оказываются случайной находкой диагностических исследований, предпринятых по поводу других заболеваний.

Классификация по стадиям заболевания основывается на критериях McFarlane-Sullivan, предложенных еще в 1978 г. [5]. Согласно этой классификации, I ст. соответствует опухоль менее 5 см, II ст. диагностируют при опухоли более 5 см, III ст. — при инфильтративном росте опухоли или метастазах в регионарных лимфатических узлах, IV ст. — прорастании опухоли в прилежащие органы или отдаленных метастазах.

На ее основе Международным союзом по борьбе с раком (UICC) в 2009 г. была разработана действующая классификация АКР [3]. Эта классификация не лишена недостатков и противоречий, заключающихся во взаимосвязи стадий заболевания и выживаемости. В частности, было установлено, что выживаемость больных АКР II и III ст. почти не отличается. Также не обнаружено значимых различий выживаемости пациентов с инвазией опухоли в прилежащие органы (IV ст.) и прорастанием опухоли в окружающую клетчатку (III ст.). Кроме того, выживаемость больных АКР

IV ст. только с инвазией в окружающие структуры больше, чем у пациентов, имеющих отдаленные метастазы АКР [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно анализировали истории болезни 31 пациента. Среди обследованных было 9 мужчин и 22 женщины, возраст которых варьировался от 21 до 71 года (ср. возраст $52 \pm 7,5$ года). Односторонняя локализация опухоли выявлена в 27 наблюдениях, первично-множественный синхронный рак обоих надпочечников — в 1 наблюдении. У 3 больных злокачественное поражение надпочечников развилось в рамках первично множественного метакронного рака. Гормональная активность опухолей выявлена у 15 (48,3%) больных: синдром Иценко-Кушинга — у 13 (41,9%), синдром Конна — у 1 (3,2%), вирилизирующий синдром — у 1 (3,2%). У 16 (51,7%) больных опухоль была гормонально неактивной. При этом у 13 пациентов новообразование было выявлено случайно, у 3 больных — при динамическом наблюдении после ранее перенесенных онкологических заболеваний. Минимальный размер опухоли составил 2,2 см, максимальный — 20 см.

Для уточнения диагноза выполняли исследование гормонального профиля, УЗИ и КТ. По показаниям применяли ангиографические технологии.

Было прооперировано 27 пациентов. В 18 наблюдениях была выполнена односторонняя адrenaлэктомия из торакофренотомного доступа, в 8 — адrenaлэктомия из лапаротомного доступа, при этом в 1 наблюдении выполнена двусторонняя адrenaлэктомия. Также выполнена 1 правосторонняя лапароскопическая адrenaлэктомия.

Интраоперационно было установлено, что в 2 наблюдениях опухоль распространялась в просвет левой почечной вены, в 1 наблюдении опухоль правого надпочечника прорастала в нижнюю полую вену с распространением опухолевого тромба до правого предсердия. В этих ситуациях опухолевые тромбы удаляли после резекции небольшого фрагмента магистрального венозного сосуда. В одном наблюдении опухоль прорастала в верхний полюс почки —

выполнена нефрэктомия. Осложнений и летальных исходов после оперативного лечения не было.

Четверо больных с IV стадией заболевания и метастатическим поражением печени и легких не были оперированы. Этим пациентам выполняли биопсию метастазов печени, в дальнейшем назначали системную поликомпонентную химиотерапию, биотерапию препаратом октреотид. Одной пациентке с метастатическим поражением печени, диагностированным после ранее выполненной левосторонней адреналэктомии, сделали селективную химиоэмболизацию метастазов печени. Еще одной пациентке с метастатическим поражением печени выполнили склерозирование метастазов печени этанолом.

Пациенты после перенесенной операции не могли получать стандартную адъювантную химиотерапию ввиду отсутствия в РФ базового препарата, назначаемого при этой локализации рака — митотана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При УЗИ опухоли имели неправильную, полигональную структуру, неровные контуры, кальцинаты (рис. 1). При КТ признаками злокачественной опухоли были нечеткие, неровные контуры, признаки инвазии окружающих тканей, неоднородная структура опухоли, наличие кальцинатов, высокая нативная плотность, значительный градиент контрастности, неоднородность контрастирования, размер более 4 см. При КТ АКР был заподозрен в большинстве наблюдений, чувствительность метода достигла 96,7%. Кроме того, во всех наблюдениях метод позволил заподозрить инвазию опухоли в окружающие органы, подтвержденную интраоперационно (рис. 2). Бессимптомно протекающий АКР в 80% наблюдений был выявлен случайно при УЗИ или КТ, которые предпринимали по поводу иных заболеваний.

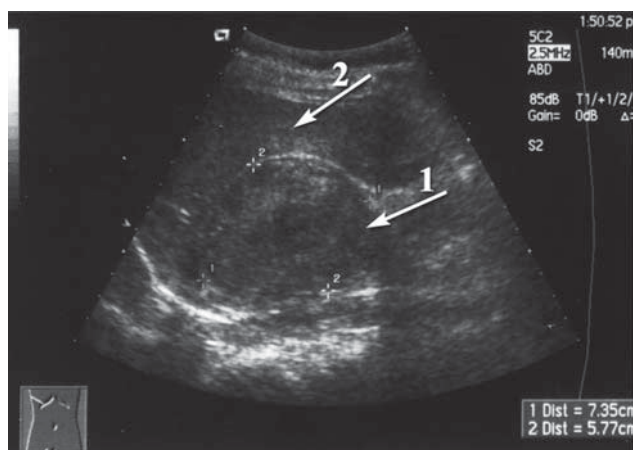


Рис. 1. Ультразвуковая сканограмма. АКР правого надпочечника. Стрелками указаны: 1 — опухоль надпочечника, 2 — печень

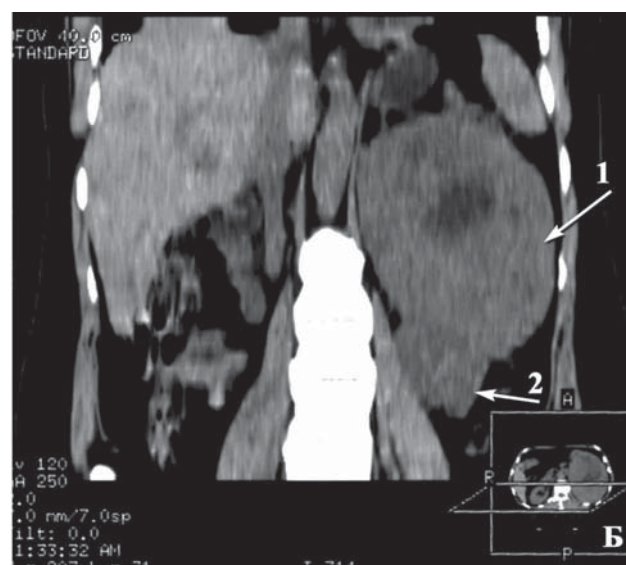
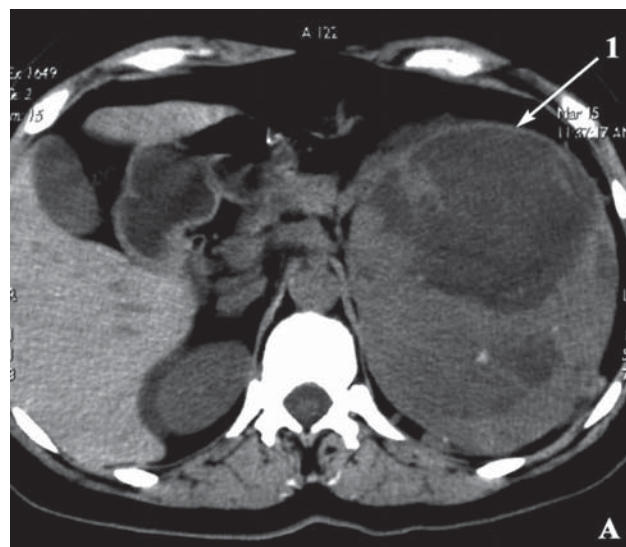


Рис. 2. Спиральная компьютерная томограмма. АКР левого надпочечника с инвазией в верхний полюс левой почки. А — аксиальная проекция. Б — фронтальная проекция. Стрелками указаны: 1 — опухоль надпочечника, 2 — верхний полюс левой почки

Различные ангиографические исследования (артериография, флебография) выполнены у 9 пациентов. Показаниями к назначению этих исследований считали подозрение на инвазию опухоли в соседние органы и крупные сосуды. Стоит отметить, что последнее ангиографическое исследование было предпринято в 2004 г. Ангиографические технологии уступили место мультиспиральной КТ с внутривенным контрастированием.

При первичном обследовании I ст. заболевания (T1–N0M0) диагностирована у 6 больных, II–III ст. (T2–3N0M0) — у 17, IV ст. без отдаленных метастазов (T4–N0M0) — у 4, IV ст. с отдаленными метастазами (T2–4N0M1) — у 4. После перенесенного оперативного вмешательства ни в одном на-

блюдении не было выявлено поражения локорегионарных лимфоузлов. В ряде наблюдений это могло быть связано с неполной лимфаденэктомией при осуществлении операции из торакофренотомного доступа. Учитывая изложенное, при подозрении на АКР в последнее время стали выполнять адреналэктомию исключительно из лапаротомного доступа для осуществления полноценной лимфаденэктомии с иссечением паранефральной и аортокавальной клетчатки.

Отдаленные результаты оценили у 24 больных. Безрецидивное течение заболевания в сроки до 5 лет наблюдали у 7 (29,2%) пациентов. Десять (41,7%) больных умерли в сроки от 14 до 37 мес от генерализации опухолевого процесса, сопровождавшегося метастатическим поражением печени, легких и костей. У 2 (8,3%) больных местный рецидив сочетался с появлением отдаленных метастазов. Эти больные в последующем получали химиотерапевтическое лечение, симптоматическую терапию, и продолжительность их жизни составила 9 и 14 мес. соответственно.

Только местный рецидив выявлен у 3 (12,5%) пациентов: у 2 в течение первого года после операции и у одного — через 8 лет. Пациенты с местным рецидивом заболевания без отдаленных метастазов оперированы повторно, было выполнено удаление опухолей. В дальнейшем у 1 из этих пациентов еще трижды развивался местный рецидив опухоли, по поводу которого предпринимали повторные операции. Смерть пациента наступила через 5,5 лет после первой операции в результате генерализации опухолевого процесса. Пациент с местным рецидивом, обнаруженным через 8 лет после первой операции, был также оперирован, однако через 6 мес. после повторной операции вновь развился местный рецидив с метастатическим поражением легких. Выполнена циторедуктивная операция. В дальнейшем на фоне биотерапии октреотидом пациент прожил 8 мес.

У 2 (8,3%) больных, перенесших левостороннюю адреналэктомию, через год после операции был диагностирован местный рецидив с метастатическим поражением правой доли печени. В 1 наблюдении выполнено удаление рецидивной опухоли с левосторонней нефрэктомией и правосторонней гемигепатэктомией. В последующем по поводу выявленного метастаза в левой доле печени больной 3 раза проводили суперселективную химиоэмболизацию метастаза левой доли печени, 8 раз — поликомпонентную системную химиотерапию. Кроме того, после получения результатов иммуногистохимического исследования метастазов к проводимой терапии добавлен синтетический аналог соматостатина, иммунотерапия (интерферон α , неспецифические иммуностимуляторы). У другого больного удаление рецидивной опухоли надпочечника сочетали со

склерозированием метастазов в печени этанолом. В дальнейшем проводили поликомпонентную системную химиотерапию.

Рецидив или генерализация метастатического процесса у больных гормонально активными опухолями, как правило, сопровождались рецидивом клинической картины заболевания. Однако в 1 наблюдении злокачественной кортикостеромы неоднократные местные рецидивы опухоли не сопровождались избыточной гормональной активностью. Еще в 1 наблюдении при рецидиве зафиксирована смена гормональной активности с минералокортицизма на тотальный гиперкортицизм. Такие изменения отмечены некоторыми исследователями [7]. Подобное поведение опухоли заставляет с повышенной настороженностью относиться к наблюдению за больными в послеоперационном периоде, не полагаясь только на клиническую картину, но и выбирая более активную диагностическую тактику с использованием инструментальной диагностики.

Хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения больных АКР. Основные пути метастазирования при АКР — лимфогенный и гематогенный. С целью предотвращения локорегионарного рецидива и лимфогенного метастазирования следует выполнять адреналэктомию с широким иссечением клетчатки, окружающей надпочечник с опухолью единым блоком, а также клетчатки аортокавального промежутка. Учитывая, что АКР представлен, как правило, новообразованием больших размеров, а саму опухоль при мобилизации легко травмировать, рассматриваем лапароскопическую адреналэктомию как потенциально опасное вмешательство, способное привести к диссеминации опухоли по брюшной полости. Подобной же позиции придерживается большинство Европейских хирургических центров [8, 9]. По этой причине представляет интерес исследование B.S. Miller и соавт. Авторы отметили более раннее развитие местного рецидива среди пациентов, оперированных лапароскопически по сравнению с больными, оперированными из лапаротомного доступа [10].

Стоит отметить, что с появлением новых хирургических технологий произошла эволюция взглядов на лечение АКР в сторону более активного оказания хирургической помощи больным с рецидивирующим течением рака и отдаленными метастазами. Успешный опыт лечения пациента на протяжении 5,5 лет, перенесшего в общей сложности 5 оперативных вмешательств по поводу рецидива, перекликается с опытом других авторов [8, 11].

Среди оперированных по поводу АКР больных рецидив заболевания и генерализация опухолевого процесса выявлены в 70,8% наблюдений, из них в 93% наблюдений признаки прогрессирования за-

болевания отмечены в течение первого года. По-видимому, при отсутствии рецидива опухоли в течение года после хирургического лечения, можно предполагать благоприятный прогноз.

При обнаружении метастазов в печени после удаления опухоли надпочечника возможно проведение селективной химиоэмболизации, склерозирования этанолом или радиочастотной абляции. Наихудший прогноз заболевания ассоциирован с секрецией опухолью кортизола и развитием синдрома Иценко-Кушинга, который влечет специфические осложнения, характерные для синдрома гиперкортицизма [12, 13].

Лечение пациентов с АКР редко приводит к излечению. Пятилетняя выживаемость, по сведениям большинства исследователей и собственным данным, не превышает 30%. Большинство больных погибает в течение первого года после хирургического лечения вследствие отдаленных метастазов, что диктует необходимость разработки эффективных схем адъювантной химиотерапии [8]. Ряд авторов предлагает принимать решение о необходимости адъювантной химиотерапии после проведения иммуногистохимического исследования. Индекс пролиферативной активности Ki67 > 20% может рассматриваться как показание к адъювантной химиотерапии [14].

В настоящее время базовым препаратом адъювантной химиотерапии является митотан. Наилучшие результаты до 2004 г. были отмечены в результате применения т. наз. итальянского протокола, включающего этопозид, доксорубин и цисплатин с параллельным назначением митотана (схема EDP/M). Полноценный ответ отмечен у 53,5% больных. Второй вариант — комбинация стрептозотоцина и митотана (SO терапия): полный или частичный ответ был получен у 36,4% больных. Первое международное рандомизированное исследование, завершнное в 2011 г. и посвященное непосредственному сравнению и определению оптимальной терапии при местно распространенных и метастатических формах АКР подтвердило лучшие результаты схемы EDP/M по выживаемости без прогрессирования [15].

До 1990-х гг. отечественный аналог митотана — хлодитан — производился Киевским производственным химико-фармацевтическим объединением «Дарница». После распада СССР поставки препарата прекратились, а сам препарат до настоящего времени не разрешен к применению в РФ. Таким образом, наши соотечественники, страдающие АКР, лишены основного препарата для адъювантной химиотерапии. Сложившаяся ситуация, по всей видимости, объясняется редкостью АКР и малым числом таких пациентов в нашей стране. Остается надеяться, что улучшение лекарственного обеспечения будет достигнуто после утверждения

проекта перечня орфанных (редких) заболеваний, подготовленного Минздравом России. По информации, размещенной на сайте ведомства, рак надпочечников включен в список редких заболеваний [16].

Не имея возможности осуществлять адъювантную химиотерапию по международным стандартам, в качестве альтернативного лечения у 2 пациентов с IV ст. с положительными рецепторами к соматостатину, по данным иммуногистохимического исследования, использовали биотерапию препаратом октреотид-депо, продолжительность жизни при этом превысила 12 мес.

В качестве перспективных средств лечения больных АКР рассматривают блокаторы рецепторов к инсулиноподобному фактору роста и ингибиторы тирозинкиназы. Однако предварительные данные об их эффективности требуют дальнейшего подтверждения [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адренокортикальный рак является редким агрессивным злокачественным заболеванием. Основным методом лечения больных АКР является хирургический. Улучшение диагностических возможностей позволяет выявлять заболевание на более ранних стадиях, своевременно диагностировать рецидив после операции, тем самым улучшая прогноз лечения. Совершенствование хирургических технологий позволяет бороться с рецидивными, местно распространенными формами заболевания и отдаленными метастазами, что в комплексе с современной адъювантной химиотерапией и биотерапией, подобранной индивидуально на основании иммуногистохимического исследования, позволяют существенно продлить жизнь больных этой категории.

Список литературы

1. Halebian G.E., Wilson C., Haddad D. Adrenocortical carcinoma: role of laparoscopic surgery in treatment // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2007. — Vol. 7. — P. 1295–1300.
2. Libe R., Fratticci A., Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // *Endocrine related cancer.* — 2007. — Vol. 14. — P. 13–28.
3. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Собина Л.Х. и др. — М.: «Логосфера», 2011.
4. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Клименков А.А. и др. Печеночные и метастатические опухоли надпочечников // *Вестник Московского онкологического общества.* — 2008. — Вып. 6–8. — С. 3–4.
5. Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2372–2380.

6. *Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M.* Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. — *Cancer*, 2009. — Vol. 115. — P. 243–250.
7. *Abma E.M., Kluin P.M., Dullaart R.P.* Malignant aldosterone-producing adrenal tumour: reoccurrence with glucocorticoid excess without hyperaldosteronism // *Neth. J. Med.* — 2008. — Vol. 66. — P. 252–255.
8. *Johanssen S., Fassnacht M., Brix D.* Adrenocortical carcinoma. Diagnostic work-up and treatment // *Urologe A.* — 2008. — Vol. 47. — P. 172–181.
9. *Khan S., Imtiaz K.* Adrenocortical carcinoma: a diagnostic and treatment dilemma // *British J. of Hosp. Med.* — 2009. — Vol. 70. — P. 46–47.
10. *Miller B.S., Ammori J.B., Gauger P.G.* et al. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma // *World J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 1380–1385.
11. *Патютко Ю.И., Гахраманов А.Д.* Успешное хирургическое лечение рака надпочечника с неоднократным метастазированием // *Хирургия.* — 2008. — № 12. — С. 51–53.
12. *Lindholm J., Juui S., Jorgensen J.O.L.* et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 117–123.
13. *Porterfield J.R., Chow J.T., Atkinson J.L.D.* et al. Surgery for Cushing's syndrome: a historical review and recent ten-year experience // *World J. Surg.* — 2008. — Vol. 32. — P. 659–677.
14. *Fassnacht M., Allolio B.* What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? // *Clin. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 73. — P. 561–565.
15. *Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B.* et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 2189–2197.
16. <http://www.minzdravsoc.ru/health/orffs/0>
17. *Barlaskar F.M., Spalding A.C., Heaton J.H.* et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 204–212.
18. *Kroiss M., Reuss M., Kühner D.* Sunitinib inhibits cell proliferation and alters steroidogenesis by down-Regulation of HSD3B2 in adrenocortical carcinoma cells // *Front. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 2. — P. 27.

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS, prof.,
rector of the I.M. Sechenov First MSMU

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, заслуженный
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека, заведующий
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist
of RF, director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health, head of the chair of urology
of the I.M. Sechenov First MSMU

Ю.М. Есилевский,
д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ
уронефрологии и репродуктивного здоровья человека
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.M. Esilevskiy,
MD, senior researcher of the Research centre of uroneph-
rology and reproductive health of the I.M. Sechenov
First MSMU

А.А. Камалов,
д.м.н., член-корр. РАМН, заведующий кафедрой
урологии и андрологии факультета фундаментальной
медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

A.A. Kamalov,
MD, corresp. member of RAMS, head of the chair
of urology and andrology of the faculty of fundamental
medicine of the M.V. Lomonosov MSU

Ю.Л. Демидко,
д.м.н., заведующий отделом функциональной
диагностики и методов лечения НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Yu.L. Demidko,
MD, head of the functional diagnostic and treating
methods department of the Research centre
of uronephrology and reproductive health
of the I.M. Sechenov First MSMU

Д.Н. Фиев,
к.м.н., врач клиники урологии Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

D.N. Fiev,
PhD, urologist of the University Hospital № 2
of the I.M. Sechenov First MSMU

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

THE CHOICE OF THE MEDICINE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS OF 5TH TYPE FOR TREATING PATIENTS WITH ERECTILE DISFUNCTION AND CHRONIC PROSTATITIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Михайлович Есилевский, ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

Телефон: 8 (916) 691—54—15

E-mail: essilevs@croc.ru

Статья поступила в редакцию: 02.04.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. Проведено фармакодоплерографическое ультразвуковое исследование сосудов половой системы больных эректильной дисфункцией и хроническим простатитом с препаратами ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5). Показано позитивное влияние ИФДЭ-5 (силденафила, варденафила, уденафила, тадалафила) на органное кровоснабжение. Изменения показателей УЗДГ сопоставимы и вместе с тем индивидуальны. Целесообразно проведение фармакопроб для персонифицированного подбора лекарственного средства каждому пациенту. При выборе препарата для лечения

эректильной дисфункции и хронического простатита следует исходить из конкретных фармакодоплерографических результатов тестирования избираемыми лекарственными средствами. При этом предпочтительно выбрать препарат, одновременно улучшающий кровоток в половом члене, предстательной железе и яичках.

Annotation. The study of the genital system's vessels in patients with erectile dysfunction and chronic prostatitis was accomplished using ultrasound Dopplerography and pharmacological testing by phosphodiesterase inhibitors of 5th type (PDEI-5). The positive impact of PDEI-5 (such as Sildenafil, Vardenafil, Udenafil and Tadalafil) on organs' blood supply was revealed. The changes of USDG parameters were found comparable and, at the same time, individual. For patient-specific choosing the medicinal agent it is advisable to perform the pharmacological tests for each patient. The choice of the medicine for treating erectile dysfunction and chronic prostatitis should be made on the basis of the results of ultrasound Dopplerography and pharmacological testing for each selected and tested medicine. For this purpose it is preferably to choose the medicine, which improves the blood flow in penis and, at the same time, in prostate gland and in testes.

Ключевые слова. Ультразвуковая доплерография, фармакотестирование, пенис, простата, тестикулы, силденафил, варденафил, уденафил, тадалафил, эректильная дисфункция, хронический простатит, выбор ингибитора фосфодиэстеразы-5.

Key words. Ultrasound Dopplerography, pharmacological testing, penis, prostate gland, testes, Sildenafil, Vardenafil, Udenafil, Tadalafil, erectile dysfunction, chronic prostatitis, phosphodiesterase inhibitor selection.

ВВЕДЕНИЕ

Появление нескольких ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5) силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил — выдвинуло вопрос об их предпочтительном выборе [1–5]. Клиницисты основываются на субъективном впечатлении пациентов от приема того или иного препарата (анкета МИЭФ) и минимизации побочного действия и нежелательных явлений (НЯ) [6–11]. Актуальна объективизация реакции на прием препарата с позиций доказательной медицины [12–14]. Предложенная нами методика фармакотестирования [15, 16] в какой-то мере позволяет ответить на этот вопрос.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали 30 больных хроническим простатитом (ХП) III категории (А, В), ассоциированным с эректильной дисфункцией (ЭД). Возраст от 30 до 68 лет. Длительность ЭД от 1 года до 5 лет. Сопутствующие заболевания — системный атеросклероз, метаболический синдром, аденома простаты I стадии. Критерии исключения — тяжелый интеркуррентный фон.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакодоплерографическое исследование сосудов мужских половых органов — глубоких и тыльных артерий пениса [17], внутрипростатических и парауретральных артерий [18], а также яичковых артерий [19]. Измеряются величины пиковых скоростей кровотока (V_{max}) в этих сосудах с вычислением средних суммарных величин данных показателей в указанных сосудах мужской половой системы. Далее больной принимает один из

тестируемых препаратов, а именно: силденафил 50 мг, варденафил 10 мг, тадалафил 20 мг, уденафил 100 мг и осуществляют повторное исследование через 1 ч. Фармакотестирование проводят каждым из препаратов с интервалом 4–7 дней. Выполняют аналогичные измерения, вычисления и сопоставления полученных величин в процентном отношении.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные показатели приведены в сводной таблице.

Проба с силденафилом. Средняя V_{max} ($M \pm m$) в глубоких артериях левого и правого кавернозных тел полового члена до начала тестирования $8,38 \pm 0,83$ см/с. Через 1 ч. после перорального приема 50 мг силденафила V_{max} в тех же сосудах пениса $12,33 \pm 2,35$ см/с, т. е. пиковая скорость кровотока в сосудах пениса после проведения пробы увеличилась в среднем на 61%.

Средняя V_{max} в трех областях кровоснабжения предстательной железы (левая, правая доли, периуретральная зона) до тестирования равна $8,83 \pm 1,2$ см/с, а после тестирования — $11,78 \pm 0,91$ см/с, т. е. средняя пиковая скорость кровотока в трех зонах простаты увеличилась в среднем на 33%.

В сосудах семенных канатиков скорость кровотока в результате приема силденафила достоверно не изменилась. Интегральный процент увеличения V_{max} в мужских половых органах — 31%. Со стороны показателей периферического сопротивления (IR, PI, S/D) отмечена лишь тенденция к увеличению индекса резистентности IR и систоло-диастолического индекса S/D в сосудах пениса и уменьшению этих показателей в сосудах простаты.

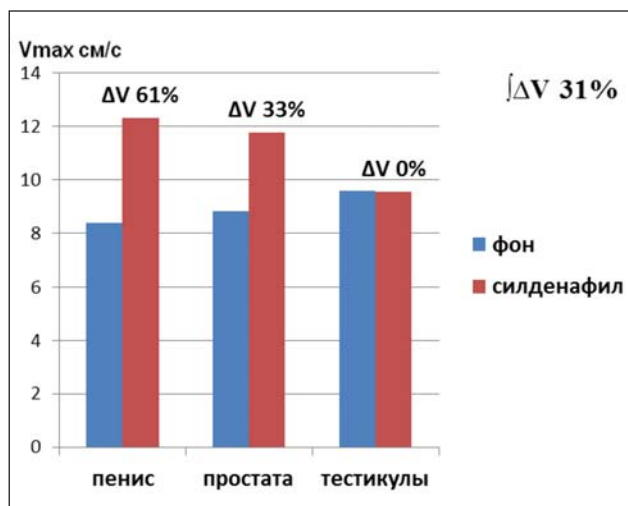


Рис. 1А. Изменения $V_{\max}$ в сосудах пениса, простаты и тестикул через 1 ч. после приема силденафила.

$\Delta V\%$ — показатель увеличения кровотока в сосудах пениса, простаты и тестикул после фармакопробы в процентах. $\int \Delta V\%$ — показатель интегрального увеличения кровотока в сосудах мужских половых органов после фармакопробы в процентах

Проба с варденафилом. Средняя $V_{\max}$ в глубоких артериях обоих кавернозных тел до начала исследования составляла $8,71 \pm 0,67$ см/с. Через 1 ч. после приема 10 мг варденафила средняя $V_{\max}$ в тех же сосудах пениса была $14,25 \pm 0,75$ см/с, т. е. пиковая скорость кровотока в сосудах пениса увеличилась в среднем на 64%.

Средняя $V_{\max}$ в трех соответствующих областях предстательной железы до начала тестирования была $10,46 \pm 0,62$ см/с, а после тестирования стала $13,01 \pm 0,71$ см/с, т. е. усредненная пиковая скорость в сосудах предстательной железы увеличилась в среднем на 24%.

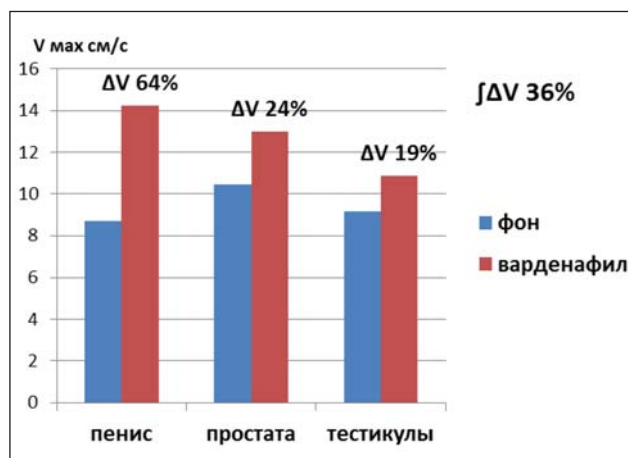


Рис. 1Б. Изменения $V_{\max}$ в сосудах пениса, простаты и тестикул через 1 ч. после приема варденафила.

$\Delta V\%$ — показатель увеличения кровотока в сосудах пениса, простаты и тестикул после фармакопробы в процентах. $\int \Delta V\%$ — показатель интегрального увеличения кровотока в сосудах мужских половых органов после фармакопробы в процентах

В сосудах семенных канатиков скорость кровотока после приема варденафила увеличилась с $9,17 \pm 0,26$ см/с до $10,88 \pm 0,46$ см/с, т. е. в среднем на 19%. Интегральный процент увеличения $V_{\max}$ в мужских половых органах — 36%. Со стороны периферического сосудистого сопротивления отмечена легкая тенденция к увеличению всех показателей в пенисе, простате и тестикулах (статистически не достоверная).

Проба с уденафилом. $V_{\max}$ в глубоких артериях полового члена до проведения пробы равна $10,04 \pm 0,73$ см/с. Через 1 ч. после приема уденафила 100 мг средняя $V_{\max}$ в тех же сосудах пениса достигла $13,73 \pm 0,85$ см/с, т. е. пиковая скорость кровотока в сосудах пениса увеличилась после проведения тестирования в среднем на 37%.

Средняя $V_{\max}$ в трех вышеуказанных областях предстательной железы до начала исследования была $11,73 \pm 0,76$ см/с, а после тестирования составляла $14,14 \pm 0,73$ см/с, т. е. усредненная пиковая скорость кровотока в трех зонах простаты увеличилась в среднем на 21%.

В сосудах обоих семенных канатиков (левого и правого) средняя скорость кровотока ($V_{\max}$) после приема уденафила увеличилась с $9,29 \pm 0,49$ см/с до $11,50 \pm 0,52$ см/с, т. е. в среднем на 24%.

Интегральный процент увеличения $V_{\max}$ в мужских половых органах — 27%. Периферическое сопротивление сосудов пениса и простаты после приема уденафила — с легкой тенденцией к увеличению (статистически не достоверно). В сосудах семенных канатиков показатели периферического сопротивления не изменились (или имели легкую тенденцию к уменьшению).

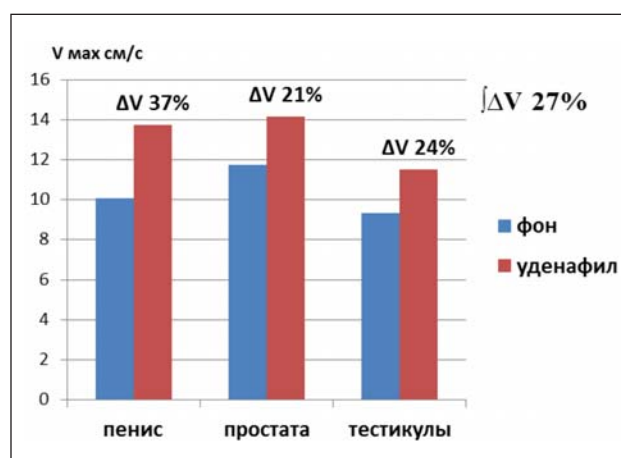


Рис. 1В. Изменения $V_{\max}$ в сосудах пениса, простаты и тестикул через 1 ч. после приема уденафила.

$\Delta V\%$ — показатель увеличения кровотока в сосудах пениса, простаты и тестикул после фармакопробы в процентах. $\int \Delta V\%$ — показатель интегрального увеличения кровотока в сосудах мужских половых органов после фармакопробы в процентах

Проба с тадалафилом. Средняя $V_{\max}$ в глубоких артериях обоих кавернозных тел полового члена

до тестирования была $9,42 \pm 0,83$ см/с. Через 1 ч. после приема 20 мг тадалафила средняя $V_{\max}$ в тех же сосудах пениса составляла $14,17 \pm 1,54$ см/с, т. е. пиковая скорость кровотока в сосудах пениса увеличилась после проведения пробы в среднем на 50%.

Средняя $V_{\max}$ в трех областях предстательной железы до начала тестирования равна $10,28 \pm 0,47$ см/с, а после исследования — $13,51 \pm 0,73$ см/с, т. е. увеличение средней скорости кровотока в сосудах простаты после проведения пробы составляло 31%.

В сосудах обоих семенных канатиков усредненная пиковая скорость кровотока после приема тадалафила увеличилась с $8,57 \pm 0,87$ см/с до $10,98 \pm 0,69$ см/с, т. е. на 28%.

Интегральный процент увеличения $V_{\max}$ в мужских половых органах — 36%. Показатели периферического сопротивления сосудов пениса, простаты и тестикул после приема тадалафила имеют статистически не достоверную тенденцию к увеличению.

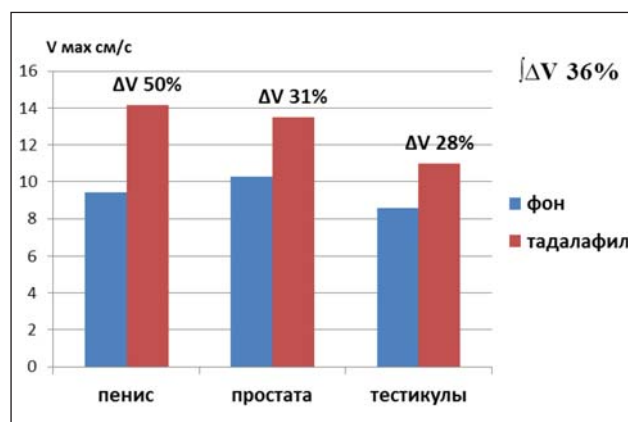


Рис. 1Г. Изменения $V_{\max}$ в сосудах пениса, простаты и тестикул через 1 ч. после приема тадалафила.

$\Delta V\%$ — показатель увеличения кровотока в сосудах пениса, простаты и тестикул после фармакопробы в процентах. $\int \Delta V\%$ — показатель интегрального увеличения кровотока в сосудах мужских половых органов после фармакопробы в процентах

Примеры конкретных наблюдений выбора препарата ИФДЭ-5

Наблюдение 1. Больной Иж., 65 л. Диагноз: эректильная дисфункция, хроническая простатопатия, возрастной андрогенодефицит. Лечение эмпирически избираемыми препаратами — без эффекта. Сумма баллов по анкете МИЭФ-5 — 14 баллов. Предпринято исследование выбора ИФДЭ-5. Тестируемые препараты — силденафил 50 мг, варденафил 10 мг, тадалафил 25 мг, уденафил 100 мг. Интервалы между тестами — 4 дня.

Результаты: см. табл. 1, рис. 2, наблюдение 1. На оси ординат — проценты увеличения средних скоростей кровотока в сосудах мужских половых органов после проведения проб.

Таблица 1.

Показатели скоростей кровотока в мужских половых органах больного Иж., 65 лет

	$V_{\max}$ (см/с)			ув. $V_{\max}$
	пенис	простата	тестис	Средн.
фон	10	11	13	11,3
силденафил	9,1	27,5	11,8	16,1
% ув. $V_{\max}$	-9	175	-9	52,3
фон	6	14	13	11
варденафил	18	14	13	15
% ув. $V_{\max}$	200	0	0	66,7
фон	7	12	13	10,7
тадалафил	7	12	11	10
% ув. $V_{\max}$	0	-15	0	-5
фон	11	13	7	10,3
уденафил	16	11	11	12,7
% ув. $V_{\max}$	45	-15	57	29

Максимальную разницу показателей средних скоростей кровотока органов половой системы до и после тестирования наблюдали при проведении пробы с препаратом варденафил (левитра) 10 мг. Увеличение средних скоростей кровотока в органах мужской половой системы составило 66,7%. Этот препарат выбрали как оптимальный для лечения ЭД у данного пациента. В результате данного выбора сумма по анкете МИЭФ-5 достигла 19 баллов.

Наблюдение 2. Больной Син., 57 л. Диагноз: эректильная дисфункция, хронический простатит ША. Сумма по анкете МИЭФ-5 равна 19 баллов. Предпринято исследование выбора ИФДЭ-5. Тестируемые препараты и дозы те же. Интервалы между тестами — 5 дней.

Результаты: см. табл. 2, рис. 2, наблюдение 2.

Таблица 2.

Показатели скоростей кровотока в мужских половых органах больного Син., 58 лет

	$V_{\max}$ (см/с)			ув. $V_{\max}$
	пенис	простата	тестис	Средн.
фон	9	10	10	9,7
силденафил	21	13	10	14,7
% ув. $V_{\max}$	133	30	0	54,3
фон	15	9	12	12
варденафил	17	11	14	14
% ув. $V_{\max}$	13	22	16	17
фон	10,6	9,5	7,7	9,3
тадалафил	8,9	11,4	10,1	10,1
% ув. $V_{\max}$	-16	20	31	11,7
фон	13	10	13	12
уденафил	15	14	15	14,7
% ув. $V_{\max}$	16	40	16	24

Максимальную разницу показателей средних скоростей кровотока органов половой системы до и после тестирования наблюдали при проведении пробы с препаратом силденафил (виагра) 50 мг (+54,3%). Этот препарат выбрали как оптимальный для лечения ЭД у данного пациента. В результате данного выбора сумма по анкете МИЭФ-5 стала равна 24 баллам.

Наблюдение 3. Больной Ком. 59 л. Диагноз: эректильная дисфункция, хронический простатит ППВ. Сумма по анкете МИЭФ-5 равна 18 баллов. Предпринято исследование выбора ИФДЭ-5. Тестируемые препараты и дозы те же. Интервалы между тестами — 6 дней.

Результаты: см. табл. 3, рис. 2, наблюдение 3.

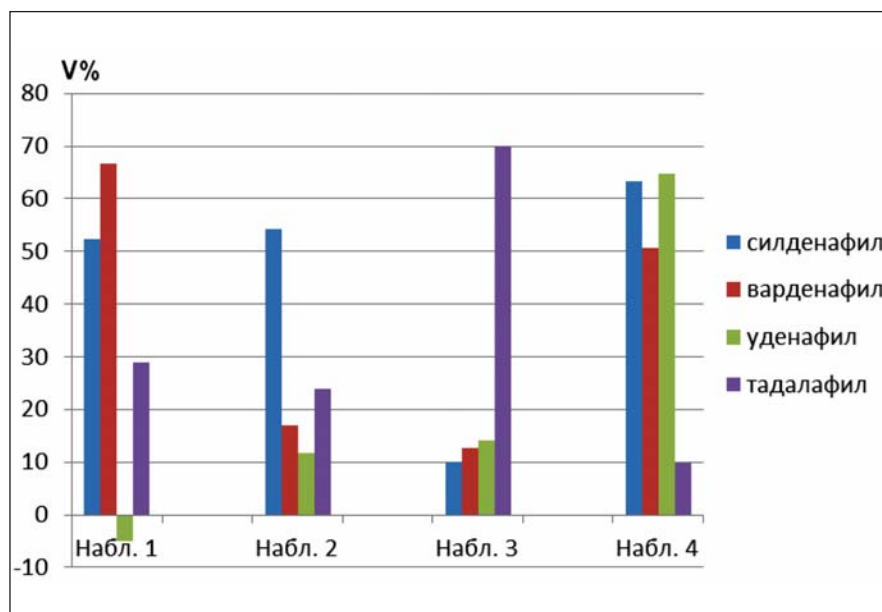
Таблица 3.

Показатели скоростей кровотока в мужских половых органах больного Ком., 59 лет

	Vmax(см/с)		ув. Vmax	
	пенис	простата	тестис	Средн.
фон	7	13	9	9,7
силденафил	9	16	7	10,7
% ув.Vmax	29	23	-22	10
фон	9	21	11	13,7
варденафил	13	16	13	14
% ув.Vmax	44	-24	18	12,7
фон	4	13	10	9
тадалафил	6	8	13	9
% ув.Vmax	50	-38	30	14
фон	14	9	8	10,3
уденафил	24	17	12	17,7
% ув.Vmax	71	89	50	70

Максимальную разницу показателей средних скоростей кровотока органов половой системы до и после тестирования наблюдали при проведении пробы с препаратом уденафил (зидена) 100 мг (+70%). Этот препарат выбрали как оптимальный для лечения ЭД у данного пациента. В результате данного выбора сумма по анкете МИЭФ-5 стала равна 24 баллам.

Рис. 2. Показатели интегральных изменений кровотока Vmax (в процентах) в сосудах мужских половых органов после фармакопробы с различными ингибиторами ФДЭ-5 в приведенных наблюдениях



Наблюдение 4. Больной Об., 42 г. Диагноз: эректильная дисфункция. Хронический простатит (ХП II). Сумма по анкете МИЭФ-5 равна 20 баллов. Было предпринято исследование выбора ИФДЭ-5. Тестируемые препараты и дозы те же. Интервалы между тестами — 7 дней.

Результаты: см. табл. 4, рис. 2, наблюдение 4.

Таблица 4.

Показатели скоростей кровотока в мужских половых органах больного Об., 42 года

	Vmax(см/с)		ув. Vmax	
	пенис	простата	тестис	Средн.
фон	8,3	8	6,6	7,6
силденафил	24	9,7	5,3	13
% ув.Vmax	189	21	-20	63,3
фон	7	7	10	8
варденафил	12	12	11	11,7
% ув.Vmax	71	71	10	50,7
фон	8	7	6	7
тадалафил	9	15	16	13,3
% ув.Vmax	13	14	167	64,7
фон	9	11,1	8,9	9,7
уденафил	9,7	11,3	10,7	10,6
% ув.Vmax	7	2	20	9,7

Максимальную разницу показателей средних скоростей кровотока органов половой системы до и после тестирования наблюдали при проведении пробы с препаратом тадалафил (сиалис) 20 мг (+64,7%). Этот препарат выбрали как оптимальный для лечения ЭД у данного пациента. В результате данного выбора сумма по анкете МИЭФ-5 стала равна 24 баллам.

Сводная таблица												
силденафил	Vmax	Vmax	Vmax	IR	IR	IR	PI	PI	PI	S/D	S/D	S/D
n = 30	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы
M ₁	8,38	8,83	9,6	0,888	0,777	0,83	3,63	1,91	2,14	10,65	5,19	6,87
m ₁	0,83	1,2	0,63	0,015	0,013	0,011	0,17	0,12	0,07	0,48	0,36	0,43
M ₂	12,33	11,78	9,55	0,925	0,702	0,778	3,7	1,7	2	12,25	4,24	5,21
m ₂	2,35	0,91	1,04	0,01	0,014	0,012	0,07	0,08	0,05	0,56	0,36	0,22
p=	≤0,02	≤0,05	≥	≤0,05	≤0,001	≤0,002	≥	≥	≥	≤0,05	≤0,05	≤0,001
K= M ₂ /M ₁	1,61	1,33	0,99	1,04	0,9	0,94	1,02	0,89	0,94	1,15	0,82	0,76
варденафил	Vmax	Vmax	Vmax	IR	IR	IR	PI	PI	PI	S/D	S/D	S/D
n = 30	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы
M ₁	8,71	10,46	9,17	0,859	0,726	0,783	3,08	1,59	1,88	8,76	5,05	5,43
m ₁	0,67	0,62	0,26	0,01	0,018	0,013	0,16	0,08	0,08	0,67	0,3	0,36
M ₂	14,25	13,01	10,88	0,887	0,738	0,805	3,33	1,55	2,25	11,41	4,92	6,08
m ₂	0,75	0,71	0,46	0,007	0,014	0,011	0,15	0,07	0,13	0,78	0,34	0,57
p=	≤0,001	≤0,02	≤0,002	≤0,03	≥	≥	≥	≥	≤0,02	≤0,02	≥	≥
K= M ₂ /M ₁	1,64	1,24	1,19	1,03	1,02	1,03	1,08	0,98	1,19	1,3	0,97	1,12
уденафил	Vmax	Vmax	Vmax	IR	IR	IR	PI	PI	PI	S/D	S/D	S/D
n = 30	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы
M ₁	10,04	11,73	9,29	0,857	0,719	0,822	3,23	1,55	2,58	8,7	4,42	6,98
m ₁	0,73	0,76	0,49	0,011	0,015	0,067	0,16	0,08	0,15	0,57	0,32	0,55
M ₂	13,73	14,14	11,5	0,888	0,738	0,826	3,77	1,63	2,31	10,59	4,8	7,57
m ₂	0,85	0,73	0,52	0,01	0,013	0,077	0,17	0,07	0,19	0,66	0,38	0,87
p=	≤0,002	≤0,03	≤0,005	≤0,05	≥	≥	≤0,03	≥	≥	≤0,05	≥	≥
K= M ₂ /M ₁	1,37	1,21	1,24	1,04	1,03	1	1,17	1,05	0,95	1,22	1,09	1,08
тадалафил	Vmax	Vmax	Vmax	IR	IR	IR	PI	PI	PI	S/D	S/D	S/D
n = 30	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы	пенис	простата	тестикулы
M ₁	9,42	10,28	8,57	0,863	0,73	0,79	2,91	1,56	1,93	9,37	4,25	6,11
m ₁	0,83	0,47	0,87	0,01	0,078	0,03	0,27	0,2	0,09	1,37	0,26	0,97
M ₂	14,17	13,51	10,98	0,882	0,78	0,81	3,81	1,86	2,01	9,73	5,43	5,94
m ₂	1,54	0,73	0,69	0,013	0,082	0,03	0,37	0,21	0,07	1,25	0,47	0,66
p=	≤0,02	≤0,001	≤0,05	≤0,05	≤0,02	0,2	≤0,08	≥	≥	≥	≤0,03	≥
K= M ₂ /M ₁	1,5	1,31	1,28	1,02	1,07	1,03	1,31	1,19	1,04	1,04	1,28	0,97

Примечания к сводной таблице.

Vmax — пиковая скорость кровотока.

IR — индекс резистентности.

PI — пульсационный индекс.

S/D — систоло-диастолический индекс.

M₁ — средняя арифметическая фоновая (до фармакопробы).

M₂ — средняя арифметическая после фармакопробы.

m₁ — средняя ошибка средней арифметической фоновая (до фармакопробы).

m₂ — средняя ошибка средней арифметической после фармакопробы.

K — коэффициент отношения M₂/M₁.

Статистическая обработка методом сравнения средних арифметических с применением критерия Стьюдента.

Достоверность разницы: p ≤ 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность различных ИФДЭ-5 (потенциальная способность к увеличению кровоснабжения мужских половых органов) — сопоставима. Реакция индивидуальна, поэтому необходимо персонализированное тестирование. Увеличение скорости кровотока по сосудам полового члена — это не эрекция, а лишь готовность к возникновению и поддержанию эрекции при наличии (появлении) сексуального стимулятора — источника *NO*. Это актуально для васкулогенной ЭД. При не васкулогенной ЭД реакция менее выраженная, а иногда даже парадоксальная, что может помочь в дифференциальной диагностике генеза ЭД [20]. Существенной особенностью действия ИФДЭ-5 является их влияние на кровоток предстательной железы [21–25]. Анатомическое обоснование — единое питание пениса и простаты из бассейна ветвей внутренней подвздошной артерии. Гистологическое обоснование — наличие в простате рецепторов ФДЭ 5-го типа [26]. Патогенетическое обоснование — сочетание ЭД васкулогенной формы и ишемической простатопатии (ХП ШВ, при котором кровоснабжение простаты уменьшено в 2 раза по сравнению с нормой [27–29]. Влияние на кровоток в семенных канатиках менее выражено, т. к. яичковая артерия отходит от аорты и характеризует состояние центральной гемодинамики. Реализация увеличения кровотока в сосудах происходит, как правило, с участием увеличения тонуса соответствующих сосудистых стенок ответного характера. Эти изменения статистически не достоверны, как правило, проявляются в виде легкой тенденции. Поэтому для клинических целей в анализе следует ограничиться показателями пиковых скоростей кровотока (усредненных и интегральных).

Напомним, что наша работа носила клинический прикладной характер, в связи с чем мы не могли исследовать этих пациентов в пролонгированной на несколько часов динамике. Поэтому вопрос о показателях кровотока в мужских половых органах в более отдаленные часы после введения ингибиторов ФДЭ-5 остается до некоторой степени открытым. Клинический характер работы заключался и в дополнительной субъективной оценке (шкала МИЭФ-5) пациентами эффективности и наличия известных нежелательных явлений после приема тестовых доз препаратов.

В результате тестирования появляются возможности не только выбора конкретного препарата, но и функциональной диагностики нарушений гемодинамики мужских половых органов. Так, например, степень обратимости нарушений больше при ХП ША и меньше при ХП ШВ атеросклеротического генеза [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемодинамические эффекты исследованных ингибиторов ФДЭ-5, в целом, позитивны, сопоставимы и вместе с тем индивидуальны. Это диктует целесообразность проведения фармакопроб по разработанному нами алгоритму — для персонализированного подбора лекарственного средства каждому отдельному пациенту.

В среднем, округленно, интегральный процент прироста скорости кровотока при применении ингибиторов ФДЭ в органах мужской половой системы 30–40% (в пенисе 40–60%, в простате 25–40%, в тестикулах 15–30%).

При выборе препарата для лечения эректильной дисфункции и хронического простатита следует исходить из конкретных гемодинамических (фармакодоплерографических) результатов тестирования избираемыми лекарственными средствами. При этом предпочтительно выбрать препарат, одновременно улучшающий кровоток в предстательной железе и яичках (т. е. имеющий наибольший интегральный процент прироста скорости кровотока в органах мужской половой системы). Необходимо также учитывать субъективные сведения о переносимости препарата (наличие нежелательных явлений) и о приверженности пациента к приему того или иного ингибитора ФДЭ.

Список литературы

1. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Охоботов Д.А. Селективные ингибиторы ФДЭ5 в терапии ЭД // *Consilium medicum*. — 2003. — Vol. 5. — № 7.
2. Верткин А.Л. Выбор ингибитора ФДЭ5: взгляд клинического фармаколога // *Consilium medicum*. — 2004. — № 6. — С. 502–506.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Медикаментозное лечение ЭД: предварительное сравнение существующих методов // *Фарматека*. — 2004. — № 3/4.
4. Рафальский В.В. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа // *Фарматека*. — 2004. — № 19/20.
5. Нестеров С.Н. и др. Медикаментозное лечение ЭД: сравнительная характеристика ингибиторов ФДЭ5 // *Consilium medicum*. — 2008. — № 4. — С. 65–70.
6. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Виагра, силас, импаза — Что, кому, когда и как? // *Урология*. — 2004. — № 5. — С. 42–48.
7. Porst H. et al. A comparator trial between Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil Preliminary results in 150 patients // *Int. J. Impot. Res.* — 2003. — Vol. 15. — P. — S. 5.
8. Claes H.I.M. et al. The use of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in clinical practice // *J. Sex. Med.* — 2004. — Vol. 1. — P. 43.
9. Sommer F. et al. Which PDE5-inhibitor do patients prefer? A comparative study of 50 mg sildenafil, 10 mg tadalafil and 10 mg vardenafil // *Eur. Urol. Suppl.* — 2004. — Vol. 3. — P. 105.

10. *Rodrigues J. et al.* Effectiveness and preference study in patients with severe erectile dysfunction, after taking the three phosphodiesterase-5 inhibitors // *J. Sex. Med.* — 2008. — Vol. 1. — P. 28.
11. *Raheem A.A. et al.* Patient preference and satisfaction in erectile dysfunction therapy: a comparison of the three phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil // *Patient Pref. Adher.* — 2009. — № 3. — P. 99–104.
12. *Мазо Е.Б., Жуков Е.Б., Зубарев А.Р.* Виагра-тест в ультразвуковой диагностике эректильной дисфункции // *Русский медицинский журнал.* — 2003. — Т. 11. — С. 1333–1335.
13. *Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Жученко Т.Д.* и др. Левитра-тест в диагностике васкулогенной эректильной дисфункции // *Урология.* — 2005. — № 1. — С. 29–32.
14. *Еселевский Ю.М.* Левитра-тест в функциональной оценке кровоснабжения предстательной железы // *Врачебное сословие.* — 2007. — № 5. — С. 56–62.
15. *Глыбочко П.В., Камалов А.А., Еселевский Ю.М.* Способ выбора ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа для лечения больного эректильной дисфункцией // 7-й Конгресс «Мужское здоровье». Тезисы. — Ростов н/Д. — 2011. — С. 194–195.
16. Патент РФ 2456912, 2011. Способ выбора препарата для лечения эректильной дисфункции / Глыбочко П.В., Камалов А.А., Еселевский Ю.М.
17. *Мазо Е.Б., Зубарев А.Р., Жуков О.Б.* Ультразвуковая диагностика васкулогенной эректильной дисфункции. — М.: Медицина, 2003. — С. 112.
18. *Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Винаров А.З.* и др. Трансректальная доплерография у больных с заболеваниями предстательной железы. — ФГУИПП «Кострома». — 2004. — 88 с.
19. *Тарусин Д.И., Зубарев А.Р., Еселевский Ю.М.* и др. Варикоцеле у детей и подростков — Клинико-эхографические параллели // *Ультразвуковая диагностика.* — 2000. — № 4. — С. 115–125.
20. Патент РФ 2460462, 2011. Способ дифференциальной диагностики формы эректильной дисфункции / Глыбочко П.В., Камалов А.А., Еселевский Ю.М.
21. *Еселевский Ю.М.* Комплексное лечение больных хроническим простатитом и сексуальной дисфункцией // *Фарматека.* — 2004. — № 16. — С. 17–20.
22. *Аляев Ю.Г., Ронкин М.А., Еселевский Ю.М.* и др. Системный подход к изучению действия препарата левитра у больных хроническим простатитом и эректильной дисфункцией // *Урология.* — 2005. — № 2. — С. 53–60.
23. *Аляев Ю.Г., Еселевский Ю.М., Жученко Т.Д.* и др. Влияние левитры на кровоснабжение мужских половых органов у больных хроническим простатитом в сочетании с эректильной дисфункцией // *Врачебное сословие.* — 2005. — № 1–2. — С. 12–17.
24. Патент РФ 2281101, 2004. Способ лечения больных хроническим простатитом / Еселевский Ю.М.
25. *Еселевский Ю.М., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е.* и др. Левитра в лечении больных хроническим простатитом, ассоциированным с сексуальной дисфункцией // *Урология.* — 2006. — № 6. — С. 18–22.
26. *Uckert S., Oelke M., Stief C.G.* et al. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate // *Eur. Urol.* — 2006. — Vol. 49. — № 4. — P. 740–745.
27. *Еселевский Ю.М.* и др. Хроническая тазовая боль — ишемическая болезнь таза? // Научные тезисы международного междисциплинарного симпозиума «Хроническая тазовая боль». — Н. Новгород. — 2008. — С. 10–11.
28. *Еселевский Ю.М.* и др. Хронический простатит категории ПИВ — гемодинамическая простатопатия (ишемическая болезнь предстательной железы)? // II урологическая конференция «Актуальные вопросы урологии». Тезисы. — М., 2010. — С. 140–141.
29. *Коган М.И., Белоусов И.И., Шангичев А.В.* Ишемическая болезнь простаты как одна из причин урологического синдрома хронической тазовой боли // *Consilium medicum.* — 2011. — Т. 11. — № 7. — С. 50–58.
30. *Еселевский Ю.М.* Гемодинамическая простатопатия как одна из причин хронического простатита категории ПИВ // Сборник тезисов VII международного Конгресса ПААР. — Сочи, 2012. — С. 39.

Ю.Ю. Винник,
к.м.н., докторант, доцент кафедры дерматовенерологии
с курсом косметологии Красноярского
государственного медицинского университета
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

В.И. Прохоренков,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии
с курсом косметологии Красноярского
государственного медицинского университета
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Yu.Yu. Vinnik,
PhD, assistant prof. of the chair of dermatovenerology
with a course of cosmetology
of prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk
State Medical University

V.I. Prokhorenkov,
MD, prof., head of the chair of dermatovenerology
with a course of cosmetology
of prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk
State Medical University

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ УРЕТРЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО УРЕТРОГЕННОГО ПРОСТАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ

CONSTITUTIONAL FEATURES OF CHANGE OF MICROCIRCULATION OF AN URETHRA AGAINST TREATMENT OF CHRONIC URETROGENIC PROSTATITIS WITH OZONE THERAPY USE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Юрьевич Винник, докторант, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Телефон: 8 (391) 251–51–45

E-mail: vinnik33@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 08.04.2013

Статья принята к печати: 12.04.2013

Аннотация. В статье представлены результаты исследования микроциркуляции слизистой уретры при помощи лазерной доплеровской флоуметрии у 306 больных хроническим уретрогенным простатитом, относящихся к различным конституциональным типам, на фоне комплексного лечения с использованием озонотерапии.

Annotation. The article presents the results of study on urethral mucosa microcirculation using laser doppler floumetry at 306 patients with chronic uretrogenic prostatitis belonging to different constitutional types, against a background of complex treatment using ozone therapy.

Ключевые слова. Соматотип, хронический уретрогенный простатит, озонотерапия.

Key words. Somatotype, chronic uretrogenic prostatitis, ozone therapy.

В настоящее время внимание урологов и дерматовенерологов привлекает проблема изменения микроциркуляции уретры в норме и при патологических состояниях [1, 2]. Ранее диагностика проводилась при помощи ультразвуковой доплерографии с цветным картированием и реовазографии [3]. И только сегодня для оценки состояния кровообращения в микрососудах все большее применение находит метод лазерной доплеровской флоуметрии, позволяющий оценивать состояние кровотока на ка-

пиллярном уровне [4]. Она неинвазивна, безопасна, проста в использовании, позволяет проводить исследование в реальном времени, обладает высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле [5].

Целью нашего исследования стала оценка микроциркуляции в простатическом отделе уретры при лечении хронического уретрогенного простатита (ХУП) с включением в комплекс терапевтических мероприятий местной и региональной озонотерапии.

Было проведено обследование 306 пациентов, страдающих ХУП в возрасте от 22 до 35 лет, относящихся к возрастной группе мужчин первого периода зрелого возраста и постоянно проживающих в г. Красноярске. Все обследуемые проходили стационарное лечение ХУП в Городской больнице № 4 в уроandroлогическом отделении. Средний возраст мужчин составил $28,24 \pm 0,21$ года.

На выделения из уретры жаловались 167 (54,6%) пациентов. При объективном обследовании у 107 (35%) мужчин, страдающих ХУП, губки уретры были отечны, у 211 (69%) — гиперемированы, у 122 (39,9%) — вывернуты. Лабораторное исследование уретрального отделяемого микроскопическим, бактериологическим и геномным методами у всех больных выявило ИППП (табл. 1). Чаще всего обнаруживались трихомонады — у 155 (50,7%), хламидии — у 87 (28,4%) и уреаплазмы — у 97 (31,7%) мужчин.

Таблица 1.

Частота выявления различных возбудителей ИППП у больных ХУП в зависимости от метода

Возбудитель	Метод выявления	Количество больных
Neisseria gonorrhoeae	микроскопия	36 (11,8%)
	посев	50 (16,3%)
Trichomonas vaginalis	микроскопия	103 (33,7%)
	посев	155 (50,7%)
Ureaplasma urealiticum T-960	ПЦР	51 (16,7%)
Ureaplasma parvum	ПЦР	46 (15%)
Mycoplasma genitalium	ПЦР	32 (10,5%)
Mycoplasma hominis	ПЦР	38 (12,4%)
Chlamidia trachomatis	ПЦР	87 (28,4%)

В соответствии с собранным анамнезом длительность заболевания ХУП колебалась от 3 мес. до 12 лет и в среднем составила $3,27 \pm 0,43$ года. Продолжительность заболевания до 1 года встречалась у 89 (29,1%), от 1 до 3 лет — у 120 (39,2%), от 3 до 5 лет — у 71 (23,2%), более 5 лет — у 26 (8,5%) мужчин. По социальному статусу больные ХУП делились на следующие категории: рабочие — 33 (10,8%), студенты — 10 (3,3%), полицейские — 12 (3,9%), служащие — 94 (30,7%), частные предприниматели — 100 (32,7%), неработающие — 49 (16%), медицинские работники — 8 (2,6%). Из них 188 (61,4%) были женаты. Одного ребенка имели 83 (27,1%), двоих — 29 (9,5%) мужчин.

Пациентам проводилась стандартная терапия ХУП, которая включала: антибиотик (таблетки Левифлоксацина по 500 мг 1 раз в сут. — 20 дней), простатопротекторы (свечи ректальные «Витапрост» по 1 свече на ночь — 20 дней; раствор «Простакор»

по 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки — 20 дней), альфа-адреноблокатор (таблетки Тамсулозина гидрохлорид по 0,4 мг 1 раз в сутки — 20 дней), НПВС (таблетки Нимесулида по 10 мг 1 раз в сутки — 10 дней), противопротозойный препарат (при выявлении *T. vaginalis* назначались таблетки Орнидазола по 500 мг 2 раза в сутки — 10 дней), вазоактивные препараты и витамины.

Следуя этиопатогенетическому обоснованию, мы включили в комплекс лечебных мероприятий ХУП, ассоциированного с инфекцией, передаваемой половым путем, два наиболее эффективных метода озонотерапии. Для приготовления озонсодержащих растворов использовали озонотерапевтическую установку УОТА-60-01 «Медозон». Физиологический раствор в количестве 400 мл предварительно озонировали (ОФР), пропуская через него озонкислородную смесь до достижения концентрации озона в жидкости 4–6 мкг / мл, после чего вводили внутривенно пациенту. На курс лечения проводилось семь вливаний. Помимо этого, местно — в прямую кишку — применялись аппликации специально приготовленного озонированного масла (ОМ) в сочетании с массажем простаты (десять процедур).

Эффективность лечения оценивали с помощью ТРУЗИ и доплерографии простаты, анализа секрета простаты и эякулята, пальцевого ректального исследования (ПРИ), анкет СОС-ХП и СМФ, лабораторных данных, объективного обследования.

Капиллярный кровоток исследовали методом лазер-доплер флоуметрии на аппарате BLF 21 американской фирмы Transonic Systems Inc. BLF 21 — это одноканальный лазерный флоуметр. В качестве источника лазерного излучения использован инфракрасный лазер класса А (выходная оптическая мощность менее 2 мВт, длина волны 780 нм, мощность на наконечнике датчика менее 2 мВт. Площадь измерения примерно 1 мм при 1 мм в глубину ткани для датчиков с расстоянием между передатчиком и приемником 0,5 мм. Диапазон доплеровских сигналов — от 24 Гц до 24 кГц. Спектр принятого сигнала обрабатывается в соответствии с алгоритмом Боннера и отображается на дисплее прибора в мл/мин/100 г ткани. Диапазон выходных данных от 0 до 100 мл/мин/100 г ткани. Измерения капиллярного кровотока производили на слизистой простатического отдела уретры в трех точках. После этого вычислялось среднее значение микроциркуляции слизистой уретры. Значения, полученные за первые сутки до лечения, принимались за исходные. Использовали датчик типа Е. Регистрацию параметров потока крови производили до лечения и после лечения через 30 дней. Для регистрации показателей использовали информацию цифрового дисплея. Считывали информацию в течение 5 мин. трижды и записывали наименьшее значение. Осно-

ванием для такого подхода является то, что все помехи увеличивают показания.

Показатели базального кровотока простатического отдела мочеиспускательного канала после лечения были немного повышены ($p < 0,001$) с $40,08 \pm 0,21$ перф.ед. до $42,42 \pm 0,23$ перф.ед., что может свидетельствовать об улучшении гемодинамических параметров как в уретре, так и в простате в целом (рис. 1).

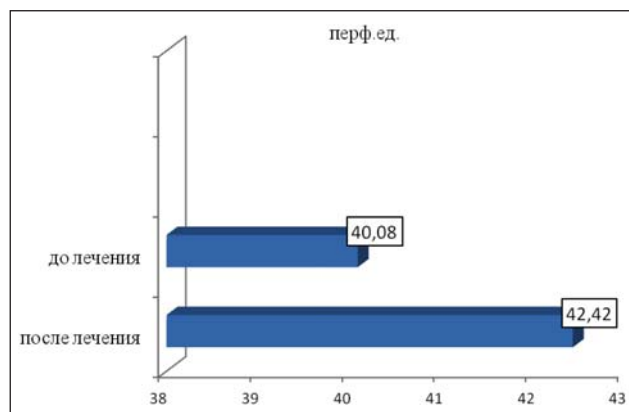


Рис. 1. Показатели базального кровотока уретры у больных ХУП до и после лечения

После проведения антропометрии и расчета компонентов сомы все мужчины были разделены на три группы (астенический, нормостенический и пикнический) на основе индекса Rees-Eisenck [6] (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение мужчин по возрасту и соматотипам

Соматотип	Астенический	Нормостенический	Пикнический	Всего
n	83	133	90	306
%	27,1	43,5	29,4	100
Возраст	27,84±	28,24±	28,63±	28,25±
Индекс Rees - Eisenck	109,58±	98,59±	88,56±	98,62±

Среди больных ХУП наибольшее число мужчин относится к нормостеническому типу конституции (43,5%). Пикнический соматотип имели 29,4% пациента, астенический — 27,1%. Средний возраст больных ХУП во всех группах соматотипов достоверно не различался.

Результаты исследования базального кровотока простатического отдела уретры статистически достоверно ($p < 0,01$) продемонстрировали максимальные значения микроциркуляции до лечения ХУП у мужчин нормостенического соматотипа, а минимальные значения — у мужчин пикнического сома-

тотипа (рис. 2). Данная тенденция изменения тканевой перфузии слизистой простатического отдела уретры сохранилась после лечения ХУП (рис. 2).

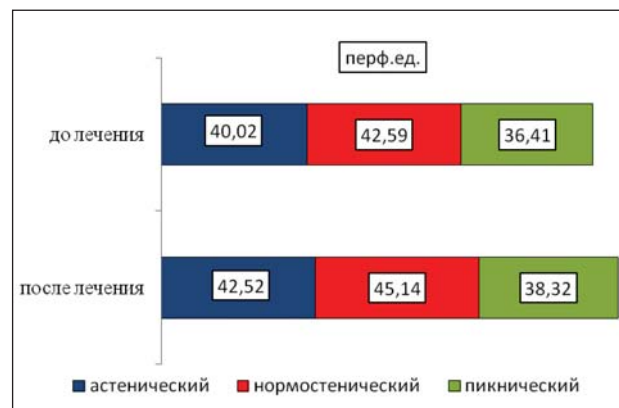


Рис. 2. Показатели базального кровотока уретры у мужчин различных соматотипов до и после лечения ХУП

Наше исследование показало, что усиление объемного кровотока в микроциркуляторном русле гениталий напрямую зависит от конституции мужчины. Таким образом, учитывая, что проявления ХУП конституционально обусловлены и зависят от соматотипа мужчины [7], можно предположить, что предложенный метод лазер-доплер флоуметрии может стандартизировать подход к эффективности проводимого лечения ХУП и выявлять мужчин, нуждающихся в дополнительных лечебных мероприятиях.

Список литературы

1. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. — М.: Медицина, 2005.
2. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Заболевания предстательной железы: Руководство. — СПб: Питер, 2006.
3. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. — Л.: Медицина, 1989.
4. Кульчаев Е.В., Неймарк А.И. Простатит: диагностика и лечение: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Неймарк А.И., Ноздрачев Н.А., Крайниченко С.В., Алиев Р.Т. Исследование микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии при хроническом абактериальном простатите, осложнённом нарушением сперматогенеза // Лазерная медицина. — 2008. — Т. 12(3). — С. 35–39.
6. Rees Z.A., Eisenck H. A factorial study of some morphological aspects of human constitution // J. mental. Sc. — 1945. — Vol. 386. — P. 8–21.
7. Щеплев П.А., Винник Ю.Ю., Николаев В.Г. Клинико-функциональные проявления хронического уретрогенного простатита у мужчин различных конституциональных типов // Андрология и генитальная хирургия. — 2004. — № 3. — С. 36–39.

Г.Г. Иванов,
д.м.н., профессор, зав. лабораторией
электрофизиологических методов исследования
в кардиологии научно-исследовательского отдела
кардиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.П. Лецинский,
лаборант-исследователь лаборатории
электрофизиологических методов исследования
научно-исследовательского отдела кардиологии НИЦ
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.А. Буланова,
к.м.н. ведущий научный сотрудник лаборатории
электрофизиологических методов исследования
в кардиологии научно-исследовательского отдела
кардиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

G.G. Ivanov,
MD, prof., head of the Laboratory of electrophysiological
methods of research in cardiology of the Research
Centre of the I.M. Sechenov First MSMU

S.P. Leshchinsky,
assistant researcher of the Laboratory
of electrophysiological methods of research
in cardiology of the Research Centre
of the I.M. Sechenov First MSMU

N.A. Bulanova,
PhD, senior researcher of the Laboratory
of electrophysiological methods of research
in cardiology of the Research Centre
of the I.M. Sechenov First MSMU

МОРФОЛОГИЯ ЗУБЦА Р ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

P-WAVE ELECTROCARDIOGRAM MORPHOLOGY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SUPRAVENTRICULAR CARDIAC RHYTHM DISORDERS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Геннадий Георгиевич Иванов, зав. лабораторией электрофизиологических методов исследования в кардиологии
Научно-исследовательского центра
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Телефон: 8 (495) 622-95-00
E-mail: ivgen2004@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 25.04.2013
Статья принята к печати: 29.04.2013

Аннотация. Проблемы нарушения сердечного ритма в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем в кардиологии. Нарушения ритма в той или иной степени влияют на состояние гемодинамики от недостаточности кровообращения 1 степени до полной остановки кровообращения. Аритмии, о которых пойдет речь в данной статье, не относятся к жизнеугрожающим, но могут быть причинами тромбоэмболий, недостаточности кровообращения и других патологических состояний, лечение которых может быть сложнее и длительнее, чем лечение самих аритмий. Поэтому своевременная и правильная терапия нарушения сердечного ритма является залогом отсутствия у пациента тяжелых и в отдельных случаях инвалидизирующих осложнений. Залогом же правильного лечения, в свою очередь, является правильный диагноз. Среди методов обследования, необходимых для постановки правильного диагноза, одно из первых мест занимает ЭКГ. В данной статье разобраны изменения в морфологии Р-зубца ЭКГ, которые могут способствовать дифференциальной диагностике некоторых видов наджелудочковых аритмий.

Annotation. Violations of the heart rhythm is nowadays one of the most current problems in cardiology. Violations of rhythm to a greater or lesser extent affect the hemodynamic condition from lack of circulation 1 degree up to fully stop circulatory system. Arrhythmia, which are described in this article, do not apply to life-threatening alarm condition is present, but can be the causes for study points out, lack of circulation and other pathological condition which treatment may be more difficult and longer than treatment of arrhythmia. Therefore, the timely and proper treatment of cardiac rhythm is the key lack of the patient's heavy and in individual cases, disabling complications. The key to proper treatment in turn is the correct diagnosis. Among survey methods which are necessary for a correct diagnosis one of the first places took a ECG. In this article the changes in morphology P-wave ECG that may contribute to differential diagnosis are evoked.

Ключевые слова. Наджелудочковые аритмии, Р-зубец ЭКГ, дифференциальная диагностика.

Key words. Supraventricular arrhythmia, P-wave ECG, differential diagnosis.

Среди многообразия нарушений сердечного ритма большую роль играют наджелудочковые (суправентрикулярные) аритмии. Несмотря на то, что данный вид аритмий (в отличие от некоторых видов желудочковых) не несет непосредственной угрозы для жизни пациента, они вызывают множество других осложнений, таких как тромбоэмболии, недостаточность кровообращения и др. Для предотвращения развития осложнений, приводящих к нежелательным для пациента последствиям, необходимо адекватное и своевременное лечение нарушений сердечного ритма. Для выбора способа лечения в первую очередь необходим правильный диагноз. В диагностике нарушений ритма сердца большую роль играет ЭКГ. О происхождении и виде аритмии многое может сказать морфология отдельных зубцов электрокардиограммы. В частности, морфология зубца Р на ЭКГ может дать много полезной информации для дифференциальной диагностики некоторых видов наджелудочковых аритмий.

1. Зубец Р на стандартной ЭКГ

Зубец Р отражает процесс деполяризации правого и левого предсердий [1]. У здорового человека зубец Р в отведениях I, II и aVF всегда положительный, в отведениях III и aVL он может быть положительным, двухфазным или (редко) отрицательным, а в отведении aVR зубец Р всегда отрицательный, а в грудных отведениях V₂-V₆ всегда регистрируется

положительный зубец Р, а в отведении V₁ он может быть двухфазным или положительным.

Используя стандартную ЭКГ в 12 отведениях, можно также определить источник возбуждения некоторых видов предсердных тахикардий, основываясь на морфологии зубца Р в том или ином отведении.

Наиболее распространенным видом суправентрикулярной аритмии является мерцание (фибрилляция) предсердий (ФП).

ФП или мерцание предсердий — нарушение ритма сердца, при котором на протяжении всего сердечного цикла наблюдается частое (от 350 до 700 в мин.) беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий, каждая из которых является теперь своеобразным эктопическим очагом импульсации [1]. При этом возбуждение и сокращение предсердия как единого целого отсутствуют.

Существуют два основных электрокардиографических признака фибрилляции предсердий. Первый — отсутствие на ЭКГ во всех электрокардиографических отведениях зубцов Р. Вместо зубца Р на протяжении всего сердечного цикла регистрируются *частые нерегулярные волны мерцания предсердий* — волны f, обусловленные хаотичным возбуждением отдельных мышечных волокон предсердий. Волны f лучше всего фиксируются в отведениях II, III, aVF и особенно в V₁ и V₂.

В зависимости от величины волн различают крупно- и мелковолновую формы мерцания пред-

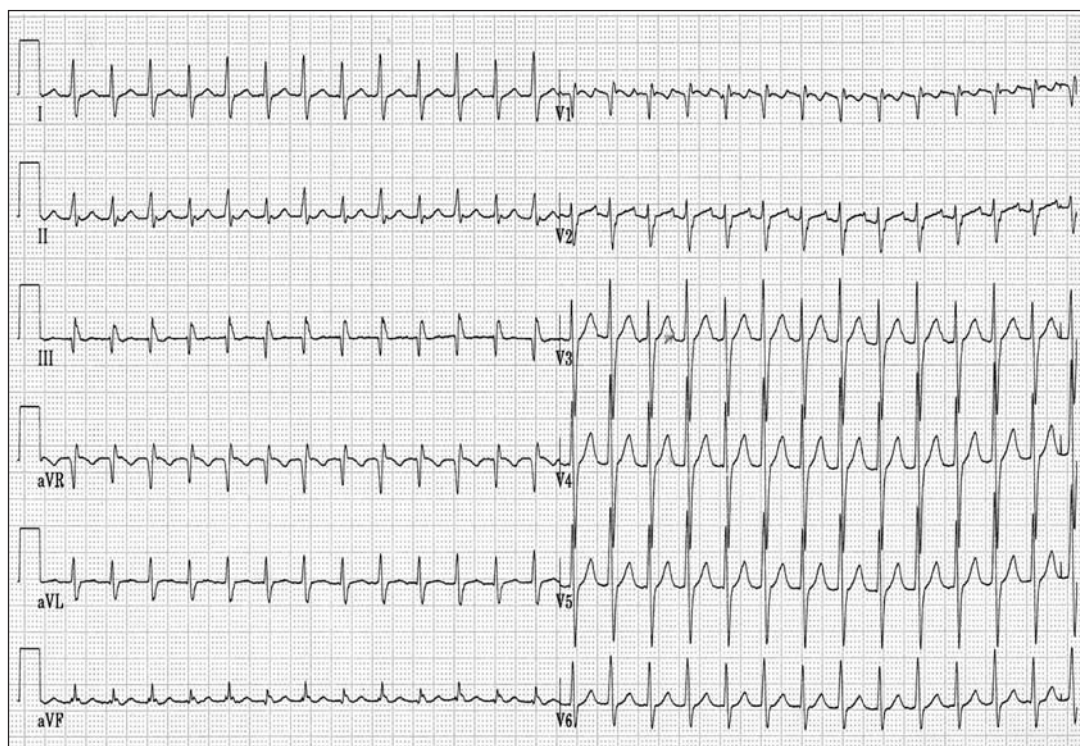


Рис. 1. Предсердная тахикардия



Рис. 2. Трепетание предсердий с коэффициентом проведения 2–3:1

сердий. При *крупноволновой* форме амплитуда волн *f* превышает 0,5 мм, а их частота достигает 350–450 в мин. Такие волны хорошо распознаются на ЭКГ. При *мелковолновой* форме фибрилляции предсердий частота волн *f* достигает 600–700 в мин., а их амплитуда меньше 0,5 мм. Иногда волны *f* не видны на ЭКГ не в одном из электрокардиографических отведений.

Второй важнейший электрокардиографический признак мерцания предсердий — *нерегулярность желудочковых сокращений (неправильный желудочковый ритм)*, что выражается в различных по продолжительности интервалах R-R.

Предсердные тахикардии (ПТ) разделяют на т. наз. фокусные, происходящие из одного (монофокусная ПТ) или нескольких (многофокусная ПТ) ограниченных участков предсердий и т. наз. макроге-entryПТ, обусловленные циркуляцией волн возбуждения в предсердиях вокруг крупных анатомических структур [2].

При фокусных ПТ зубцы Р на ЭКГ всегда предшествуют комплексам QRS, но отличаются по форме от синусовых, отражая измененную последовательность активации предсердий [3, 4, 5]. Анализ морфологии зубцов Р в 12 отведениях ЭКГ во время ПТ помогают определить предположительную локализацию аритмогенного источника в миокарде предсердий [6]. Положительные зубцы Р в отведениях II, III и aVF указывают на верхнепредсердную (ближе к синусовому узлу), а отрицательные — на

нижнепредсердную (ближе к АВ-соединению) локализацию источников аритмии. Положительная полярность зубцов Р в отведениях I и aVL указывает на правопредсердную, а отрицательная — на левопредсердную топографию аритмогенной зоны ТП.

Частота ритма предсердий во время ПТ обычно составляет 150–200 сокращений в мин., в связи с чем зубцы Р нередко накладываются на зубцы Т предшествующих комплексов, что затрудняет их выявление на ЭКГ. Интервал RQ во время ПТ может быть длиннее, чем при синусовом ритме вследствие возникновения частотнозависимой задержки проведения импульса в АВ-соединении [4]. При сохранении кратности проведения 1:1 ритм желудочков соответствует ритму предсердий. В тех случаях, когда частота ПТ превышает уровень т. наз. точки Венкенбаха АВ-узла (минимальной частоты предсердной импульсации, при которой нарушается АВ-проведение на желудочки 1:1), эта кратность может изменяться. Феномен блокады проведения части предсердных импульсов в АВ-узле без купирования аритмии — важный диагностический критерий ПТ. На практике с целью провокации данного феномена используют воздействия, временно ухудшающие АВ-проведение — «вагусные» пробы (Ашнера, Вальсальвы, массаж каротидной зоны), внутривенное введение верапамила или АТФ [7, 8].

Представленные характеристики относят к т. наз. монофокусным ПТ. Редкой формой является многофокусная или хаотическая ПТ [3, 9]. Она возникает

вследствие одновременного или последовательно-го функционирования нескольких (не менее трех) водителей предсердного ритма. На ЭКГ это проявляется зубцами Р, возникающими с непрерывно меняющейся частотой (от 100 до 250 сокращений в мин.), постоянно изменяющими свою конфигурацию (не менее трех морфологий), отделенными друг от друга отрезками изолинии. Хаотическая ПТ нередко возникает при хроническом легочном сердце у лиц с бронхолегочными заболеваниями, может осложнять течение хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, быть следствием дигиталисной интоксикации и других токсических воздействий на сердце [3].

Одной из разновидностей предсердных тахикаритмий является трепитание предсердий (ТП). ТП возникает по механизму макро-ге-entry, т. е. обусловлена циркуляцией волны возбуждения по топографически обширному контуру, огибающему крупные анатомические структуры в правом или левом предсердии [2].

ТП представляет собой правильный ритм предсердий с частотой от 200–250 до 400 сокращений в мин. Из-за высокой частоты предсердной импульсации, которая, как правило, превышает уровень «точки Венкенбаха» АВ-узла, трепетание предсердий практически всегда протекает с АВ-блокадой II степени с различной кратностью предсердно-желудочкового проведения. При постоянной кратности АВ-проведения говорят о правильной форме ТП, при непостоянной кратности — о неправильной его форме.

Наиболее частым вариантом ТП является т. наз. типичное трепетание предсердий, при котором в большинстве случаев циркуляция импульсов происходит вокруг трехстворчатого клапана в направлении против часовой стрелки (при взгляде из правого желудочка) [10]. Характерная особенность данного вида ТП — обязательное повторное прохождение волны возбуждения по т. наз. кавотрикуспидальному истмусу (КТИ) — области правого

предсердия между местом впадения в него нижней поллой вены и фиброзным кольцом трехстворчатого клапана, что послужило основанием называть типичное ТП истмусзависимым. Значительно реже при типичном истмусзависимом ТП волна возбуждения распространяется в обратном направлении — по часовой стрелке.

Ведущий электрокардиографический признак типичного ТП — «пилообразные» предсердные волны F с отсутствием изолинии между ними в одном или нескольких отведениях. Важно отметить, что при типичном ТП волны F имеют наибольшую амплитуду в отведениях II, III и aVF. При циркуляции импульсов вокруг трикуспидального клапана по направлению против часовой стрелки волны F в отведениях II, III, aVF имеют отрицательную полярность, а при варианте циркуляции в обратном направлении (по часовой стрелке) волны F положительные [3].

Все остальные виды предсердного макро-ге-entry, не включающие в состав цепи повторного входа возбуждения область КТИ, объединяются в группу атипичного, или истмуснезависимого, ТП. Примерами последнего служат циркуляция электрических импульсов вокруг митрального клапана, легочных вен или послеоперационных рубцов в предсердиях. Электрокардиографически атипичное ТП можно определить как волнообразную предсердную активность без четкой изоэлектрической линии, отличающуюся по своей морфологии от типичного ТП. В некоторых отведениях дискретные волны F могут отсутствовать [11].

2. Зубец Р при мониторинге ЭКГ по Холтеру

Существует несколько клинических ситуаций, при которых зубец Р при мониторинге ЭКГ может менять свою конфигурацию.

Первая из них — это наджелудочковая экстрасистолия. В данном случае зубец Р может помочь установить локализацию очага патологических импульсов. Давайте подробнее рассмотрим данный

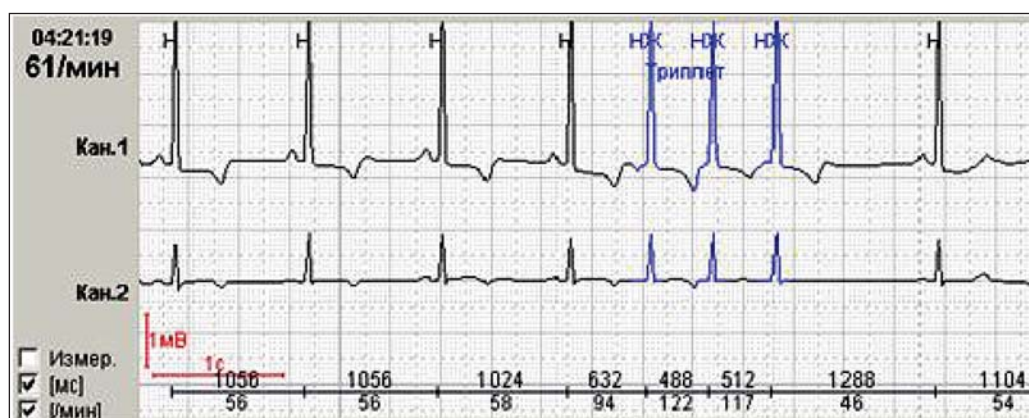


Рис. 3. Наджелудочковый триплет

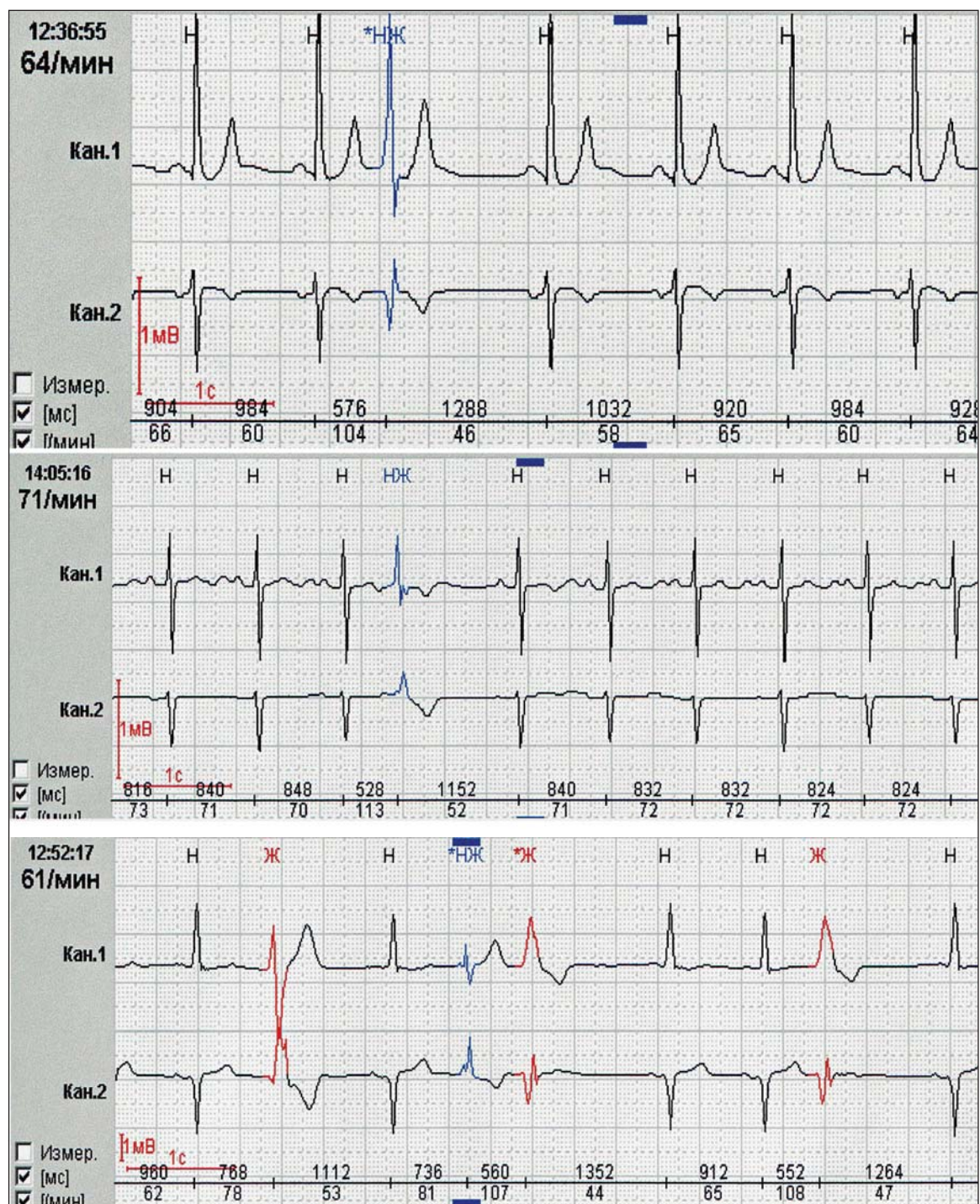


Рис. 4. Экстрасистолы из АВ соединения с одновременным достижением импульсом предсердий и желудочков (вверху), с одновременной деполаризацией желудочков (в середине), стволовая экстрасистола (внизу), трудно дифференцируемая с желудочковой экстрасистолей

вид нарушений ритма и то, какие изменения конфигурации зубца Р можно при нем наблюдать.

Суправентрикулярная экстрасистолия является одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма при проведении холтеровского мониторинга [12]. Суправентрикулярное преждевременное сокращение можно выделить в регистрации

по наличию «ненсинусового» зубца Р, измененного по форме и вольтажу. Как и при регистрации стандартной ЭКГ покоя, критериями суправентрикулярной экстрасистолии являются:

— наличие преждевременного желудочкового сокращения с обычным для данного отведения QRS комплексом;

— наличие перед преждевременным узким желудочковым комплексом зубца Р, отличающегося по морфологии от синусового зубца Р;

— наличие компенсаторной паузы (чаще неполной).

Как правило, не возникает трудностей при выявлении одиночной правопредсердной экстрасистолы. У одного и того же пациента можно увидеть различные варианты предсердной экстрасистолы. Чем ближе к синусовому узлу расположен эктопический очаг, генерирующий суправентрикулярные экстрасистолы, тем больше похож по форме Р-зубец экстрасистолического комплекса на синусовый зубец Р. Зубец Р сглажен или деформирован, если эктопическое сокращение исходит из средней трети предсердия. Если эктопическое сокращение исходит из нижней трети правого предсердия, зубец Р инвертирован.

Следует также остановиться на описании экстрасистол из АВ-узла [13, 14]. Чаще всего подобные экстрасистолы возникают не в самом АВ соединении, а в начальной части пучка Гиса. При этом возникшее возбуждение распространяется двумя путями: ретроградно (по предсердиям) и антеградно (на желудочки). Поскольку антеградный путь является физиологическим, то комплекс QRS у таких экстрасистол не изменен. За счет ретроградного пути на предсердия зубец Р отрицательный. В зависимости от длительности и скорости прохождения импульса от предсердий к желудочкам возможны три варианта:

— одновременное достижение импульсом предсердий и желудочков (регистрируется неширокий комплекс QRS и зубец Т, неполная компенсаторная пауза);

— импульс достигает желудочков раньше, чем предсердий (регистрируется отрицательный зубец Р экстрасистолы после неширокого комплекса QRS, неполная компенсаторная пауза);

— возникает ретроградная АВ блокада (стволовые экстрасистолы): импульс достигает только желудочков и не достигает предсердий (регистрируется зубец Р, наслаивающийся на неширокий QRS или зубец Т, полная компенсаторная пауза).

Несинусовый зубец Р является одной из характерных черт наджелудочковых экстрасистол, в т. ч. с аберрацией проведения. В последнем случае возникают трудности с дифференциальной диагностикой данного вида экстрасистол с желудочковыми экстрасистолами. Наличие несинусового зубца Р является одним из критериев, позволяющих дифференцировать эти два вида экстрасистол.

Следующая клиническая ситуация, при которой меняется форма и конфигурация зубца Р, — предсердная пароксизмальная тахикардия.

При регистрации таких эпизодов во время Холтеровского мониторирования отмечаются указанные ниже признаки [12]:

— пароксизм регулярного ритма с ЧСС 140–240 в мин., заканчивающийся удлинненным RR-интервалом или паузой;

— каждый эктопический комплекс связан с предшествующим эктопическим зубцом Р;

— чаще в обоих мониторинговых отведениях регистрируются зубцы Р — деформированные, двухфазные или отрицательные, отличающиеся от нормальных для данного пациента зубцов Р. Чем ближе к синусовому узлу расположен эктопический очаг, тем меньше выражены различия нормального и эктопического зубца Р;

— зубец Р может отсутствовать в обоих мониторинговых отведениях за счет наложения на предыдущий зубец Т при очень высокой частоте пароксизма;

— возможна также регистрация полиморфных зубцов Р и различная продолжительность интервала PQ на фоне пароксизма в пределах одного отведения. В таком случае говорят о многофокусной, или хаотической предсердной тахикардии;

— время АВ проведения на фоне пароксизма может оставаться нормальным, уменьшаться или увеличиваться.

При расположении эктопического очага вблизи АВ соединения интервал PQ укорочен. При высокой ЧСС пароксизма наблюдается удлинение интервала PQ, т. к. через АВ соединение проводится большое количество импульсов с высокой частотой. При этом тахисистолия сочетается с АВ блокадой I или II степени (чаще с проведением 2:1).

В начале пароксизма отмечаются зазубренные двухвершинные зубцы Т за счет наложения эктопических зубцов Р на зубец Т преэктопических зубцов Р на зубец Т предыдущего комплекса. Отчетливо виден типичный «выход» из пароксизма через удлинение RR-интервала, появление более редкого синусового ритма с зубцами Р прежней формы.

При холтеровском мониторировании в случае проявлений эпизодов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии можно определить время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) по методике, которая используется при электрофизиологическом исследовании. ВВФСУ в таких случаях представляет собой интервал от последнего зубца Р тахикардического эпизода до первого обычного синусового зубца Р. ВВФСУ, определенное после приступа тахикардии, оказывается несколько укороченным, если сравнить данный показатель при определении его с помощью программной стимуляции левого предсердия во время чреспищеводного электрофизиологического исследования. На неблагополучие состояния синусового узла может указывать значительное постэкстрасистолическое (посттахикардическое) угнетение его: пауза после предсердной экстрасистолы (или после приступа тахикардии) больше полной. В любом случае продолжительность такой паузы более 1600 мс у детей раннего возраста и более 1800 мс у старших детей, подростков и взрослых можно считать патологической, что требует углубленного клинического и функционального обследования.

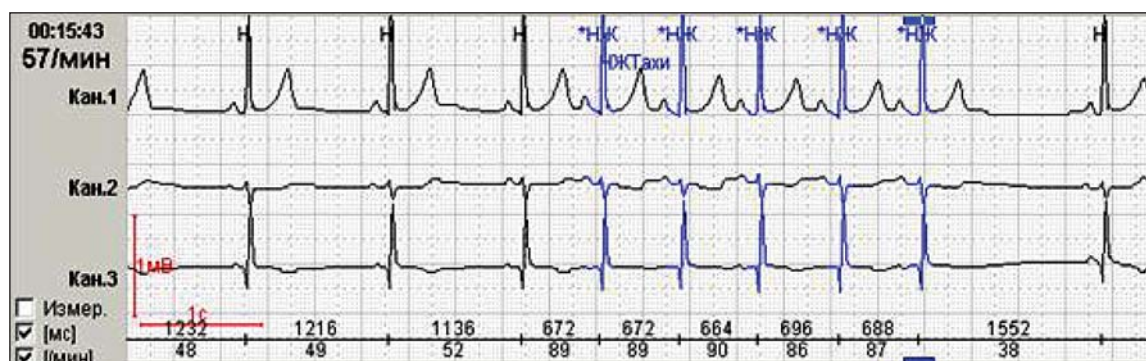


Рис. 5. Короткий незначимый пароксизм ускоренного суправентрикулярного ритма у пациентки с гипертонической болезнью

Еще одну клиническую ситуацию, при которой происходят изменения конфигурации зубца Р (миграция водителя ритма по проводящей системе), можно наблюдать в ночные и ранние утренние часы [12]. Возникновение последовательных импульсов в разных участках предсердий приводит к различному распространению возбуждения по предсердиям. В отличие от эктопических ритмов, синусовый узел лишь временно перестает быть ведущим источником автоматизма. При этом вместо очередного своевременного синусового узла Р регистрируются несинусовые узлы Р различной формы и амплитуды во всех мониторных отведениях. В данном случае наряду с импульсами, генерируемыми в синусовом узле, временно доминируют импульсы из других отделов проводящей системы сердца. Вследствие того, что импульс из предсердий достигает миокарда желудочков по обычному пути через АВ соединение, комплекс QRS, а также длительность QT не изменяются.

При анализе ЭКГ отмечается постепенное смещение источника импульса от синусового узла к атриовентрикулярному соединению и обратно:

— деформированный зубец Р, похожий на синусовый (импульс из верхней трети правого предсердия);

— сглаженный зубец Р (импульс из средней трети предсердия);

— отрицательный зубец Р (импульс из нижней трети предсердия);

— сокращение без зубца Р (импульс из АВ соединения с наложившимся зубцом Р).

Морфология зубца Р сходна с таковой при суправентрикулярной экстрасистолии различной локализации.

Важно отметить, что описанная последовательность далеко не всегда включает в себя все перечисленные варианты зубцов Р. Начиная врачи нередко не диагностируют миграцию, не увидев в регистрации всего последовательного изменения зубца Р, и ошибочно полагают, что регистрация трех измененных зубцов Р не является признаком миграции водителя ритма по предсердиям. На самом деле, периоды миграции могут быть очень короткими и заметными лишь при внимательном поиске при просмотре всей записи. Кроме того, миграция водителя ритма по предсердиям может быть представлена лишь двумя-тремя сокращениями с различными (укороченными или удлинненными) интервалами PQ.

Таким образом, для феномена миграции водителя ритма характерно:

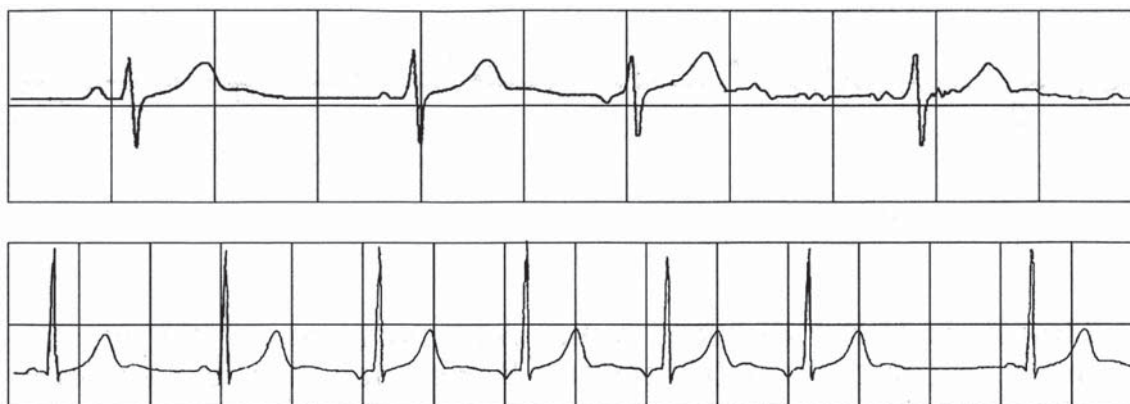


Рис. 6. Миграция водителя ритма

- изменение формы и амплитуды зубца Р;
- различие интервалов PQ;
- некоторая аритмия сердечных сокращений;
- сохранение формы и длительности комплекса QRS.

При этом пациенты обращаются с жалобами, характер которых никак не связан с этим феноменом, либо не предъявляют каких-либо жалоб вообще.

Нередко у таких пациентов можно также увидеть смену источника автоматизма в течение 3–5 последующих сокращений с небольшой аритмией: в каждом мониторинговом отведении регистрируются одинаковые зубцы Р и одинаковые интервалы PQ. В подобном случае некорректно описывать выявленные изменения как «наджелудочковые триплеты» или «эпизоды групповой суправентрикулярной экстрасистолии». Не следует забывать, что при миграции водителя ритма возможна регистрация неравных интервалов RR. При большом количестве таких изменений ошибочное заключение ведет к ошибочной терапевтической тактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из выше изложенного материала, зубец Р электрокардиограммы может быть чрезвычайно полезен при дифференциальной диагностике наджелудочковых нарушений ритма. При анализе ЭКГ и проведении дифференциальной диагностики нарушений ритма и проводимости необходимо обращать внимание не только на морфологию самого зубца Р, но и на длину интервала PQ, а также на морфологию других зубцов для исключения наложения на них эктопированного зубца Р. Углубленный и скрупулезный анализ электрокардиограммы поможет врачу правильно поставить диагноз и определиться с лечением пациента.

Список литературы

1. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография (7-е изд.). — М.: МЕДпресс-информ, 2005.
2. Saoudi N., Cosio F., Waldo A. et al. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia, according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2001. — Vol. 12. — P. 852–866.
3. Olgin J.E., Zipes D.P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment // Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. (ed.) Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. — P. 803–865.
4. Chen S.A., Tai C.T., Chiang C.E. et al. Focal atrial tachycardia: reanalysis of the clinical and electrophysiologic characteristics and prediction of successful radiofrequency ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 1998. — Vol. 9. — P. 355–365.
5. Josephson M.E. Paroxysmal supraventricular tachycardia an electrophysiologic approach // Am. J. Cardiol. — 1978. — Vol. 41. — P. 1123–1126.
6. Tang S.W., Scheinman M.M., Van Hare G.F. et al. Use P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin // J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 26. — P. 1315–1326.
7. Delacrétaiz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1039–1051.
8. Glatzer K.A., Cheng J., Dorostkar P. et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 1034–1040.
9. Weinberger B.M., Marinchak R., Kowey P.R. Наджелудочковые аритмии. Диагностика и лечение в кардиологии / Под ред. Кроуфорд М.Х. — М: Медпресс-информ. — 2007.
10. Garratt C. Mechanisms and management of cardiac arrhythmias. — L.: BMJ Books. — 2001.
11. Kalman J.M., Olgin J.E., Saxon L.A. et al. Electrocardiographic and electrophysiologic characterization of atypical atrial flutter in man: use of activation and entrainment mapping and implication for catheter ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 1997. — Vol. 82. — P. 580–583.
12. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / Под ред. Сыркина А.Л. (2-е изд.). — М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
13. Аритмии сердца: Пер. с англ. / Под ред. Мандела В.Дж.: В 3 т. — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
14. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей (2-е изд.). — СПб.: Фолиант, 1998. — 640 с.

А.К. Шадманов,
д.м.н., профессор, ректор Андиганского
государственного медицинского института

A.K. Shadmanov,
MD, prof., rector of the Andijan State
Medical Institute

И.К. Касым-Ходжаев,
д.м.н., преподаватель кафедры анатомии человека
с курсом оперативной хирургии и топографической
анатомии Андиганского государственного
медицинского института

I.K. Kasym-Hodzhaev,
MD, lecturer of the chair of human anatomy with
a course of operative surgery and topographic anatomy
of the Andijan State Medical Institute

Д.А. Иминова,
д.м.н., сотрудник кафедры анатомии человека с курсом
оперативной хирургии и топографической анатомии
Андиганского государственного медицинского института

D.A. Iminova,
MD, member of the chair of human anatomy with
a course of operative surgery and topographic anatomy
of the Andijan State Medical Institute

А. Абдуллаев,
к.м.н., преподаватель кафедры анатомии человека
с курсом оперативной хирургии и топографической
анатомии Андиганского государственного
медицинского института

A. Abdullaev,
PhD, lecturer of the chair of human anatomy with
a course of operative surgery and topographic anatomy
of the Andijan State Medical Institute

Д.И. Курбанова,
к.м.н., сотрудник кафедры анатомии человека с
курсом оперативной хирургии и топографической
анатомии Андиганского государственного
медицинского института

D.I. Kurbanova,
PhD, member of the chair of human anatomy
with a course of operative surgery and topographic
anatomy of the Andijan State Medical Institute

НОРМАЛЬНЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ РАЗМЕРЫ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У ЛЮДЕЙ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ

NORMAL ULTRASOUND MEASUREMENTS OF ATRIA AND HEART VENTRICLES OF 25–64 YEARS OLD PEOPLE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Алишер Каюмович Шадманов, ректор Андиганского государственного медицинского института

Адрес: 710000, г. Андиган, пр. Навои, д. 126

Телефон: (+998–374–22) 25–47–71

E-mail: rector@andmi.uz

Статья поступила в редакцию: 04.04.2013

Статья принята к печати: 12.04.2013

Аннотация. В статье представлены результаты изучения ультразвуковых размеров предсердий и желудочков сердца у 80 практически здоровых людей с помощью ультразвукового аппарата SSD-630 (фирмы «Алока» (Япония)). Было выявлено, что эхопараметры у людей 25–64 лет при диастоле больше, чем при систоле. При этом наибольшие индивидуальные колебания наблюдаются в ДПП, ШПП, ДЛП, ДЛЖС, а наибольшая разница между диастолой и систолой в размерах эхо параметров сердца отмечены в ДПП, ДЛП и ДЛЖС.

Annotation. This article presents the results of research of the ultrasound dimensions of the atria and heart ventricles in 80 healthy subjects reached by using an ultrasonic machine SSD-630 (the company «Aloka», Japan). The authors revealed that echo parameters studied on people aged 25–64 are bigger in diastole than in systole. Thus, the greatest individual variations observed in the LRA, WRA, LLA, LLVH and the greatest difference between diastole and systole in the size of the heart echo parameters observed in the LRA, LLA and LLVH were discussed.

Ключевые слова. Кардиология, ультразвуковое исследование, эхопараметры.

Key words. Cardiology, ultrasound examination, echo parameters.

Одним из важнейших критериев оценки сердца при ультразвуковом исследовании являются его размеры, поскольку именно они во многом определяют состояние органа при его патологии. Кроме этого, знание нормативных размеров органов вообще и сердца, в частности, их связи со специфическими чертами постнатального онтогенеза функциональных систем могут позволить выделить признаки факторов риска. Ряд ученых (Миррахимов М.М. с соавт. (2003), Беленков Ю.Н. (2003), Vanghan C.J. et al. (2000)) отмечают, что существует тесная связь между возрастом и болезнями. С возрастом снижаются адаптационные возможности организма, создаются уязвимые места в системе его саморегуляции, формируются механизмы predisposition к возрастной патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является определение нормальных эхопараметров пресердий и желудочков сердца у людей в возрасте 25–64 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили 80 практически здоровых людей в возрасте от 25 до 64 лет. Возраст пациентов распределен согласно возрастной периодизации, принятой в кардиохирургии (Мешалкин Е.И., Власов Ю.А. (1985)), с пятилетними промежутками. Для достижения поставленной цели в исследовании был использован ультразвуковой прибор SSD-630 (фирмы «Aloka», Япония) с частотными характеристиками датчиков 3–5,5 МГц. Нами были изучены длина и ширина предсердий и желудочков при диастоле и систоле (Otto С.М. et al. (1997)). Кроме того, определена разница длины и ширины при диастоле и систоле. Полученные цифровые данные обработаны вариационно-статистическим методом (Лакин Г.Ф. (1980)). При этом была определена средняя арифметическая взвешенная ($\bar{X}$), средняя квадратическая ошибка средней арифметической (m), индивидуальные колебания (минимум-максимум).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что в возрасте 55–59 и 35–39 лет длина правого предсердия (ДПП) во время диастолы сердца составляет от $4 \pm 0,18$ до $5,11 \pm 0,2$ см. В возрасте 50–54 и 60–64 лет имеет ДПП наибольшие показатели (табл. 1). В остальных возрастах наименьшее ДПП во время систолы колеблется от $3,5 \pm 0,1$ до $4,25 \pm 0,2$ см (табл. 1). При этом наибольший показатель отмечается в возрасте от 30 до 34 лет. Приближенные показатели име-

ются в возрасте 50–54 и 60–64 лет, а в остальных возрастах — меньше. Следует отметить, что разница в ДПП между диастолой и систолой наибольшая в возрасте 25–29, 50–54 и 60–64 лет (от 0,96 до 1,08 см), а в остальных возрастах различия меньше (от 0,7 до 0,86 см). Было выявлено, что наибольшие индивидуальные колебания во время диастолы в ДПП наблюдаются в возрасте 30–34, 35–39 и 45–49, 50–54 лет. (от 2,2 до 2,8 см), а в остальных возрастах меньше (от 0,9 до 1,2 см). Что касается индивидуальных колебаний ДПП во время систолы, то они наибольшие в возрасте 30–34, 45–49 и 60–64 лет (от 1,9 до 2,7 см), а в остальных возрастах меньше (от 0,6 до 1,4 см).

Ширина правого предсердия (ШПП) во время диастолы составляет от $3,37 \pm 0,14$ (в 40–44 года) до $4,11 \pm 0,3$ см (в 50–54 года), а при систоле — от $3,18 \pm 0,12$ (в 25–29 лет) до $3,45 \pm 0,22$ см (в 30–34 года). Наибольший показатель ШПП отмечен в возрасте 50–54 лет, а наименьший — в возрасте 40–44 лет, а при систоле, соответственно: в возрасте 30–34 лет и 25–29 лет. Разница ШПП между диастолой и систолой составляет при диастоле (кроме 40–44 лет) от 0,23 до 0,82 см; это больше, чем при систоле, а в 40–44 лет она почти одинакова.

Индивидуальные колебания ШПП при диастоле варьируются в возрасте 40–44, 45–49 и 50–54 лет от 1,2 до 1,6 см, а в остальных возрастах — от 2 до 3,5 см; при систоле — в возрасте 30–34 и 60–64 лет — от 2,1 до 3,4 см, а в остальных возрастах — от 1 до 1,6 см.

Длина левого предсердия (ДЛП) в изученных возрастах при диастоле варьируется от $4,03 \pm 0,03$ (в 60–64 года) до $4,65 \pm 0,42$ см (в 30–34 года), а при систоле — от $3,23 \pm 0,07$ (в 35–39 лет) до $3,92 \pm 0,33$ см (в 50–54 года). Наибольшая ДЛП при диастоле наблюдается в 30–34 года, а при систоле — в 50–54 года, наименьшие показатели были выявлены в 60–64 и в 35–39 лет. Разница в ДЛП во время диастолы и систолы составляет от 0,36 до 1,07 см, наибольшая разница отмечается в 35–39 лет, а наименьшая — в 60–64 года. Нами было выявлено, что наибольшие индивидуальные колебания ДЛП во время диастолы и систолы происходят в возрасте 30–34 (на 4,2–4,5 см) и в возрасте 45–49 и 50–54 лет (от 2 до 2,6 см), а в остальных возрастах в первом случае — от 0,5 до 1,7 см, а во втором — от 0,6 до 1,6 см.

Ширина левого предсердия (ШЛП) у людей от 25 до 64 лет при диастоле варьируется от $3,09 \pm 0,12$ (в возрасте 25–29 лет) до $4,15 \pm 0,21$ см (в возрасте 30–34 лет), а при систоле — от $2,04 \pm 0,12$ (в 25–29 лет) до $3,25 \pm 0,26$ см (в возрасте 50–54 лет). Наибольшие показатели отмечены в обоих случаях в 30–34 года, наименьшие — в 25–29 лет (табл. 1).

Наибольшие индивидуальные колебания ШЛП при диастоле и систоле наблюдаются в 30–34 года, а

в остальных возрастах — наименьшие; они варьируются в первом случае от 0,8 до 1,4 см, а во втором — от 0,5 до 1,6 см.

Длина правого желудочка сердца (ДПЖС) во время диастолы у людей от 25 до 64 лет составляет от $5,1 \pm 0,2$ (45–49 лет) до $5,89 \pm 0,29$ см (в 55–59 лет), а при систоле — от $4,1 \pm 0,28$ (в 30–34 года) до $5 \pm 0,15$ см (в 55–59 лет). При этом наибольшие показатели в обоих случаях наблюдаются в 55–59 лет (соответственно: $5,89 \pm 0,29$ и $5 \pm 0,15$ см), а наименьшие при диастоле — в 60–64 года, при систоле — в 40–44 года (табл. 2).

Разница ДПЖС при диастоле и систоле составляет от 0,9 до 1,48 см, при этом наибольшая разница отмечается в возрасте 30–34 лет, а наименьшая — в 45–49, 50–54 и 55–59 лет (табл. 2). Следует отметить, что в последних трех возрастных периодах разница между диастолой и систолой одинакова. Наибольшие индивидуальные колебания при диастоле и систоле отмечаются в возрасте 30–34 и 45–49 лет (при систоле — 2,7 см, при диастоле — от 2,3 до 2,7 см) и наименьшие — в 60–64 лет.

Ширина правого желудочка сердца (ШПЖС) при диастоле варьируется от 3,03 (в 45–49 лет) до 3,54 см (в 50–54 года), при систоле — от 2,74 (в 45–49 лет) до 3,2 см (в 40–44 года). Наибольший и наименьший показатели отмечены соответственно в 40–44 года и 45–49 лет.

Разница ширины у правого и левого желудочков между диастолой и систолой равняется от 0,07 до 0,69 см. При этом наибольшая разница наблюдается в возрасте 50–54 лет, а наименьшая — в 40–44 года (табл. 2). Индивидуальные колебания ШПЖС при диастоле варьируются от 0,7 до 3,1 см, а при систоле — от 0,9 до 2,9 см.

Длина левого желудочка сердца (ДЛЖС) во время диастолы в изученных возрастах варьируется от $6,52 \pm 0,33$ (в 50–54 года) до $7,75 \pm 0,28$ см (в 45–49 лет), а при систоле — от $5,05 \pm 0,35$ (в 25–29 лет) до $6,05 \pm 0,5$ см (в 45–49 лет). При этом максимальные показатели в обоих случаях имеются в возрасте 45–49 лет, а минимальные — при диастоле в 50–54 года, а при систоле в 40–44 года. Разница ДЛЖС между диастолой и систолой равняется от 0,78 до 1,77 см. Наибольшая разница ДЛЖС между диастолой и систолой выявлена в 35–39, 40–44 и 45–49 лет ($1,7$ – $1,77$ см), а наименьшая — в 50–54 года ($0,78$ см).

Наибольшие индивидуальные колебания ДЛЖС во время диастолы обнаружены в 25–29 лет (на 3,3 см), а наименьшие — в 55–59 лет (на 1,6 см). В остальных возрастах эта разница варьируется от 2,2 до 2,9 см. Что касается ДЛЖС, то во время систолы наибольшие различия были выявлены в возрасте 25–29 и 45–49 лет (на 4,4 и 4,2 см соответственно), а наименьшие — в 40–44 года (на 0,9 см); в остальных возрастах — от 1,8 до 2,9 см.

Ширина левого желудочка сердца (ШЛЖС) во время диастолы колебалась от $3,57 \pm 0,07$ (в 40–44 года) до $4,62 \pm 0,3$ см (в 50–54 года), а при систоле — от $3,23 \pm 0,07$ (в 40–44 года) до $4,19 \pm 0,26$ см (в 50–54 года). Наибольшие ШЛЖС во время диастолы и систолы отмечаются в возрасте 50–54 лет, а наименьшие — в 40–44 лет. Было выявлено, что разница ШЛЖС между диастолой и систолой составляет от 0,2 до 1,02 см, при этом максимальная разница отмечается в 45–49 лет (1,02 см), а минимальная — в 60–64 года (на 0,2 см). Индивидуальные колебания ШЛЖС во время диастолы следующие: наибольшие — в 45–49 лет (на 3 см), наименьшие — в 40–44 года (на 0,8 см). В остальных возрастах эта разница составляет от 1,1 до 2,7 см. Что касается индивидуальных колебаний во время систолы, то наибольшие показатели наблюдаются в 25–29 лет и 60–64 года (на 2,6 и 2,3 см соответственно), а наименьший — в 40–44 года (на 0,6 см). В остальных возрастах эта разница варьировалась от 1,15 до 1,7 см.

Нами было отмечено, что наибольшие индивидуальные колебания происходят в ДЛЖС, а не в ШЛЖС. Следует отметить, что индивидуальные колебания в ДЛЖС до 40 лет менее вариабельны, чем после 40 лет. Сопоставляя табл. 1 и табл. 2, можно отметить, что во всех изученных возрастах длина и ширина предсердий и желудочков сердца во время диастолы больше, чем в систоле.

Нами было выявлено, что наибольшие индивидуальные колебания в ДПП, ДЛП, ШЛП, ДПЖС и ДЛЖС наблюдаются в возрасте 30–34 лет, ШЛЖС — 25–29 лет. Исследования показали, что наибольшие индивидуальные колебания отмечены в ДПП, ДЛП, ДЛЖС, при этом эти колебания были наиболее интенсивными во время диастолы, а не при систоле.

Также было установлено, что разница между размерами полостей сердца при диастоле и систоле наблюдается в ДПП, ДЛП, ДЛЖС. ДПЖС у людей в возрасте от 25 до 44 лет больше, чем у представителей возрастной группы от 45 до 64 лет. У остальных размеров эта разница невелика. Эти данные согласуются с литературными данными (Бокерия Л.А. с соавт. (2002), Трушинский З.К. (2003), Perloff J.K. (1998)).

ВЫВОДЫ

1. Эхопараметры предсердий и желудочков сердца в изученных возрастах при диастоле больше, чем при систоле.

2. Наибольшие индивидуальные колебания наблюдаются в ДПП, ШПП, ДЛП, ДЛЖС, при этом во время диастолы они более интенсивны, чем при систоле.

3. Наибольшая разница между диастолой и систолой в размерах эхопараметров сердца отмечены в ДПП, ДЛП и ДЛЖС.

4. Длина и ширина левого желудочка во время диастолы (у людей в возрасте от 25 до 45 лет) увеличиваются значительно, а во время систолы изменения не столь заметны.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н. Эхокардиография: как все начиналось // Терапевтический архив. — М.: Медицина, 2003. — Т. 75. — № 9. — С. 18–22.
2. Бокерия Л.А., Плахова А.А., Горбачевский С.В. Возможность эхокардиографии в оценке морфофункционального состояния сердца и определении прогноза течения высокой легочной гипертензии // Грудная хирургия. — М.: Медицина, 2002. — № 3. — С. 22–29.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1980. — 278 с.
4. Мирахимов М.М., Руденко Р.И. Эхо-вектор-электро-топографические и вентрикулографические сопоставления при правосторонней гипертрофической кардиомиопатии в условиях гор // Центральное-азиатский медицинский журнал. — Бишкек, 2002. — Т. 8. — № 3–4. — С. 214–222.
5. Трушинский З.К. О связи гипертрофии левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертрофии // Терапевтический архив. — М.: Медицина, 2003. — Т. 75. — № 3. — С. 57–59.
6. Otto C.M., Burwash J.G., Legget M.E. et al. Prospective study of asymptomatic Valerilar aortic stenosis. Clinical echocardiographic 2nd exercise predictors of outcome // Circulation. — 1997. — Т. 95. — Р. 2262–2270.
7. Perloff J.K. Congenital Heart Disease in Adults / Eds. J.K. Perloff, J.S. Childs. — 2nd Ed. — Philadelphia, 1998. — Р. 15–53.

Таблица 1.

ВОЗРАСТНЫЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭХОПАРАМЕТРОВ ПРЕДСЕРДИЙ СЕРДЦА ПРИ ДИАСТОЛЕ И СИСТОЛЕ У ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТЕ ОТ 25 ДО 64 ЛЕТ ($\bar{X} \pm m$, макс. / мин., в см)

Возраст лет	Правое предсердие				Левое предсердие			
	Длина		Ширина		Длина		Ширина	
	диастола	систола	диастола	систола	диастола	систола	диастола	Систола
25–29	4,58±0,12 3,8–5	3,5±0,1 3,1–4	3,54±0,1 2,9–4,9	3,18±0,12 2,4–3,7	4,12±0,2 3,2–4,8	3,48±0,17 2,7–4,2	3,09±0,12 2,7–3,8	2,04±0,12 2–3,2
30–34	4,95±0,21 3,5–6,3	4,25±0,21 2,8–5,5	3,75±0,2 2,3–5	3,45±0,22 2–5,4	4,65±0,42 3,2–7,4	3,65±0,4 2,2–6,7	4,15±0,21 2,7–5,8	3,18±0,32 2,1–5,2
35–39	4,4±0,25 3,2–5,6	3,73±0,08 3,1–4,3	3,63±0,32 2,3–5,8	3,4±0,15 2,7–3,9	4,3±0,21 3,6–5,3	3,23±0,07 2,9–4,5	3,29±0,12 2,8–4,2	2,63±0,03 2,2–3
40–44	4,57±0,14 4,1–5	3,84±0,1 3,5–4,1	3,37±0,14 2,9–4,1	3,4±0,18 2,7–4,3	4,23±0,14 3,7–4,7	3,52±0,05 3,2–3,8	3,24±0,1 2,9–3,6	2,83±0,21 2,1–3,4
45–49	4,43±0,32 3,1–5,9	3,57±0,22 2,6–4,5	3,54±0,17 2,9–4,1	3,25±0,2 2,6–4	4,38±0,25 3,3–5,3	3,83±0,25 3–5,1	3,45±0,05 3–3,8	3,22±0,12 2,6–3,9
50–54	5,01±0,3 4–6,2	4,05±0,2 3,5–4,9	4,11±0,3 3,1–5,2	3,29±0,15 2,8–3,8	4,39±0,33 3,1–5,6	3,92±0,33 2,8–5,4	3,66±0,2 2,9–4,3	3,25±0,26 2,5–4,1
55–59	4,4±0,18 4–5	3,6±0,18 3,1–4,3	3,73±0,21 3–4,6	3,24±0,1 2,8–3,8	4,4±0,14 3,9–4,9	3,85±0,07 3,6–4,3	3,32±0,1 3–3,9	2,85±0,09 2,5–3,2
60–64	5,11±0,21 4,4–5,9	4,04±0,32 3–5,1	3,84±0,32 2,9–4,9	3,34±0,32 2,4–4,5	4,03±0,03 3,8–4,3	3,67±0,07 3,2–4,1	3,38±0,06 3–3,8	3,03±0,03 2,8–3,3

Примечание. Достоверность различий $xP < 0,1$, $xxP < 0,02$, $P < 0$

Таблица 2.

ВОЗРАСТНЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭХОПАРАМЕТРОВ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ПРИ ДИАСТОЛЕ И СИСТОЛЕ У ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТЕ ОТ 25 ДО 64 ЛЕТ ($\bar{X} \pm m$, макс. / мин., в см)

Возраст лет	Правый желудочек				Левый желудочек			
	Длина		Ширина		Длина		Ширина	
	диастола	систола	диастола	систола	диастола	систола	диастола	систола
25–29	5,48±0,12* 4,7–6	4,25±0,22 3,3–5,2	3,07±0,17 2,2–3,18	2,88±0,12 2,1–3,3	6,55±0,35* 4,6–7,9	5,05±0,35* 3,1–7,5	4,05±0,5 3–4,9	3,5±0,25 2,3–4,9
30–34	5,58±0,25* 4,5–7,2	4,1±0,28 2,9–5,1	3,2±0,35 2,5–5,6	3,0±0,28 1,8–4,7	6,6±0,28* 4,9–7,8	5,5±0,22 3,7–6,3	3,85±0,17* 2,8–4,5	3,27±0,15 2,6–3,9
35–39	5,63±0,15* 5–6,2	4,43±0,15 3,4–5,2	3,18±0,1** 3–3,8	2,9±0,21 2,2–4,6	7,0±0,28* 5,8–8	5,23±0,26* 3,9–6,8	4,25±0,12 3,6–4,7	3,3±0,05 2,9–4,05
40–44	5,22±0,25* 4,5–6	4,1±0,18 3,5–4,6	3,27±0,14 2,8–3,8	3,2±0,34 2–4,6	6,79±0,29* 5,8–7,5	5,07±0,14** 4,6–5,5	3,57±0,07 3,1–3,9	3,23±0,07 3–3,6
45–49	5,1±0,2* 3,9–6,2	4,2±0,2 2,8–5,5	3,03±0,17** 2,5–4	2,74±0,1 2,1–3,1	7,75±0,28* 6,6–8,8	6,05±0,5** 3,6–7,8	4,55±0,21 3,1–6,1	3,53±0,15 2,9–4,2
50–54	5,27±0,23* 4,5–6	4,37±0,29 3,5–5,2	3,54±0,16 3–4,2	2,85±0,1 2,5–3,4	6,52±0,33* 5,4–8	5,72±0,33 4,6–7,5	4,62±0,3 3,5–5,8	4,19±0,26 3,3–5
55–59	5,89±0,29* 4,9–6,8	5,0±0,15 4,3–5,5	3,4±0,18** 2,8–4,1	2,91±0,21 2,3–3,8	6,72±0,25* 5,9–7,5	5,33±0,29 4,5–6,3	4,35±0,31 2,9–5,6	3,45±0,19 2,6–4,1
60–64	5,23±0,03* 5–5,5	4,2±0,11 3,6–4,7	3,21±0,07 2,9–3,6	2,94±0,01 2,8–3,1	7,05±0,36* 5,8–8,3	5,51±0,21** 4,8–6,6	4,25±0,36 3,2–5,4	4,05±0,32 3–5,3

Примечание. Достоверность различий $xP<0,1$, $xxP<0,02$, $P<0$

А.И. Вялков,
д.м.н., академик РАМН, профессор, директор
НИИ общественного здоровья и управления
здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

И.Б. Горбунова,
к.м.н., доцент кафедры управления здравоохранением
и лекарственного менеджмента, начальник отдела
менеджмента качества Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.А. Глухова,
к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории
координации межвузовских исследований по проблемам
общественного здоровья и управления здравоохра-
нением НИИ общественного здоровья и управления
здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.А. Мартынич,
д.м.н., зав. лабораторией проблем эффективности
труда в здравоохранении Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

A.I. Vyalkov,
MD, academician of RAMS, prof.,
director of the Research Institute of public health and
health management of the I.M. Sechenov First MSMU

I.B. Gorbunova,
PhD, assistant prof. of the chair of health
and drug management, head of the Department of quality
management of the I.M. Sechenov First MSMU

E.A. Glukhova,
PhD, senior researcher of the Laboratory of coordination
of inter-institutional research on public health
and health management of the Research Institute
of public health and health management
of the I.M. Sechenov First MSMU

S.A. Martynchik,
MD, head of the Laboratory of problems of labor efficiency
in health care of the I.M. Sechenov First MSMU

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА ЗНАНИЙ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

THE METHODOLOGICAL BASIS FOR KNOWLEDGE MANAGEMENT SYSTEM: AN ANALYTICAL REVIEW

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ирина Борисовна Горбунова, доцент кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента, на-
чальник отдела менеджмента качества

Адрес: 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 622-98-44

E-mail: igorbunova69@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 28.03.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. В статье представлены методологические основы менеджмента знаний как относительно самостоятельного вида специального менеджмента, который направлен на создание, перенос, распро-
странение, хранение, использование и развитие знаний, а также на формирование и использование
интеллектуального капитала научной (медицинской) организации. Авторами показано, что в совре-
менных условиях управление знаниями в интеграции с системой менеджмента качества становится
ведущим фактором конкурентоспособности организаций. Определяющая роль в управлении знани-
ями принадлежит разработке поддерживающих информационных систем с использованием единой
технологии и стандартных процедур измерения и формализации знаний, влияющих на повышение
результативности деятельности организации.

Annotation. The article presents the methodological basis for knowledge management as a relatively
independent type of special management which aims at the creation, transfer, distribution, storage, use and
development of knowledge, as well as the formation and use of the intellectual capital of a scientific (medical)
organization. The authors show that in the present conditions in the integration of knowledge management
the quality management system becomes a major factor of competitiveness of organizations. The decisive role
in the management of knowledge belongs to supporting the development of information systems using a single
technology and standardized measurement procedures and formalization of knowledge which influence on the
improvement of the effectiveness of the organization.

Ключевые слова. Научная (медицинская) организация, система менеджмента качества, менеджмент знаний,
научно-исследовательская деятельность, интеллектуальный потенциал, капитализация знаний и инновации.

Key words. Scientific (medical) organization, quality management system, knowledge management, research
activities, intellectual potential, capitalization of knowledge and innovation.

ВВЕДЕНИЕ

Знания рассматриваются как интегративный элемент механизма управления научной (медицинской) организацией (далее — организация), обеспечивающего своевременное и качественное принятие решений, вызванных изменениями в ее функционировании [2, 6]. Управление знаниями¹ в организационном аспекте (производство, воспроизводство и обмен знаниями) — это не автономная, не самостоятельная активность, а неотъемлемая часть системного управления организацией. Управление знаниями относится к чисто функциональной задаче управления систематизированной информацией и имеет целью повышение конкурентоспособности организации. Это управление дает единый интегрирующий подход к использованию новых управленческих, маркетинговых и информационных технологий, способов организационного развития, создание новых продуктов и услуг, совершенствования процессов и творчества сотрудников [8].

Управление знаниями включает в себя следующие компоненты:

- стимулирование прироста знаний;
- сохранение, классификация, трансформация, обеспечение доступности знаний;
- распространение и обмен знаниями, в т. ч. в рамках организации;
- использование знаний в процессе принятия решений;
- воплощение знаний в продуктах, услугах, документах, базах данных и программном обеспечении;
- оценка знаний, измерение и использование нематериальных активов организации.

Для успешного руководства и управления организацией, измерения процессов и оценки результативности необходим систематический, регулярный и наглядный прозрачный менеджмент.

В настоящее время средством повышения результативности организационных систем является разработка и внедрение системы менеджмента качества (СМК), интегрированной с другими системами менеджмента с соответствующими требованиями.

В качестве средства совмещения рассматривается менеджмент знаний или менеджмент, основанный на знаниях, — это целенаправленная организация деятельности, где «знания» рассматриваются как главный стратегический фактор успеха, а управление качеством в организационном контексте реализуется на базе всей совокупности интеллектуальных, информационных и программных ресурсов [3].

¹ Управление знаниями — это комбинация отдельных аспектов управления персоналом, инновационного и коммуникационного менеджмента, а также использования новых информационных технологий в управлении организацией.

Эффекты от внедрения СМК и менеджмента, основанного на знаниях, трудно переоценить. Это и формальные результаты, которые в целом создают системный подход к управлению знаниями и инновациями, и неформальные эффекты, совершенствующие корпоративную культуру организации [4].

К формальным результатам относятся:

- описание формализованных ключевых и наиболее эффективных компетенций специалистов;
- использование внутреннего потенциала организации в процессах повышения эффективности деятельности;
- распространение информации о передовом опыте, его внедрении и адаптации в рамках обмена для повышения эффективности деятельности организации в целом.

К неформальным результатам внедрения системы можно отнести:

- капитализацию и эффективное использование инноваций и знаний как одного из важнейших активов организации;
- создание условий реализации потенциала сотрудников;
- создание и использование новых инструментов коммуникации.

Анализ имеющихся на данный момент научных разработок в сфере управления качественными изменениями организационных систем позволяет утверждать, что многие вопросы (например, оценка и измерение активов знаний и эффективности их использования) являются мало изученными и слабо систематизированными. Более того, в настоящее время нет комплексных исследований по вопросу согласования механизмов управления знаниями с организационной системой управления, прежде всего со стратегическим контекстом организации.

Были выявлены недостатки управления знаниями организации, вызванные отсутствием системности в методах и инструментах управления, согласованности его с организационной системой и недостаточной инфраструктурной обеспеченностью, несовершенством оценки и измерения эффективности управления. Это, в свою очередь, предоставляет обширное поле деятельности для исследований механизмов, способствующих организации, измерению и воспроизводству знаний, влияющих на повышение результативности деятельности организации.

ЗНАНИЯ КАК ОБЪЕКТ СИСТЕМНОГО УПРАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

Знания — это фундаментальный ресурс, базирующийся на практическом опыте специалистов и на данных, существующих в организации.

Знания могут быть классифицированы на коренные (базовые) и инновационные.

«Данные» — это полученные эмпирическим путем и зафиксированные факты, характеризующие отдельные свойства объектов, процессов или явлений. «Знания» — это результаты обобщения фактов и установления определенных закономерностей в какой-либо предметной области, которые позволяют ставить и решать задачи в этой области.

Знания, безусловно, основаны на данных. Если рассмотреть переход от «данных» к «знаниям» с точки зрения уровня организации информации, то этот переход характеризуется все большим усложнением информационных структур и появлением многочисленных связей между ними. На уровне организации знания становятся главным источником конкурентоспособности и развития. Владение знаниями как производственным фактором гораздо более эффективно, т. к. несет в себе конкурентное преимущество в долгосрочной перспективе [5].

В условиях постоянно меняющихся внешних условий, информатизации общества, понимание факторов и механизмов, способствующих овладению знаниями, становится критически важным по следующим причинам:

- современные информационные технологии дают возможность на постоянной и стабильной основе обмениваться идеями и информацией;
- решения принимаются более обоснованно, оперативно и с меньшими затратами;
- знания о потребителях повышают эффективность работы с ними;
- знания, полученные совместно с потребителем, стимулируют внедрение нововведений и создание улучшенных продуктов;
- обучающиеся организации становятся действенной формой управления изменениями.

Знания как ключевая и интегральная характеристика деятельности организаций качественно меняют принципы и подходы к управлению организаций, генерирующих, интегрирующих, защищающих и применяющих знания, что влечет за собой создание новой интеллектуальной основы управления — концепции управления знаниями [5].

Концептуальные основы управления знаниями охватывают знания как стратегический ресурс, как основной объект процессов обучения и инноваций и как интегрирующий и динамический компоненты интеллектуального капитала. При этом управление знаниями рассматривается в контексте интеграции организационных функций и функции процессного управления СМК, становится неотъемлемой частью ее организационной стратегии. Слагаемыми системы управления организации являются: стратегический контекст, управление базовым знанием, создание нового знания, применение знаний, инфраструктурные компоненты, система оценки и измерения эффективности управления знаниями.

Методический подход к менеджменту знаний в организациях реализуется на основе перевода неявных знаний специалистов в формализованную модель процесса производства продукции и услуг с целью повышения их качества [1].

Основными объектами управления являются знания, связи этих знаний с процессами организации, а также сотрудники организации, которые создают и используют эти знания и реализуют процессы, в которые они вовлечены. Функциями управления знаниями становятся: аналитическая, распределительная, охранная, интеграционная, функция создания новых знаний.

Процессы управления знаниями подразделяются на основные (создание, распространение и обмен, использование знаний), вспомогательные (накопление, развитие, защита, аудит, оценка знаний), поддерживающие и улучшающие процессы (процессы СМК).

СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА ЗНАНИЙ КАК СОВОКУПНОСТЬ МОДЕЛЕЙ, ЭЛЕМЕНТОВ И СВЯЗЕЙ

Управление знаниями — это неотъемлемая часть менеджмента любой организации в условиях постоянно меняющейся внешней среды. Это модель, которая объединяет действия, связанные с формированием знаний, их кодификацией, распространением и использованием, а также с развитием инноваций и обучением.

Это управление дает единый, интегрирующий подход к использованию новых управленческих, маркетинговых и информационных технологий, инновационной активности и творчества сотрудников организации.

Менеджмент знаний рассматривается как совокупность стратегий и процессов по выявлению, приобретению, распространению, использованию, контролю и обмену знаниями, необходимыми для обеспечения конкурентоспособности организации и развития персонала [7].

Стратегия формирования, обмена и использования знаний предусматривает углубление накопленных и генерирование принципиально новых знаний (проведение научно-исследовательских работ, внедрение инновационных решений и непрерывное их совершенствование), способствующих повышению конкурентоспособности организации.

Основная цель стратегий управления знаниями — повышение эффективности использования всех имеющихся ресурсов организации, получение лучших и более быстрых инноваций, увеличение степени удовлетворенности внутренних и внешних потребителей, деловых партнеров, заинтересованных сторон.

Базовые стратегии управления знаниями строятся с учетом одновременного взаимодействия всех

трех элементов интеллектуального капитала (человеческого, организационного и потребительского); направлены либо на обмен знаниями (движение знаний) в рамках одного вида интеллектуального капитала с целью его увеличения, либо на эффективный перенос знаний из одного вида интеллектуального капитала в другой [8].

Первая стратегия направлена на развитие индивидуальной компетенции работников путем их обучения, проведения тренингов, формирования соответствующей корпоративной культуры. Составляющими первой стратегии являются: обучаемая организация (развитие системного мышления), формирование организационной структуры (эффективный обмен знаниями).

Вторая стратегия основана на формировании и использовании знаний в рамках внутренней структуры, к элементам которой относятся информационные системы, базы данных (программное обеспечение), организационные структуры (с функциями стратегического планирования, бюджетирования и проведения научно-исследовательских работ).

Третья стратегия основана на формировании и использовании знаний в рамках внешней структуры, к которой относятся связи с заказчиками, деловыми партнерами, конкурентами, местным сообществом (формирование имиджа организации), маркетинговые технологии; она направлена на построение эффективных внешних связей организации, которые увеличивают конкурентоспособность, способствуют эффективному использованию ее преимуществ.

Четвертая стратегия — это стратегия с использованием интегрированных технологий управления знаниями, а именно: обучение приемам системного мышления, технологии совместного решения проблем, формирование организационной культуры, нацеленной на внутренний обмен знаниями, разработка корпоративных систем управления, построенных с использованием современных информационных технологий.

Одним из проявлений того, что организация осуществляет данную стратегию в полной мере, выступает мониторинг интеллектуального капитала на систематической основе.

Технологии управления корпоративными знаниями — это поддерживающие технологии решения тактической и стратегической задач управления организацией, увеличения интеллектуального потенциала, включающие комплекс формализованных методов, охватывающих:

- поиск и извлечение знаний (носителей знаний);
- структурирование и систематизацию знаний (для обеспечения их удобного хранения и поиска);
- анализ знаний (выявление зависимостей и аналогий);

- обновление (актуализацию) знаний;
- распространение знаний;
- генерацию новых знаний.

Эти организационные технологии определяют эффективность управления знанием и процессов обучения сотрудников в организации. Этот контекст включает в себя культуру организации, ее структуру и инфраструктуру.

Организационное знание может быть определено как распределенный набор принципов, фактов, навыков, правил, которые информационно обеспечивают процессы принятия решений, поведение и действия в организации. Организационное знание развивается на основе знаний каждого в организации. Качественное знание при соответствующем управлении должно приводить к качественной деятельности и результату. Поэтому знание может рассматриваться как отдельный, наиболее важный источник отличительных способностей организации. Управленческие решения позволяют накапливать и структурировать интеллектуальный капитал организации, что помогает ее сотрудникам повышать свои профессиональные навыки и качество принимаемых решений.

Новые информационные технологии управления организацией основаны на накоплении и использовании интеллектуальных активов. Главный ресурс — используемые в организации специфические производственные и управленческие знания. Существует необходимость идентифицировать существенные элементы системы и их взаимоотношения: зафиксировать все виды продукции и услуг, определить требования со стороны потребителей и ожидания других заинтересованных сторон, идентифицировать существующие функциональную и организационную структуры, произвести управленческую инвентаризацию ресурсов организации, выявить существующие нормативные документы, а также информацию в базах данных организации.

Система менеджмента знаний есть прежде всего совокупность моделей, элементов и связей между ними [1]:

- организационная модель содержит описание организации деятельности на структурном, функциональном и процессном уровнях;
- стратегическая модель содержит структурированные и взаимосвязанные сведения о миссии, стратегиях и целях организации, показателях их достижения.

Выбранные стратегии в дальнейшем определяют наполнение основных классификаторов (продукты, функции, ресурсы, процессы), используемых при построении других компонент модели организации. Данные модели включают также описание внешней среды — макро- и микроокружения организации.

Менеджмент знаний в большей степени носит стратегический характер. Его развитие и внедрение

определяет будущее организации, создание ее уникальной культуры и использование новых способов завоевания рынка и конкурентной борьбы.

Для успешного осуществления стратегии управления знаниями необходимы:

- хорошая технологическая инфраструктура, позволяющая с помощью коммуникаций эффективно переносить и распространять знания;
- высокая организационная культура, способствующая переносу знаний от одного работника и подразделения к другим;
- непрерывное и квалифицированное обучение персонала.

Комплексная система менеджмента знаний включает:

- методологию управления знаниями и инновациями (нормативное и методическое обеспечение);
- информационно-технологическое решение (для поддержки процессов накопления и управления знаниями и инновациями);
- обучение сотрудников работе с системой.

Первый уровень декомпозиции системы — разделение набора данных, информации и знаний на внешнюю, внутреннюю и корпоративную информацию.

Внешней информацией и данными являются приказы и распоряжения вышестоящей администрации, внешняя нормативная документация, договоры о научно-техническом сотрудничестве с другими организациями в области НИР, внешняя переписка с организациями по вопросам организации и проведения НИР, информация о заказчиках и партнерах, информация о государственной регистрации и учета открытых и завершенных научно-исследовательских работ.

Внутренней информацией и данными могут быть следующие документы: положение о научно-исследовательской организации, положение об Ученом совете организации, положение о структурных подразделениях, должностные инструкции сотрудников, протоколы заседаний решения Ученого совета организации по научно-исследовательской деятельности, перспективный план деятельности и развития, сводный годовой план организации и подразделений, отчеты о завершенных научно-исследовательских работах, перечень поданных заявок и охранных грамот на объекты интеллектуальной собственности, книга регистрации и контроля входящих и исходящих документов.

Корпоративная информация может включать следующие компоненты: инструкции, циркуляры и директивы, журнал учета научно-исследовательской деятельности, документы административно-организационной деятельности (контракты, договоры, гранты), заявки на проведение научно-практических мероприятий, журналы инструктажа по технике безопасности и по пожарной безопасности.

Второй уровень декомпозиции системы представляет собой структурирование информации, данных и знаний по ключевым процессам организации: процессам генерации знаний, процессам управления, поддерживающим процессам, процессам улучшения.

При этом под процессом генерации знаний понимается такой процесс, который непосредственно связан с производством научной продукции или предоставлением услуги, обычно состоящий из ряда последовательных подпроцессов, где выход из одного из них является входом для последующего.

Под процессами управления понимаются процессы стратегического управления и обеспечения ресурсами, приложенные к объекту регулирования.

В качестве поддерживающих процессов должны рассматриваться процессы СМК: управление записями и проверка качества, корректирующие и предупреждающие действия, управление несоответствующей продукцией. Улучшающими процессами могут быть, например, самооценка организации, бенчмаркинг, анализ эффективности системы качества, планирование развития.

Третий уровень декомпозиции системы — это документация СМК (политика, цели, план мероприятий и индикаторы в области качества, руководство по качеству, документы управления документацией, управления записями, процедуры, регламентирующие научно-исследовательскую деятельность научных сотрудников, аспирантов, докторантов, соискателей ученой степени, профессорско-преподавательского состава, процедуры корректирующих и предупреждающих действий, рабочие инструкции, протоколы внутреннего аудита, чек-листы, рапорты о несоответствиях).

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗНАНИЙ: СТРУКТУРА И ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗАЦИИ

Знания — формализованный продукт интеллектуальной деятельности. Основные процессы, происходящие здесь, следующие: генерация, передача, обмен, капитализация и потребление знаний. Менеджмент знаний — это управление интеллектуальным капиталом [3]. Интеллектуальная составляющая деятельности организаций включает в себя не только человеческие ресурсы, но и определяющие коллективные знания, навыки и способности специалистов производить конкурентоспособную продукцию.

Интеллектуальный потенциал сотрудника можно рассматривать как его готовность к генерированию и решению инновационных задач. Он складывается из накопленного объема знаний, интеллектуального уровня сотрудников, опыта инновационной деятельности.

Интеллектуальный капитал рассматривается как стратегический актив организации; это знания, которые могут быть конвертированы в стоимость, другими словами, это сумма всего того, что знают и чем обладают работники и что формирует конкурентоспособность организации. Интеллектуальный капитал состоит из человеческого организационного и потребительского капитала. Именно данное представление основных составляющих интеллектуального капитала и данная терминология в дальнейшем стали весьма распространенными в научной литературе, посвященной проблемам формирования и использования интеллектуального капитала [7].

Человеческий капитал (личные, не объективированные знания) — это та часть интеллектуального капитала, которая имеет непосредственное отношение к человеку. Это знания, практические навыки, творческие и мыслительные способности людей, их моральные ценности, культура труда. Человеческий капитал важен для проведения инноваций и любого обновления.

Организационный капитал (объективированные знания) — это та часть интеллектуального капитала, которая имеет отношение к организации в целом. Это процедуры, технологии, системы управления, техническое и программное обеспечение, организационная структура, культура организации, отношения с потребителями продукции и пользователями услуг.

Потребительский или клиентский капитал (капитал отношений) — это капитал, который складывается из связей и устойчивых отношений с потребителями продукции и услуг. Одна из главных целей формирования потребительского капитала — создание такой структуры, которая позволяет потребителю продуктивно общаться с персоналом организации.

При этом организационному капиталу соответствует внутренняя структура, потребительскому капиталу — внешняя структура, а человеческому капиталу — компетенция персонала.

Человеческий, организационный и потребительский капитал взаимодействуют друг с другом. Недостаточно инвестировать в каждый из них по отдельности. Они должны поддерживать друг друга, создавая синергетический эффект. Как было установлено, интеллектуальный капитал не только представляет собой самостоятельную ценность, он также порождает мультипликативный эффект по отношению к другим видам капитала, воздействуя на уровень эффективности их использования [8].

Для оценки человеческого капитала (индивидуальной компетенции) можно использовать следующие показатели: состав трудовых ресурсов организации и управление ими, степень удовлетворенности персонала, образование персонала, опыт

персонала, трудовой стаж, затраты в расчете на одного занятого, количество рабочих дней в году, потраченных на повышение квалификации работников и др.

К показателям, оценивающим потребительский капитал, можно отнести следующие: состав внешних потребителей, способы взаимодействия с заказчиками и степень удовлетворения их потребностей, потребители, формирующие имидж организации, повторяемость заказов на финансируемые НИР.

Организационный капитал можно оценивать с помощью следующих показателей: масштабы, функции и применение информационных систем, состав, оборудование и эффективность административных систем и организационных структур, инвестиции в научно-исследовательские работы, в информационные системы, в информационные технологии, стабильность организации, ее возраст, текучесть управленческого персонала, доля персонала со стажем работы в данной организации менее двух лет.

Все виды оценок можно подразделить на следующие: состав того или иного вида капитала (человеческого, потребительского или структурного), меры, принимаемые администрацией по отношению к тому или иному капиталу, результат этих действий.

В процессе измерения интеллектуального капитала основной акцент делается на тех показателях, которые позволяют достичь устойчивого роста конкурентоспособности организации и ее капитализации.

Главная цель оценки интеллектуального капитала — обеспечение устойчивого развития организации. Интеллектуальный капитал представляет собой основу для будущего роста. Поэтому его оценка помогает формировать долгосрочную стратегию организации в постоянно меняющейся внешней обстановке, она используется как инструмент для коммуникаций.

Новые подходы к развитию организаций требуют переноса акцента управленческих воздействий на интеллектуальный капитал сотрудников, применения новых подходов и методов (в т. ч. менеджмента знаний).

Рассматривая интеллектуальный потенциал сотрудника, можно опираться на набор базовых показателей: образование, уровень базового образования, уровень научной квалификации, уровень дополнительного профессионального образования, имеющиеся научные результаты, масштаб публикаций, масштаб инновационных результатов (изобретений, патентов), опыт нестандартных решений, умение находить комплексные решения проблем, владение информацией о современном состоянии в соответствующей области знаний [7].

Каждый из показателей может экспертно оцениваться в интервале от 0 до 10 баллов. Средняя

арифметическая оценка даст представление об интеллектуальном уровне конкретного сотрудника. Чаще всего используется рейтинг — условный интегральный показатель, базирующийся на совокупности отдельных признаков. Методическую характеристику рейтинга определяют состав выбранных признаков и правило вычисления интегрального показателя.

Различают три принципиально разных подхода при расчете рейтинга: оценка достигнутых показателей по результатам работы, оценка показателей, характеризующих фактическое состояние организации и оценка показателей, характеризующих потенциальные возможности организации.

Интеллектуальный потенциал организации можно рассматривать как ее готовность к генерированию и освоению инноваций [3]. Он складывается из квалификационного состава преподавательского и научного коллективов, накопленного объема знаний, интеллектуального уровня сотрудников, наличия признанных научных школ, опыта инновационной деятельности, интеллектуальных активов. Состав показателей при оценке интеллектуального уровня организации должен учитывать новизну научной продукции, новизну используемых технологий, количества объектов интеллектуальной собственности (патентов на изобретение, свидетельств на полезную модель), объектов авторского права (права на программы ЭВМ, права на базы данных), объектов коммерческой тайны (права на коммерческие, производственные, организационно-управленческие секреты).

Управление знаниями в организации должно стать системообразующим фактором, способствующим повышению ее инновационного потенциала, возможностей организации, которые используются для достижения поставленных целей, решения определенных задач. Управление знаниями используется для совершенствования СМК, а также для создания предпосылок инновационного развития и обеспечения конкурентоспособности организации. К системным свойствам интеллектуального потенциала, которые необходимо учитывать при разработке стратегических и перспективных планов развития организации, относятся продуктивность, структурная неоднородность, изменчивость, устойчивость, повышенная адаптивность, совместимость, мобильность и управляемость.

Было установлено, что содержание интеллектуального капитала и динамика его развития являются результатом эффективного использования системы управления знаниями в организации, которые рассматриваются в качестве особого ресурса и источника инновационной активности. Управлению интеллектуальным потенциалом присущ целый ряд особенностей, таких как новаторские технологии, развитие человеческих компетенций и способно-

стей, инновационной активности, комплексное использование информационных технологий, эффективные коммуникации и т. д. Все эти особенности находят отражение в организационных системах, создающих условия для накопления и реализации знаний, для выхода на рынки знаний и обеспечения конкурентных преимуществ. Ключевую роль здесь играет образование единого информационного пространства и систем коммуникаций в организации, позволяющих интегрировать знания с последующим их использованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менеджмент знаний является новым вектором в управленческой деятельности организаций, нацеленным на накопление и эффективное использование интеллектуального капитала, должен стать одним из главных инструментов повышения конкурентоспособности организаций. Менеджмент знаний базируется на ключевых направлениях деятельности организации: маркетинге, производстве, бенчмаркинге, информационных технологиях, менеджменте качества, управлении персоналом.

Знание становится доминирующим средством достижения высокой результативности организации. С вступлением общества в информационную эпоху значительно повышается профессиональный статус работников, обладающих знанием и способных применять его в производстве. Знание становится равноценным капиталу и в выгодном плане влияет на повышение конкурентных преимуществ.

Интеллектуальный потенциал, на каком бы уровне развития он ни находился, в каких бы формах он ни проявлялся, постоянно связан с воспроизводством знаний. Это значит, что знания являются неременным фактором развития интеллектуального потенциала и личности, и организации. Отдельные составляющие интеллектуального капитала поддаются оценке нефинансового характера. Эти оценки производятся в целях анализа факторов конкурентоспособности организации и ее повышения. Они могут использоваться как инструмент представления положения дел в организации для внешних и внутренних потребителей (начиная от персонала и заканчивая заказчиками и деловыми партнерами).

Проблема повышения эффективности управления интеллектуальным потенциалом должна решаться в русле сознательного воздействия на всю систему явных и неявных знаний. Это означает, в первую очередь, что управленческие усилия следует направлять на производство и последующее использование нового, неявного знания. Процесс управления знаниями состоит из двух взаимосвязанных направлений: создания знаний и управления созданием знаний. Система производства зна-

ний подчинена удовлетворению производственных потребностей, связанных с разработкой инновационной продукции.

Стратегии управления знаниями направлены на увеличение эффективности использования всех имеющихся ресурсов организации, получение инноваций, совершенствование обслуживания потребителей, снижение потерь от неиспользуемых интеллектуальных активов.

Список литературы

1. Бонтис Н. Оценка знаниевых активов: обзор моделей, используемых для измерения интеллектуального капитала / Управление знаниями: Хрестоматия. — СПб: Изд-во «Высшая школа менеджмента», 2010. — С. 312–347.
2. Венгер Э., Шнайдер У. Сообщества практиков: новый горизонт развития организаций / Управление знаниями: Хрестоматия. — СПб: Изд-во «Высшая школа менеджмента», 2010. — С. 379–392.
3. Гапоненко А.Л., Орлова Т.М. Управление знаниями. Как превратить знания в капитал. — М.: Эксмо, 2008. — С. 177–208.
4. Гаравелли К., Горгаглионе М., Скоззи Б. Стратегия управления знаниями и организация: подход к анализу / Управление знаниями: Хрестоматия. — СПб: Изд-во «Высшая школа менеджмента», 2010. — С. 205–225.
5. Делонг Д.У., Дейвенпорт Т. Эффективные методы сохранения знаний в организациях: передовой опыт / Управление знаниями: Хрестоматия. — СПб: Изд-во «Высшая школа менеджмента», 2010. — С. 293–312.
6. Делонг Д., Фейхи Л. Диагностика культурных барьеров в управлении знаниями / Управление знаниями: Хрестоматия. — СПб: Изд-во «Высшая школа менеджмента», 2010. — С. 243–275.
7. Кузнецов С.В. Технологии управления, основанного на знаниях // Проблемы теории и практики управления. — 2004. — № 6. — С. 85–89.
8. Мильнер Б.З. Управление знаниями: принципы, методы, эффективность // <http://www.koism.rags.ru/publ/articles/26.php> (дата обращения — 17.03.2012).

А.Ф. Сокол,
д.м.н., академик Израильской Независимой Академии развития наук, член ученого совета, руководитель проекта «Открытый институт мыслительной деятельности» (г. Беэр-Шева, Израиль)

A.F. Sokol,
MD, academician of Israeli Independent Academy of development of sciences, member of the Academic Council, project manager of the international complex «The Open Institute of mental activity» (Beer-Sheba, Israel)

Р.В. Шурупова,
к.п.н., д.соц.н., академик Международной Педагогической академии, академик Израильской Независимой Академии развития наук, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе, заведующая отделом социологии управления здравоохранением НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

R.V. Shurupova,
PhD, Doctor of sociology, academician of the International Pedagogical Academy, academician of Israeli Independent Academy of development of sciences, prof. of the chair of theory and technology of teaching in high school, head of the Department of sociology of health care management of the Research Institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance of the I.M. Sechenov First MSU

ЗНАЧЕНИЕ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСКУССТВА В СТАНОВЛЕНИИ И ГУМАНИЗАЦИИ ЛИЧНОСТИ БУДУЩЕГО ВРАЧА

THE ROLE OF LITERATURE AND ART IN FORMATION AND HUMANIZATION OF A FUTURE DOCTOR'S INDIVIDUAL QUALITIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Раиса Викторовна Шурупова, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе (факультет управления и экономики здравоохранения), заведующая отделом социологии управления здравоохранением НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования
Адрес: 123022, г. Москва, Б. Предтеченский пер., д. 6, кв. 5

Телефон: 8 (495) 622–96–56

E-mail: nocdrom@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 02.04.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. В данной статье рассматривается вопрос о значении изучения литературы и искусства в медицинском вузе, определяется роль гуманитарных дисциплин в формировании личности врача и профессиональном становлении его как специалиста.

Annotation. The article under review deals with the problem of studying literature and art in the medical high school; the author discusses the role of the Humanities in educational process of formation of physician's professional competences.

Ключевые слова. Гуманитарные дисциплины, образовательный процесс, проблемы преподавания в высшей медицинской школе.

Key words. The Humanities, educational process, teaching in the medical high school.

Подчас проблемы больных легче понять, отталкиваясь от того, что дают нам литература и искусство, чем через научные факты. Наука может объяснить, как размножается вирус, но не может ответить, почему пролилась слеза.

Б. Лаун

В век информационной цивилизации невозможно представить развитие врача вне социального контекста. Ведь на практике врач пользуется не только своими профессиональными знаниями,

но и лечит своим нравственным обликом. Знания могут прийти с опытом, а гуманное отношение к пациенту, доброта и порядочность, готовность к самопожертвованию, умение принимать нестандарт-

ные решения с ростом профессиональных знаний не приходят. Поэтому все усилия преподавателей должны быть направлены не только на то, чтобы подготовить врача, обладающего профессиональными компетенциями, но также врача, обладающего общекультурными компетенциями.

Многие американские специалисты в области медицины считают, что искусство и литература облегчают контакт врача и больного и способствуют более точному установлению диагноза.

Выдающийся канадский врач и ученый сэр Уильям Ослер еще в 1892 г. в своем знаменитом учебнике «Принципы и практика медицины» указывал, что будущие врачи должны знать художественную литературу не хуже, чем медицину [1]. Упор только на естественные науки по мнению профессора Йельского университета Ричарда Селзера, «лишило нас способности общаться с пациентами как человек с человеком» [1]. Следовательно, идея о значимости литературы в становлении и формировании личности врача далеко не нова.

Нам представляется, что приведенные мысли и высказывания в известной мере объясняют, почему в США на медицинских факультетах начали преподавать литературу и искусство для будущих врачей. Такое новшество в значительной степени возмещает недостаток традиционной подготовки, при которой внимание уделяется конкретным теоретическим и клиническим дисциплинам, а на изучение личности больного, его внутреннего мира времени уже не остается.

Так, например, студенты Колумбийского университета изучают повесть Л.Н. Толстого «Смерть Ивана Ильича». Считается, что это произведение помогает студентам понять страдания человека, научают беседовать с больным, выслушивать его.

Студенты Йельского университета учатся рисовать. По мнению их наставников, живопись развивает наблюдательность будущих врачей, что подтверждается исследованием Американской медицинской ассоциации. Студенты, изучавшие живопись, замечали мелкие детали на снимках больных в 2,5 раза чаще тех, которые *этот* предмет не изучали [1].

По мнению психолога Джоаны Шапиро (руководителя программы гуманитарных наук в медицинском колледже Калифорнийского университета), «чтобы стать хорошим врачом, надо использовать все ресурсы» [1].

В учебные программы многих медицинских факультетов США включены произведения А.П. Чехова, С. Моэма, А. Конан Дойля и др.

Высказывания писателей о медицине и врачевании представляют определенный интерес и для пациентов — настоящих и потенциальных. Более глубокое понимание сущности врачебного труда, психологии врачевания и личных качеств больно-

го создают основу взаимопонимания врача и пациента.

Врачевание — это нечто большее, чем медицина. Современная медицина, впрочем, как и в прежние времена, — это сплав науки и искусства. Последнее же предполагает, что врач способен установить контакт с тонкой материей, именуемой душой человека. Несомненно, такая способность (при прочих равных условиях) тем выше, чем более широко образован врач. «Врачевание знает больше, чем успела высказать до сих пор наука. Врачевание в сознании врача окрашено эмоциями, оно есть не только применение полученных знаний, но обязательно развитие этих знаний» [2].

По справедливому замечанию академика Е.И. Чазова, «принципы врачевания и в XXI в. останутся в основном такими же, какими они сложились за двадцать пять веков существования медицины» [3].

Врачебная деятельность и литература органично взаимосвязаны. Недаром говорят, что «лучшие писатели — врачи и лучшие врачи — писатели».

Известный киевский клиницист и большой знаток искусства и литературы профессор Е.И. Лихтенштейн пишет по этому поводу: «Писательство и врачевание имеют нечто общее, сближающее их. ... Врач проникает за кулисы творчества, скрытые от постороннего взгляда» [4].

По образному выражению Нильса Бора, «причина, по которой искусство может нас обогатить, заключается в его способности напоминать нам о гармониях, недостижимых для систематического анализа» [5].

Нередко писатели-врачи гармонично сочетали врачебную и научную работу с литературным творчеством (Н. Амосов, Ю. Крелин, И. Деген).

Высокая образованность, блестящее знание литературы и искусства, владение языками позволило выдающимся ученым и врачам (А.С. Залманов, С.С. Юдин, И.А. Кассирский, Р. Лериш, Г. Мондор и др.), не являющимся писателями, достичь художественного совершенства при изложении чисто медицинских проблем. Яркость и образность изложения мыслей, великолепное владение языком — прекрасное «наглядное пособие» для студентов и врачей.

Клинический опыт и многочисленные высказывания врачей и ученых свидетельствуют о том, что огромный технологический прогресс в медицине и ее коммерциализация в значительной степени разобщили между собой врача и пациента (Н. Казинс [6], Д. Группэн [7], Б. Лаун [8]).

Постепенно в глазах врачей уменьшились значение и ценность больного как личности, снизилась общая и профессиональная культура, которая создавалась по крупицам на протяжении веков и тысячелетий. Врачи мало знакомы с бесценными

работами по врачеванию и деонтологии корифеев науки (С.П. Боткин, Н.И. Пирогов, У. Ослер и др.), с серьезными работами клиницистов и врачей XX в., посвященными искусству врачевания, психологии личности больного, общей и профессиональной культуре (Н.М. Амосов, И.А. Кассирский, А.Ф. Билибин, С.С. Юдин, Б.С. Шкляр, Е.И. Чазов, А.И. Воробьев, В.Х. Василенко, К. Барнард, Д. Группэн, Б. Лаун и др.). Многие современные врачи не читали «Записок врача» В.В. Вересаева, «Записок на манжетах» М.А. Булгакова. Это показало социологическое исследование, проведенное среди ассистентов и преподавателей, обучающихся по Программе повышения квалификации преподавателей «Психолого-педагогические основы высшего медицинского и фармацевтического образования», принятой в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (март 2013 г.).

Б. Лаун, известный американский кардиолог, задается вопросом: каким образом врачи превращаются в биотехнологов? [9]. Как правило, в медицинские вузы попадают самые способные, перспективные абитуриенты, готовые к жесткой соревновательности, с хорошими знаниями точных наук. Между тем такие молодые люди зачастую не отличаются широтой мышления, «их не волнует проблема личных контактов с больными, они стремятся к достижению поставленной цели, не *позволяют* себе развиваться «вширь». Б. Лаун отмечает, что способность к сочувствию у студентов значительно более выражена при поступлении в университет, чем после его окончания [9].

Известный российский терапевт и гематолог академик А.И. Воробьев встревожен низким общекультурным уровнем современных врачей.

По мере развития медицины и технологии увеличивается известное расхождение между наукой и этикой. Несмотря на величайшие достижения науки, человеческая психология существенно не изменилась. Как верно отметил Б. Лаун, «художественное творчество вбирает в себя прошлое и продолжает его, научная истина ниспровергает то самое прошлое, из которого она вышла» [9].

Рафинированный прагматизм в работе врача, его стремление «добыть» диагноз напрямую с помощью современной технологии обречены на неудачи. Отметим, кстати, что при всех достижениях медицинской науки и ее технологической оснащенности количество диагностических и лечебных ошибок по меньшей мере не уменьшается. Можно полагать, что причиной такого парадокса является снижение мотивации врачей к внимательному, доброжелательному и профессиональному общению с больными. Недаром все чаще говорят о дегуманизации и даже «ветеринаризации» современной медицины [10].

В связи с изложенным можно полагать (и это подтверждается педагогической и клинической

практикой авторов), что литература и искусство могут в значительной степени повысить духовность и душевность врача, его способность к эмпатии, к пониманию психологии пациента, его потаенных тревог и сомнений. Образованный и культурный врач всегда видит в пациенте личность, а не биологический объект, подлежащий исследованию и «ремонту».

Одним из тех, кто начал преподавать будущим врачам литературу и философию, был Норманн Казинс, известный американский журналист и публицист. Н. Казинс волновало то, что студенты не считали литературу и искусство нужными предметами, изучение которых важно для будущей врачебной работы. «В результате получается, что большинство студентов-медиков прекрасно обучены, но плохо образованы. Чаще всего о них потом говорят, что они больше знают о болезнях, чем о людях. Техника подчиняет себе все» [9].

Многие прогрессивные ученые Запада пишут о тревожной тенденции в подходе к организму человека, когда он воспринимается не как единое целое, а как «комплекс», состоящий из отдельных систем и органов.

Н. Казинс подчеркивает, что древние врачи интуитивно отдавали себе отчет в цельности человеческого организма и взаимодействии всех его органов.

Искусство играет очень важную роль в формировании личности врача, в его профессиональной деятельности. Немалую роль в формировании личности врача играет музыка. Французский писатель Ромен Роллан, анализируя сонаты Бетховена, пишет: «Диалектика музыкальной речи послужила остоном для художественной формы, ясной, логической, волевой, как классическая трагедия. Подобно тому, как форма готического храма заключает в себе пламя миллионов угасших жизней, так и целый возраст европейского духа, весь XIX в., заключен под видом сонатной формы, которую Бетховену дано было обессмертить» [11].

Идеями гуманизма пронизаны слова великого русского композитора П.И. Чайковского: «Я хотел бы всеми силами души, чтобы музыка моя распространялась, чтобы увеличивалось число людей, любящих ее, находящих в ней утешение и подпорку» [11].

Известный хирург С.О. Юдин в своей книге «Размышления хирурга» большое внимание уделяет вопросам искусства и его значению для врачебной профессии. «Настоящий врач не может работать плодотворно, ограничивая себя рамками узкого профессионализма. Перед особо трудными операциями я привык у себя в кабинете перелистывать партитуру шестой симфонии Чайковского. Как прогулки и спорт совершенно необходимы для сохранения физического здоровья и сил, так театр, концерты, музеи и художественные выставки нужны для

освежения духовных запросов и для той духовной гимнастики, без которой понизятся и атрофируются творческие способности» [11]. Н.И. Бурденко любил перед сложной операцией слушать произведения Беллини или Бетховена — это помогало ему оперировать «с необычайной внутренней ясностью и сосредоточенностью» [11].

Как научная, так и практическая медицина имеет гуманную цель — избавить человечество от болезней, от страданий, способствовать более совершенной и счастливой жизни человека на земле.

По словам С.А. Ефименко, «именно личные качества врача, его отношение к пациенту как к личности, обладающей определенными социальными и психологическими потребностями, позволяющие, в конечном счете, лечить более эффективно» [12].

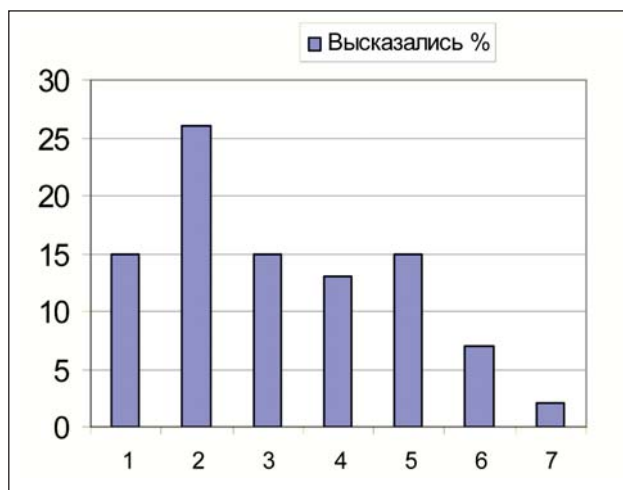
Богатые сокровища в области литературы, искусства способны расширить кругозор врача. Разделяя точку зрения Э. Старобинского о том, что если специалист прочитывает 1–2 специальные книги в мес., то отдача от него в 3–4 раза больше, чем от того, кто не заглядывает в книгу, мы опросили 46 аспирантов, обучающихся по программе «Преподаватель высшей школы». Тема: «Мое любимое изречение, принцип, правило, заповедь, поговорка, предписание, кредо». Получили следующие результаты.

Таблица

**Распределение ответов аспирантов на опрос по теме:
«Мое любимое изречение, принцип, правило, заповедь,
поговорка, предписание, кредо»**

№	Тематика	Высказались	%	Всего опрошено
1	Медицинская	7	15	46 аспирантов
2	Наука	12	26	
3	Чувства: молодость, душа, любовь	7	15	
4	Жизнь, смысл, путь	6	13	
5	Жизнеутверждающие	7	15	
6	Пессимистические	3	7	
7	Материалистические	1	2	
8	Не высказались	3	7	

Среди опрошенных обучающихся наблюдается явное преобладание высказываний о науке: «Дорога из тысячи шагов начинается с первого шага», «Хирург должен иметь зрение орла, силу льва, и женское сердце», «Грамм признания стоит килограмма работы»). Медицинская тематика представлена в два раза меньше («Хочешь быть умным — научись разумно расспрашивать, внимательно слушать, спокойно отвечать и переставать говорить, когда



**Рис. Предпочтения аспирантов по тематике высказываний:
«Мое любимое изречение, принцип, правило,
заповедь, поговорка, предписание, кредо»**

тебе нечего сказать»). Столько же жизнеутверждающих высказываний и выражений чувств: «Любви все возрасты покорны», «Лови момент» и др. Чуть меньшее количество обучающихся задумывается о жизни. Все большее количество аспирантов и преподавателей «меняются вместе с меняющимся временем». Самые материалистически настроенные обучающиеся считают, что 5 долларов лучше, чем 3 доллара. Отдельные респонденты высказали мнение, о том, что «лучше иметь 100 друзей, чем 100 руб». Из этого исследования можно сделать вывод, что 33 человека оказались в науке не случайно, занимаются самообразованием.

В этом контексте особо необходимо подчеркнуть, что, несмотря на все более технизированную профессиональную деятельность врача, не происходит вытеснение творческого содержания в деятельности врача, так как современная техника открывает перед ним новые, более глубокие пласты мастерства [13].

Созданное одним из авторов двухтомное издание «Медицина из глубины веков до наших дней. Антология высказываний» [5] является дополнительным источником для повышения культурно-образовательного уровня будущих врачей и преподавателей, а также может быть использовано как дополнительное учебное пособие.

В заключение приведем блестящую по форме, глубокую по содержанию и эмоциональному накалу своеобразную молитву Н. Казинса о даровании студентам и врачам высоких душевных качеств: «Я молю Бога, чтобы студенты-медики никогда не давали своим знаниям стать помехой в их общении с больными. Я молю Бога, чтобы никакие технические чудеса не отвращали их в случае необходимости от простых средств из старенького доктор-

ского чемоданчика. Я молю Бога, чтобы, входя к больному, они помнили не о расстоянии от двери до постели, а о расстоянии от глаз больного до своих. Кратчайшее расстояние между двумя точками — прямая, которая важнее всего, когда врач склоняется над одиночеством больного, над его страхом, болью и тем всепоглощающим ощущением смертности, которая исходит от всего неведомого, когда рука врача на плече больного охраняет больного от мрака. Пусть студенты-медики придают огромное значение науке, но пусть они не забывают, что наука их такова, что она лучше всего действует в сочетании с их искусством, а это искусство — основа их профессии. *В конечном счете, ценность медицины зависит от степени уважения медика к человеческой душе* [9].

Список литературы

1. *Рогачев В.* Русская классика на службе американской медицины // <http://www.rusedina.org>.
2. *Нисензон Б.* Мысли о врачевании // Газета «Еврейский мир», 11.08.2004. — Сан-Франциско.
3. *Чазов Е.И.* Очерки диагностики. — М., 1988.
4. *Лихтенштейн Е.И.* Помнить о больном. — Киев, 1978.
5. *Сокол А.Ф.* Медицина из глубины веков до наших дней. Антология высказываний. — Т. 1–2. — Беер-Шева, 2012.
6. *Казинс Н.* Врачующее сердце (пер. с англ. яз.) // Иностранная литература. — 1985. — № 7.
7. *Группмэн Д.* Как думают доктора? (пер. с англ. яз.). — М., 2008.
8. *Лаун Б.* Утерянное искусство врачевания (пер. с англ. яз.). — М., 1998.
9. *Лаун Б.* Предисловие к книге Н. Казинса «Врачующее сердце» (пер. с англ. яз.) // Иностранная литература. — 1985. — № 7.
10. *Эльштейн Н.В.* Врач, больной, время. — Таллин, 1983.
11. *Ермаков В.В., Сырцова Л.Е.* Роль искусства в воспитании нравственных и эстетических качеств медицинских работников. — М., 1984. — С. 10–16.
12. *Ефименко С.А.* Социальный портрет участкового врача-терапевта / Под ред. Решетникова А.В. Монография. — М.: Здоровье и общество, 2005. — С. 23–24.
13. *Шурупова Р.В., Макарова И.И.* Преподаватель медицинского вуза: творчество и профессиональное самообразование. — М.: ООО «НП "Объединение участников профессиональной деятельности в сфере здравоохранения "Право в здравоохранении"», 2012. — С. 225–227.

Б.П. Суханов,
д.м.н., профессор кафедры гигиены питания
и токсикологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.Г. Керимова,
д.м.н., профессор кафедры гигиены питания
и токсикологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.В. Елизарова,
к.м.н., доцент кафедры гигиены питания
и токсикологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

B.P. Sukhanov,
MD, prof of the chair of food hygiene and toxicology
of the I.M. Sechenov First MSMU

M.G. Kerimova,
MD, prof of the chair of food hygiene and toxicology
of the I.M. Sechenov First MSMU

E.V. Elizarova,
PhD, associate prof. of the chair of food hygiene
and toxicology of the I.M. Sechenov First MSMU

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ: САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ.

ЧАСТЬ 2. Особенности осуществления санэпидэкспертизы при выполнении различных функций федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора в области защиты прав потребителей и благополучия человека

FOOD HYGIENE: SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL EXPERTISE OF FOODS.

PART 2. Peculiarities of providing sanitary and epidemiological expertise under performing functions of federal state sanitary and epidemiological surveillance in the field of consumer rights and human well-being protection

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Борис Петрович Суханов, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии медико-профилактического факультета

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский пр., д. 2/14

Телефон: 8 (495) 698–53–49

E-mail: sukhانov@ion.ru

Статья поступила в редакцию: 23.12.2012

Статья принята к печати: 14.01.2013

Аннотация. В статье с современных позиций разбираются актуальные вопросы санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевых продуктов при выполнении важных функций федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора в области защиты прав потребителей и благополучия человека: госрегистрации отдельных видов продукции; проверки соответствия деятельности юридических лиц и индивидуальных предпринимателей пищевых объектов новым нормативным правовым актам; санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска на таможенной границе таможенного союза. Рассматривается значение санэпидэкспертизы для оценки партии пищевой продукции; обоснования сроков годности и условий хранения пищевых продуктов; эффективности производственного контроля; а также дальнейшие направления совершенствования санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевых продуктов. Знания этих вопросов помогут специалистам и врачам по гигиене питания в их практической деятельности и повысят ее эффективность.

Annotation. The article reviews from the present day point of view the topical issues of sanitary and epidemiological expertise of foods under accomplishment of important functions of Federal State Sanitary and Epidemiological Surveillance in the field of Consumer rights protection and human well-being: state registration of particular kinds of production; verification of conformity of legal entities' and individual entrepreneurs' activities to new legal acts; quarantine control in the customs check-points of the Customs Union. The importance of the sanitary and epidemiologic expertise is considered to evaluate batches of foods; to substantiate the shelf life and terms of storage of foods; manufacturing control; to set other directions to improve sanitary and epidemiological expertise of foods. The knowledge of these issues will help the specialists and physicians in nutritional hygiene in their practical activity and increase their efficacy.

Ключевые слова. Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов.

Key words. Sanitary and epidemiological expertise of foods.

I. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ПРИ ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ИХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ

В перечень продукции, подлежащей государственной регистрации, документами, принятыми в 2010–2011 гг. и действующими до 01.07.2013 г. [1–4] включены: минеральная вода (природная столовая*, лечебно-столовая и лечебная); бутилированная питьевая вода, расфасованная в емкости* (в т. ч. для использования в детском питании); тонирующие напитки*; алкогольная продукция, включая слабоалкогольную продукцию, пиво*; специализированные пищевые продукты, в т. ч. продукты детского питания; продукты питания для детей дошкольного и школьного возраста (от 3 до 14 лет)*, продукты для беременных и кормящих женщин, продукты диетического (лечебного и профилактического) питания, продукты для питания спортсменов; биологически активные добавки к пище, сырье для производства биологически активных добавок к пище; органические продукты; пищевые продукты, полученные с использованием генно-инженерно-модифицированных (трансгенных) организмов, в т. ч. генетически модифицированных микроорганизмов; пищевые продукты, полученные с использованием нанотехнологий, наноматериалов; пищевые добавки, комплексные пищевые добавки, ароматизаторы, растительные экстракты в качестве вкусо-ароматических веществ и сырьевых компонентов, стартовые культуры микроорганизмов и бактериальные закваски, технологические вспомогательные средства, в т. ч. ферментные препараты; изделия, предназначенные для контакта с пищевыми продуктами (кроме посуды, столовых принадлежностей, технологического оборудования)*; посуда и изделия, используемые для питания детей до 3-х лет*¹.

¹ В вышеприведенном перечне продукции и напитков значком «*» обозначаются те из них, государственная регистрация которых осуществляется территориальными органами Роспотребнадзора — управлениями Роспотребнадзора в субъектах Федерации, а без значка — Роспотребнадзором.

В рамках таможенного союза указанная продукция подлежит государственной регистрации исключительно при условии ее наличия в таблице с кодами ТН ВЭД, перечисленными в разделе II Единого перечня товаров, подлежащих государственному санитарно-эпидемиологическому надзору на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза [1]. В приказе № 742 Роспотребнадзора (2011) [3], подчеркивается, что не допускается выдача свидетельств о государственной регистрации на продукцию, не подлежащую государственной регистрации в соответствии с разделом II Единого перечня товаров.

Помимо этого, указанная продукция подлежит госрегистрации лишь в том случае, если она является впервые изготавливаемой на таможенной территории таможенного союза или впервые ввозимой на таможенную территорию таможенного союза. Продукция, непоименованная в разделе II Единого перечня товаров, вне зависимости от того, является ли она впервые изготавливаемой на таможенной территории таможенного союза или впервые ввозимой на территорию таможенного союза, государственной регистрации, а следовательно, и предрегистрационной экспертизе не подлежит.

Экспертиза пищевых продуктов для госрегистрации с выдачей свидетельства Роспотребнадзором осуществляется аккредитованными в установленном порядке лабораториями Федерального Центра гигиены и эпидемиологии (ЦГиЭ), ЦГиЭ по г. Москве, НИИ питания РАМН, других научно-исследовательских институтов и центров Роспотребнадзора, РАН и РАМН.

Экспертиза пищевых продуктов для госрегистрации с выдачей свидетельства территориальными органами Роспотребнадзора осуществляется аккредитованными в установленном порядке лабораториями ЦГиЭ в субъектах Федерации.

На основании результатов экспертизы во всех вышеуказанных учреждениях оформляется экспертное заключение о соответствии (несоответствии) пищевых продуктов техническим регламентам, единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю).

Органы, подтверждающие соответствие пищевой продукции техническим регламентам и лабораториям, проводящие санэпидэкспертизу в рамках таможенного союза (ТС), должны быть аккредитованы (аттестованы) в национальных системах аккредитации стран-участников таможенного союза и внесены в Единый реестр органов по сертификации, а также испытательных лабораторий (центров) государств таможенного союза [5]. Формируется этот реестр на основании национальных реестров государств-участников ТС [6].

В техническом регламенте таможенного союза (ТР ТС) 021/2011 [7] имеются изменения и уточнения, касающиеся перечня продукции, подлежащей госрегистрации, требований к ней, порядка ее госрегистрации, введения в реестр сведений о госрегистрации и др. Так, предусмотрена раздельная государственная регистрация специализированной пищевой продукции и пищевой продукции нового вида.

Специализированная продукция — это пищевая продукция для детского питания, в т. ч. вода питьевая для детского питания; для диетического лечебного и диетического профилактического питания; для питания спортсменов, беременных и кормящих женщин; минеральная природная, лечебно-столовая, лечебная минеральная вода с минерализацией выше 1 мг/дм³ или при меньшей минерализации, содержащая биологически активные вещества в количестве не ниже бальнеологических норм; биологически активные добавки к пище (БАД).

Пищевая продукция нового типа — это пищевая продукция (в т. ч. пищевые добавки и ароматизаторы) ранее не использовавшиеся человеком в пищу на таможенной территории таможенного союза, а именно с новой или преднамеренно измененной первичной молекулярной структурой, состоящей или выделенной из микроорганизмов, микроскопических грибов, водорослей, растений и животных, полученной из ГМО или с их использованием; наноматериалы и продукты нанотехнологий (за исключением пищевой продукции, полученной традиционными способами, находящейся в обращении и в силу опыта считающейся безопасной).

К пищевой продукции нового вида не относится пищевая продукция, произведенная по известным и уже применявшимся технологиям, имеющая в своем составе компоненты, в т. ч. пищевые добавки, уже используемые для употребления человеком в пищу, даже в том случае, если такая продукция и компоненты произведены по новой рецептуре.

Государственная регистрация продуктов из обеих групп является бессрочной и проводится на этапе ее подготовки к производству (изготовлению) на таможенной территории таможенного союза или до ее ввоза на таможенную территорию таможенного союза (впервые — на этапе подготовки к производ-

ству и впервые — до ввоза — для продукции нового типа).

Для государственной регистрации специализированной пищевой продукции или пищевой продукции нового вида рассматриваются документы, представленные заявителем и подтверждающие безопасность продукции и ее соответствие требованиям ТР ТС 021/2011 и иных технических регламентов, действие которых на нее распространяется; вносятся сведения о наименовании специализированной продукции и о ее заявителе в единый реестр специализированной пищевой продукции или направляется заявителю решение об отказе в госрегистрации.

Документы для госрегистрации специализированных пищевых продуктов:

- заявление о проведении госрегистрации;
- результаты исследований (испытаний) образцов продукции, проведенных в аккредитованной испытательной лаборатории;
- иные документы, подтверждающие соответствие продукции ТР ТС 021/2011 [7];
- сведения о назначении пищевой продукции.

Для пищевой продукции нового вида, помимо заявления, результатов исследований образцов, других документов, подтверждающих соответствие продукции указанному ТР ТС [7], необходимы сведения из любых источников о ее влиянии на организм человека, подтверждающие отсутствие вредного воздействия на человека такой пищевой продукции.

В случае специализированной пищевой продукции в госрегистрации может быть отказано из-за неполноты и недостоверности представленных заявителем документов или несоответствия продукции требованиям ТР ТС 021/2011 или иных технических регламентов ТС, действие которых на нее распространяется, в т. ч. в части введения в заблуждение потребителя.

В случае пищевой продукции нового вида к указанным пунктам, являющимся основанием для отказа в госрегистрации, добавляется установление доказательного неблагоприятного воздействия такой продукции на организм человека.

В настоящее время не требуется представления свидетельства о госрегистрации упаковочного материала для пищевых продуктов [8, 9].

Особое внимание следует обратить на маркировку пищевой продукции специализированной и нового вида, других видов продукции. Надписи на этикетке важны для оценки характеристики продукта (его отличительных признаков) и не должны вводить потребителя в заблуждение. Они должны согласовываться не только с прежними требованиями к оформлению этикетки, но и с требованиями ТР ТС «Пищевая продукция в части маркировки» (022/2011), вступающего в силу с 01.07.2013 г. [10].

Для продукции таможенного союза маркировочные надписи на упаковке продукции должны быть на русском языке и на государственном языке (языках) государств — членов ТС (при наличии соответствующих требований в законодательстве государств — членов ТС).

Для пищевых продуктов и БАД, полученных с применением ГМО, в т. ч. не содержащих ДНК и белок, обязательна информация «Продукция, полученная из генно-инженерно-модифицированных организмов» или «Продукция содержит компоненты генно-инженерно-модифицированных организмов» (при содержании ГМО в количестве более 0,9%).

Если пищевые продукты или БАД получены из/или с использованием генно-инженерно-модифицированных микроорганизмов — ГММ (бактерий, дрожжей, мицелиальных грибов), то на этикетке обязательна информация:

- «продукт, содержащий живые генно-инженерно-модифицированные микроорганизмы» (для содержащих живые ГММ);
- «продукт, полученный с использованием ГММ» (для содержащих нежизнеспособные ГММ);
- «продукт содержит компоненты, полученные с использованием ГММ» (для освобожденных от технологических ГММ или полученных с использованием компонентов, освобожденных от ГММ).

В соответствии с ТР ТС 021/2011 [7] и ТР ТС 027/2012 [11] не допускается для производства диетического лечебного и диетического профилактического питания, пищевой продукции для беременных и кормящих женщин, для детского питания пищевого сырья, содержащего ГМО, в т. ч. ГММ (или компоненты, полученные из ГМО или ГММ).

Если продукт получен с использованием нанотехнологий, наноматериалов или путем органического производства (органический продукт), то об этом также указывается на этикетке.

Требования к маркировке пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств изложены в ст. 9 ТР ТС 029/2012 (вступит в силу 01.07.2013) «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов, технологических вспомогательных средств». Например, для пищевых добавок необходимо их наименование и индекс согласно международной цифровой системе (INS) или Европейской цифровой системе (EAN); ароматизаторы перед своим названием должны содержать слово «ароматизатор». Оно может быть дополнено словом «натуральный», если ароматизатор содержит вкусоароматический препарат или натуральное вкусоароматическое вещество, полученное из натурального и исходного препарата, и др.

Важное значение для специализированных пищевых продуктов имеет пищевая ценность, указываемая на его этикетке (маркировке). Она включает

энергетическую ценность (калорийность), количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ в абсолютных величинах и в процентах от средней суточной потребности в них человека.

Количество (г) белков, жиров, углеводов и энергетическая ценность (калорийность, в ккал и кДж) указывается, если в 100 г или 100 мл либо в одной порции пищевой продукции они составляют 2% и более от величин, отражающих среднюю суточную потребность взрослого человека в этих компонентах.

Количество витаминов и минеральных веществ в пищевой продукции должно указываться в случае, если витамины и минеральные вещества добавлены в пищевую продукцию при ее производстве. В иных случаях количество витаминов и минеральных веществ в пищевой продукции может указываться, если их содержание в 100 г или 100 мл либо в одной порции пищевой продукции составляет 5% и более от величин, отражающих среднюю суточную потребность взрослого человека в витаминах и минеральных веществах.

Величины, отражающие среднюю суточную потребность взрослого человека в белках, жирах, углеводах, энергии, витаминах, минеральных и некоторых других веществах, определяются в соответствии с прил. 2 к ТР ТС 022/2011 [10].

В ТР ТС 022/2011, приложениях к нему (3–5) и некоторых других документах [3] подробно изложены и другие особенности маркировки, которые важно учитывать при госрегистрации как специализированной, так и пищевой продукции нового вида.

Так, на этикетку БАД могут выноситься биологически активные вещества при их количестве в суточной порции БАД не менее 10% от средней суточной потребности взрослого человека в соответствии с законодательством таможенного союза. Однако БАД считается их источником только тогда, когда их количество в суточной порции БАД не менее 15% [3]. В равной мере это относится и к действующим веществам лекарственных растений, включенным в рецептуру БАД, их суточная дозировка не должна превышать 50% разовой терапевтической дозы. Для БАД на этикетке обязательна информация «не является лекарством», а при необходимости — сведения о противопоказаниях к использованию БАД.

Суточная дозировка витаминов и минеральных веществ в составе БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50%, а для детей старше 3 лет — витаминов А, D, минеральных веществ — селена, меди, йода, железа — 100%, водорастворимых витаминов и других жирорастворимых витаминов, а также других минеральных веществ — 200% от средней суточной потребности, установленной законодательством таможенного союза.

Показатели пищевой ценности пищевой продукции и содержание биологически активных веществ,

выносимые на этикетку (маркировку), определяют- ся изготовителем пищевой продукции аналитическим или расчетным путем.

Для оценки правильности оформления этикетки (маркировки) ее макет или проект обязательно представляется среди документов, необходимых для осуществления госрегистрации.

II. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПАРТИИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Партия пищевой продукции — это совокупность продукции одного наименования, одинаковой упаковки, одного производителя, изготовленная по одному стандарту (национальному, межгосударственному, организаций) или иным документам производителя в определенный период времени, сопровождаемая товарно-сопроводительной документацией, обеспечивающей прослеживаемость пищевой продукции.

В настоящее время не требуется оформления и предоставления удостоверения качества и безопасности на партию пищевой продукции [12].

Этапами санэпидэкспертизы партии пищевых продуктов являются: экспертиза документации, сопровождающей партию пищевых продуктов; осмотр партии продуктов; органолептические исследования продуктов из партии; отбор образцов для лабораторных исследований (при необходимости); лабораторные и инструментальные исследования и испытания отобранных образцов; оформление протокола лабораторных исследований; оформление акта экспертизы с заключением (необязательный внутренний документ ЦГиЭ); оформление экспертного заключения ЦГиЭ, направляемого в территориальный отдел управления Роспотребнадзора и/или заявителю для принятия необходимых мер.

Органолептические исследования нередко являются решающими в негативной оценке качества партии продуктов и их пригодности для питания, что позволяет завершить экспертизу только основываясь на данных органолептических исследований. Отбор проб для лабораторных исследований и их проведение осуществляются в случае обоснованного сомнения в безопасности и полноценном качестве продукта. При этом до получения результатов исследований выработка или реализация продукции в соответствии с предписанием должностных лиц, осуществляющих федеральный государственный санэпиднадзор, приостанавливается.

С учетом данных, полученных на всех этапах экспертизы, включая лабораторные исследования, ЦГиЭ (филиалы) оформляют экспертное заключение о соответствии либо несоответствии продукции нормативным документам (техническим регламен-

там, единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям).

По результатам экспертизы, оформленным в виде экспертного заключения, решается вопрос о пригодности либо непригодности партии продукции для целей питания населения. При этом возможны следующие варианты:

- партия пригодна для целей питания без ограничения;

- партия пригодна для целей питания при определенных условиях (указать каких); к определенным условиям реализации могут относиться сокращение сроков реализации, определение места реализации (например, на предприятиях общественного питания), способов кулинарной обработки или промышленной переработки на пищевые цели и др.

- партия не пригодна для целей питания.

В последнем случае проводится экспертиза пищевой продукции как некачественной и опасной.

III. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ НЕКАЧЕСТВЕННЫХ И ОПАСНЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза некачественной и опасной пищевой продукции проводится в соответствии с постановлением правительства Российской Федерации № 1263 от 29.10.1997 г. «Об утверждении положения о проведении экспертизы некачественных и опасных продовольственного сырья и пищевых продуктов, их использовании или уничтожении» с последующими дополнениями и изменениями.

На основании результатов экспертизы и экспертного заключения органом федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора выносится предписание об утилизации пищевой продукции, не соответствующей техническому регламенту. В предписании указывается, на основании каких исследований (органолептических, лабораторных) продукция признана опасной для жизни и здоровья человека, не пригодна для его питания и подлежит использованию на корм скоту или для технических целей, либо должна быть уничтожена. Решение о возможности использования некачественной и опасной для человека продукции на корм скоту принимается уполномоченным органом ветеринарного надзора или иными уполномоченными органами в области ветеринарии в соответствии с законодательством государств — членов таможенного союза.

Ответственность за передачу пищевой продукции, запрещенной для употребления в пищу, в целях дальнейшего использования или ее уничтожения возлагается на владельца продукции. Владелец

продукции, несоответствующей требованиям технических регламентов, осуществляет выбор способов, условий утилизации, уничтожения.

Уничтожение пищевой продукции должно осуществляться с соблюдением обязательных требований нормативных и технических документов по охране окружающей среды.

Если уничтожению подлежит непригодная по назначению пищевая продукция, представляющая опасность распространения заболеваний или пищевых отравлений людей и животных, то уполномоченный орган государственного надзора (контроля) государств — членов ТС, вынесший предписание об утилизации, обязывает владельца пищевой продукции письменно уведомить о выбранных месте, времени и способах утилизации.

Импортёр, продавец в рамках таможенного союза также обязан представить в орган, уполномоченный осуществлять федеральный государственный санитарный надзор (контроль), вынесший предписание об утилизации, документ, подтверждающий факт утилизации такой пищевой продукции в порядке, установленном законодательством государства — члена ТС.

Уничтожение пищевой продукции оформляется актом установленной формы, один экземпляр которого (заверенная копия) представляется органу, принявшему предписание об уничтожении.

Владельцем забракованной продукции в орган, осуществляющий федеральный госсанитарный надзор, представляется справка (копия), подтверждающая факт приема продукции организацией, осуществляющей ее дальнейшее использование.

Расходы, связанные с транспортировкой, хранением, утилизацией или уничтожением некачественной и опасной пищевой продукции, оплачивает ее владелец. Сведения о забракованной партии продукции еженедельно передаются «онлайн» из ЦГиЭ в орган, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, и далее — в вышестоящий орган Роспотребнадзора.

IV. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ

Экспертиза сырья, полуфабрикатов и готовой продукции является важной составной частью программы производственного контроля на пищевых объектах (СП 1.1.1058—01 с изменениями и дополнениями № 1 — СП 1.1.2193—07 — до вступления в силу необходимых технических регламентов) [13, 14].

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов в ходе производственного контроля помогает управлять качеством и безопасностью изготавливаемой и реализуемой продукции [15].

При отсутствии производственной лаборатории на малых предприятиях пищевой промышленности, объектах общественного питания и торговли пищевыми продуктами, а также при ограниченных возможностях имеющейся производственной лаборатории экспертиза пищевой продукции, предусмотренная программой производственного контроля, осуществляется лабораториями ФБУЗ ЦГиЭ или другими лабораториями, аккредитованными в установленном порядке, по заявкам предприятий и организаций на договорной основе.

В соответствии с письмом Роспотребнадзора «О типовых программах производственного контроля» [16] предприятиям пищевой промышленности для осуществления входного производственного контроля следует направлять на экспертизу образцы (пробы) от каждой партии продовольственного сырья и компонентов с целью установления их соответствия требованиям нормативной документации.

Для предприятий продовольственной торговли и общественного питания лабораторные исследования продовольственного сырья и пищевых продуктов в рамках входного производственного контроля не проводятся (не предусмотрены). Исключение составляет отбор образцов для лабораторных санитарно-паразитологических исследований плодовоовощной, плодово-ягодной продукции, прежде всего корнеплодов и столовой зелени на наличие яиц гельминтов и цист кишечных патогенных простейших (3–5 проб в год), а также отбор образцов муки, макаронных изделий, крупы, сухофруктов на наличие амбарных вредителей (насекомых, клещей) — 5–6 проб в год.

На всех вышеперечисленных пищевых объектах входной производственный контроль (помимо сказанного) обязательно включает контроль упаковки, маркировки и сопроводительной документации каждой партии поступающего сырья, компонентов, продуктов.

На предприятиях розничной торговли при осуществлении входного производственного контроля предусматривается овоскопия каждой партии яиц.

На предприятиях пищевой промышленности в ходе производственного контроля на этапах технологического процесса для экспертизы (лабораторных исследований) отбираются пробы полуфабрикатов и продуктов (с определенной периодичностью) в критических контрольных точках (петли возврата, дообработка и переработка продукции, стерилизация, пастеризация и др.) в соответствии с техническими регламентами или другими нормативными документами, действующими до вступления в силу технических регламентов.

На предприятиях общественного питания при осуществлении производственного контроля в ходе технологического процесса ежедневно предусматривается овоскопия и контроль качества фритюр-

ных жиров (по окончании жарки в них изделий) по органолептическим показателям (вкусу, запаху и цвету) с выставлением балльной оценки качеству фритюра (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное).

При решении вопроса о повторном использовании фритюрных жиров предварительно должны определяться показатели доброкачественности по органолептике, степени их термического окисления и содержания (в %) вторичных продуктов окисления жиров.

Что касается выходного производственного контроля, то на пищевых промышленных объектах, помимо контроля выдаваемых сопроводительных документов, маркировки, этикетирования и упаковки каждой партии готовой продукции, в ходе экспертизы оценивается органолептика и предусматриваются лабораторные исследования: физико-химических и микробиологических показателей — 1 раз в месяц (10% от всех наименований выпускаемой продукции); содержания потенциально опасных химических веществ — 1 раз в квартал (15% от всех наименований выпускаемой продукции); содержания микронутриентов в обогащенных продуктах — 1 раз в год (50% от всех наименований выпускаемой обогащенной продукции).

На предприятиях общественного питания в ходе выходного производственного контроля в каждой партии ежедневно предусматривается определение органолептики блюд и критериев их готовности, а физико-химические и микробиологические показатели готовой продукции подлежат лабораторному исследованию 1 раз в 6 мес. (30% от каждого вида (наименования) блюд местного производства).

На предприятиях розничной торговли на этапе реализации продукции выборочный лабораторный контроль скоропортящихся пищевых продуктов по органолептическим, физико-химическим и микробиологическим показателям должен осуществляться 1 раз в год (одного образца от каждой группы скоропортящихся продуктов согласно ассортименту).

V. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В ХОДЕ ПРОВЕРОК СООТВЕТСТВИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЮРИДИЧЕСКИХ ЛИЦ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЕЙ САНИТАРНОМУ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВУ, ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВУ РФ В ОБЛАСТИ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ, ПРАВИЛАМ ПРОДАЖИ

В соответствии с Федеральным законом № 294-ФЗ 2008 г. с изменениями и дополнениями [17], постановлением правительства РФ № 689 2009 г. [18], административным регламентом по проведе-

нию проверок, утвержденным приказом № 764 2012 г. [19], а также с Федеральным законом № 2300-1-ФЗ от 07.02.1992 г. «О защите прав потребителей» с дополнениями и изменениями, «Положением о федеральном государственном надзоре в области защиты прав потребителей» (утв. постановлением правительства от 02.05.2012 г. № 412), правилами продажи отдельных видов товаров (утв. постановлением правительства от 19.01.1998 г. № 55 с дополнениями и изменениями) позиции санитарно-эпидемиологической экспертизы еще более укрепились.

О необходимости проведения санитарно-эпидемиологической экспертизы указывается в издаваемом перед проверками распоряжении (приказе) руководителя органа Роспотребнадзора.

Результаты санитарно-эпидемиологической экспертизы настолько важны, что при задержке ее проведения по обоснованной причине, издается дополнительно распоряжение руководителя / заместителя Управления Роспотребнадзора или отдела Управления Роспотребнадзора о продлении срока проведения проверки. Должностные лица органов и учреждений Роспотребнадзора в ходе плановой выездной проверки отбирают образцы (пробы) пищевой продукции для проведения ее санитарно-эпидемиологической экспертизы по органолептическим, физико-химическим, микробиологическим и другим показателям.

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза в ходе выездной (плановой / внеплановой) проверки должна быть направлена на установление причинно-следственной связи выявленных нарушений обязательных требований с фактом причинения вреда жизни и здоровью граждан. При проведении в ходе выездной проверки санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевой продукции к акту проверки обязательно прилагается протокол (а не акт) отбора проб и протокол с заключением должностных лиц, проводивших экспертизу. К проведению проверки с включением санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевой продукции органами Роспотребнадзора привлекаются аккредитованные организации и специалисты-эксперты, имеющие свидетельство об аккредитации [18].

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевой продукции в ходе выездной проверки юридических лиц или индивидуальных предпринимателей помогает удостовериться в полноте и достоверности сведений, которые содержатся в уведомлении о начале осуществления отдельных видов предпринимательской деятельности (торговли пищевыми продуктами, предоставления услуг общественного питания, производства хлеба, хлебобулочных и кондитерских изделий; молока и молочной продукции; соковой продукции из фруктов и овощей; масложировой продукции; сахара; мукомольной продукции; безалкогольных напитков; тары и упаковочных материалов [17, 20].

Результаты санитарно-эпидемиологических экспертиз, полученные в ходе предыдущих выездных проверок, принимаются во внимание при осуществлении последующих проверок с целью установления органами Роспотребнадзора признаков нарушений обязательных требований.

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевой продукции, проводимая в ходе выездных проверок, помогает выявить характер допущенных нарушений обязательных требований, оценить эффективность государственного санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) за качеством и безопасностью пищевых продуктов.

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевой продукции позволяет аргументированно установить юридически значимые факты, подтверждающие неисполнение нарушителем обязательных требований к пищевой продукции, работам в области ее производства и услугам в области ее реализации. При определении причинно-следственных связей результаты санитарно-эпидемиологической экспертизы служат важным доказательством наличия либо отсутствия угрозы жизни и здоровью людей.

Итоги санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевой продукции помогают должностным лицам органов Роспотребнадзора принимать необходимые меры предупредительного характера. В частности, содействовать недопущению причинения вреда или прекращению его причинения (прекращение деятельности, своевременный отзыв опасной пищевой продукции, доведение до сведения граждан, юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, СМИ информации об угрозе причинения вреда и способах его предотвращения). Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевой продукции, проводимая в ходе выездных проверок, позволяет не только принимать аргументированные меры по фактам нарушений, выявленных при проверке, но и давать предписания по их устранению, проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, содействовать привлечению лиц, допустивших выявленные нарушения, к дисциплинарной, административной ответственности, в т. ч. возбуждению дел об административных правонарушениях [21].

Результаты санитарно-эпидемиологической экспертизы в ходе выездных проверок помогают подготовить и при необходимости направить обоснованные материалы в органы прокуратуры, другие правоохранительные органы для решения вопроса о возбуждении уголовного дела в порядке, установленном Уголовным кодексом РФ и Уголовно-процессуальным кодексом РФ. В то же время, неправильное проведение санитарно-эпидемиологической экспертизы, необоснованное увеличение ее сроков, нарушения в отборе образцов (проб)

продукции и оформлении предусмотренной при экспертизе документации позволяют говорить о неудовлетворительном исполнении должностными лицами органов и учреждений Роспотребнадзора государственной функции по проведению проверок юридических лиц и индивидуальных предпринимателей и о необходимости привлечения таких должностных лиц к ответственности.

VI. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ОБОСНОВАНИЯ СРОКОВ ГОДНОСТИ И УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Сроки годности и условия хранения пищевых продуктов, особенно пролонгированные в связи с применением более совершенных производственных технологий, оборудования, способов и средств хранения, прогрессивных видов упаковок и др., устанавливаются изготовителем пищевых продуктов или разработчиком технических документов в соответствии с обязательными санитарно-эпидемиологическими требованиями к пищевым продуктам и вносятся в техническую документацию. Однако они должны подлежать обоснованию.

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов для оценки обоснования их сроков годности и условий хранения проводится аккредитованными в установленном порядке лабораториями, прежде всего ЦГиЭ, а также научно-исследовательскими институтами (центрами) Роспотребнадзора и РАМН.

Для проведения санитарно-эпидемиологической экспертизы сроков годности пищевых продуктов изготовитель или разработчик должен представить следующие документы: технические условия, технологическую инструкцию (регламент), рецептуру; технологическое обоснование установления пролонгированного срока годности на продукт; согласие разработчика технической документации на проведение санитарно-эпидемиологической экспертизы сроков годности продукции, вырабатываемой изготовителем, который не является владельцем технической документации; протоколы санитарно-эпидемиологических исследований образцов продукции и экспертное заключение по подтверждению предполагаемого срока годности; копии документов, характеризующих безопасность сырья, пищевых ингредиентов, пищевых добавок, оболочек, упаковочного материала (они могут влиять на сроки годности исследуемого продукта).

На основании экспертизы представленной документации учреждениями, осуществляющими санитарно-эпидемиологическую экспертизу для оценки обоснованности сроков годности и условий хра-

нения пищевых продуктов, составляется программа исследований. Она должна содержать перечень контролируемых показателей (для каждого вида пищевых продуктов): санитарно-микробиологических, санитарно-химических, органолептических, пищевой ценности и др.; методы их определения; календарный план и порядок отбора проб исследуемой продукции; схему проведения исследований (периодичность, количество контрольных точек); количество проб, необходимых для проведения всех исследований во всех контрольных точках.

Отбор проб, периодичность исследований, особенности их проведения, оценка полученных результатов и принятие решений осуществляются в соответствии с МУК 4.2.1847–04 [22].

VII. ОСОБЕННОСТИ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ (ОЦЕНКИ) ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ, ОРГАНИЗУЕМОЙ ОРГАНАМИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО САНЭПИДНАДЗОРА В ХОДЕ САНИТАРНО-КАРАНТИННОГО КОНТРОЛЯ В ПУНКТАХ ПРОПУСКА ЧЕРЕЗ ГОСУДАРСТВЕННУЮ ГРАНИЦУ РФ*

Санитарно-карантинный контроль направлен на предупреждение завоза опасной продукции и распространения инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний (пищевых отравлений), требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории.

Санитарно-карантинный контроль подконтрольных товаров (в т. ч. пищевых продуктов) на таможенной границе (ТГ) таможенного союза (ТС) включает: контроль документов, подтверждающих безопасность продукции, перечисленной в разделе II Единого перечня товаров, в части ее соответствия санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям, а также соответствия этой продукции транспортным (перевозочным) и/или коммерческим документам; осмотр, организацию отбора проб подконтрольных товаров, включенных в раздел II Единого перечня товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на ТГ и таможенной территории (ТТ) ТС, для проведения санэпидэкспертизы (оценки); привлечение федеральной таможенной службой к участию в перечисленных видах контроля органов Роспотребнадзора.

Для эффективного осуществления санитарно-карантинного контроля и координации действий федеральной таможенной службы и Роспотребнадзора необходим обмен информацией о продукции, способной причинить вред потребителю при ее ввозе на территорию ТС, о принятых мерах по охране территории от завоза опасной продукции, об участ-

никах внешнеэкономической деятельности, которые осуществляют ввоз и приобретение продукции, признанной опасной и др. [23, 24].

Органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор на таможенной границе (ТГ) и таможенной территории (ТТ) таможенного союза (ТС), должностные лица управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ и железнодорожному транспорту имеют право организовывать отбор проб или в установленном порядке отбирать пробы пищевой продукции для лабораторных исследований при осуществлении санэпидэкспертизы (оценки) в следующих случаях: поступление информации о прибытии подконтрольных товаров, не соответствующих техническим регламентам таможенного союза, единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям; наличие сведений о несоответствии продукции санэпидтребованиям, заявленным в транспортных (перевозочных) и/или коммерческих документах; выявление нарушений условий транспортировки, целостности контейнеров, лихтеров и др.

На период проведения экспертизы (оценки) подконтрольной продукции решение о месте ее размещения для временного хранения принимается совместно с таможенными органами.

Санитарно-эпидемиологическая экспертиза (оценка) позволяет подтвердить безопасность ввозимых пищевых продуктов и их соответствие нормативным документам.

В случае установления несоответствия ввозимой подконтрольной продукции техническим регламентам, единым санитарно-эпидемиологическим требованиям, действие документа, выданного по результатам лабораторных исследований, подтверждающего безопасность продуктов, приостанавливается или прекращается. При этом несоответствие не должно быть связано с нарушениями условий транспортировки, хранения или реализации подконтрольной продукции.

Уполномоченные органы стран ТС имеют право запрашивать результаты санитарно-эпидемиологической экспертизы (оценки) продукции в виде протоколов лабораторных исследований. Необходимость в этом возникает в случаях, если установлены: 1 — несоответствие подконтрольной продукции техническим регламентам или единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям; 2 — необходимость получения дополнительной информации о подконтрольной продукции.

При несогласии одной из сторон с результатами лабораторных исследований повторные исследования могут проводиться в арбитражных или аккредитованных лабораториях третьей стороны.

Результаты экспертизы имеют определяющее значение для принятия должностными лицами, осуществляющими санитарно-карантинный кон-

троль, решения о ввозе или запрете ввоза данной продукции на ТТ ТС.

Территориальное подразделение уполномоченного органа, выявившее в ходе санэпидэкспертизы несоответствие подконтрольного продукта требованиям технических регламентов ТС или единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям, немедленно направляет информацию о запрете (приостановлении) его ввоза в адрес руководителя (заместителя руководителя) уполномоченного органа государства-участника ТС. Этот руководитель должен довести информацию до руководителя (заместителя руководителя) соответствующих уполномоченных органов других государств ТС и обеспечить ее немедленное внесение в Информационную систему ЕврАзЭС в области технического регулирования, санитарных и фитосанитарных мер и в Интегрированную информационную систему внешней и взаимной торговли ТС. В этой информации, наряду с другими сведениями, указывается перечень показателей, определенных в ходе экспертизы (оценки), по которым было выявлено несоответствие указанным выше нормативным документам.

Управления Роспотребнадзора по субъектам РФ и железнодорожному транспорту должны участвовать в обеспечении мероприятий по санитарной охране территории РФ при осуществлении санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу РФ совместно с таможенной службой, ветеринарной и фитосанитарной службой и иными контролирующими органами.

Руководители управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ и железнодорожному транспорту, в соответствии с постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 26.09.2011 г. № 121 «Об обеспечении санитарно-карантинного контроля» [25] и письмом Роспотребнадзора от 17.04.2012 г. № 01/4239–12–32 «О реализации приказа Минздравсоцразвития России от 07.03.2012 г. № 207н «Об утверждении специализированных пунктов пропуска», призваны обеспечить во всех пунктах пропуска санитарно-карантинный контроль пищевых продуктов, ввозимых физическими лицами для личных, семейных, домашних и иных, не связанных с предпринимательской деятельностью нужд, а также уловов водных биологических ресурсов, добытых при осуществлении рыболовства и произведенной из них рыбной или иной продукции; в специализированных пунктах пропуска дополнительно — санитарно-карантинный контроль пищевой продукции, включенной в Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза. Все это осуществляется после проведения документарного санитарно-карантинного контро-

ля должностными лицами Федеральной таможенной службы и принятия ими решения о проведении осмотра, досмотра, экспертизы (оценки) пищевых продуктов должностными лицами органов Роспотребнадзора.

Руководители вышеуказанных органов Роспотребнадзора должны: принимать решение о ввозе подконтрольных продуктов физическими лицами для личных, семейных, домашних и иных не связанных с осуществлением предпринимательской деятельности нужд, а также уловов водных биологических ресурсов, добытых при осуществлении рыболовства, произведенной из них рыбной и иной продукции с учетом рисков возникновения чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического характера; оперативно доводить информацию о запретах и ограничениях, вводимых Роспотребнадзором или санэпидслужбами других государств — членов таможенного союза, и о рисках возникновения чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического характера; проводить систематическое обучение должностных лиц, осуществляющих контрольные функции в пунктах пропуска через государственную границу РФ, и тренировочные учения по санитарно-эпидемиологическим вопросам с участием этих должностных лиц; вносить изменения в порядок проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий в пунктах пропуска через государственную границу РФ и в схемы оповещения на случай возникновения чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического характера.

Важная задача руководителей управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ и на железнодорожном транспорте — содействовать обустройству пунктов пропуска, особенно специализированных в соответствии с типовыми требованиями, дооснащению их средствами контроля, что имеет первостепенное значение для качественного проведения экспертизы пищевых продуктов в ходе осуществления санитарно-карантинного контроля.

Крайне необходимо, чтобы должностные лица Роспотребнадзора привлекались Федеральной таможенной службой для осмотра, досмотра, оценки (экспертизы) товаров (продукции), если пищевые продукты прибывают из стран, неблагополучных в эпидемиологическом отношении и/или из зараженных в результате радиационных, химических и биологических аварий районов и/или с признаками присутствия грызунов и насекомых; если поступила информация о прибытии подконтрольных товаров, не соответствующих техническим регламентам таможенного союза, единым санитарно-эпидемиологическим требованиям; если необходимо введение временных санитарных мер; если изменены коды ТН ВЭД при таможенном оформлении или товары (продукты) находятся под процедурой таможенного оформления без отметок о прохождении санитар-

но-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу РФ.

Органы Федеральной таможенной службы должны представлять информацию по запросам должностных лиц Роспотребнадзора об объемах ввозимых грузов (пищевых продуктов) через пункты пропуска с указанием кодов ТН ВЭД и о принятых решениях о запретах и ограничениях на ввоз товаров, включенных в Единый перечень товаров, подлежащих санэпиднадзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза по результатам документарного санитарно-карантинного контроля.

Важно не останавливаться на достигнутом, а успешно решать те актуальные задачи, которые возникают на современном этапе в области санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевых продуктов. Среди них основными являются следующие:

- своевременное налаживание исследований всех показателей, включенных в технические регламенты, единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования;
- разработка, апробация и утверждение новых, более современных методов определения необходимых показателей; совершенствование правил по отбору проб и имеющихся методов исследований;
- более широкое внедрение определения показателей безопасности ГМО, ГММ, наноматериалов, органических продуктов, содержания пищевых микронутриентов и минорных компонентов в БАД и специализированных пищевых продуктах;
- совершенствование форм документации, оформляемой при санитарно-эпидемиологической экспертизе пищевых продуктов;
- улучшение организации планирования и методических аспектов подготовки и переподготовки специалистов-экспертов по санитарно-эпидемиологической экспертизе пищевых продуктов;
- совершенствование лабораторной базы санитарно-эпидемиологической экспертизы в ЦГиЭ территориального уровня и их филиалах;
- усиление сотрудничества Роспотребнадзора с профессиональными объединениями, в т. ч. по вопросам совершенствования процедуры санитарно-эпидемиологической экспертизы продукции, вырабатываемой участниками этих объединений, информационного обмена и взаимодействия по снижению рисков проникновения на рынок недоброкачественной пищевой продукции и по реализации процедуры отзыва с рынка опасных для потребителя пищевых продуктов;
- систематический анализ причин негативных результатов санитарно-эпидемиологических экспертиз пищевых продуктов;
- установление причинно-следственных связей негативных результатов экспертизы пищевой продукции с нарушениями на пищевых объектах сани-

тарного законодательства, законодательства РФ в сфере защиты прав потребителей и правил продажи пищевых продуктов;

- компетентное и своевременное принятие мер ограничительного, профилактического и предупредительного характера, мер по защите прав потребителей на основании результатов санитарно-эпидемиологической экспертизы пищевых продуктов;
- совершенствование системы мониторинга качества и безопасности пищевых продуктов на основании результатов санэпидэкспертизы пищевой продукции;
- своевременная аккредитация лабораторий, осуществляющих санитарно-эпидемиологическую экспертизу пищевых продуктов.

Список литературы

1. Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза. Утв. Решением комиссии таможенного союза (КТС) от 18.06.2010 г. № 299 в ред. Решений КТС от 17.08.2010 г. № 341; от 20.09.2010 № 383; от 14.10.2010 г. № 432 и др.
2. О внесении изменений в приказ Роспотребнадзора от 20.07.2010 г. № 290. Приказ Роспотребнадзора от 19.09.2011 г. № 742.
3. О государственной регистрации БАД в Таможенном союзе в связи с вступлением в силу решения КТС от 07.04.2011 № 622. Письмо Роспотребнадзора от 27.07.2011 г. № 01/9508—1—31.
4. О государственной регистрации продукции территориальными органами. Приказ Роспотребнадзора от 20.07.2010 г. № 290.
5. Положение о порядке осуществления государственного надзора (контроля) за лицами и транспортными средствами, пересекающими границу таможенного союза, подконтрольными товарами, перемещаемыми через таможенную границу таможенного союза и на таможенной территории таможенного союза. Утв. Решением КТС от 18.06.2010 г. № 299 с дополнениями и изменениями.
6. О договоре о таможенном кодексе таможенного союза. Утв. Решением межгосударственного совета ЕврАзЭС на уровне глав государств от 27.11.2009 г. № 17 (в ред. Протокола от 16.04.2010 г.).
7. Технический регламент таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» от 09.12.2011 г. № 021/2011 (вступит в силу 01.07.2013 г.).
8. Технический регламент таможенного союза «О безопасности упаковки» от 16.08.2011 г. № 005/2011 (вступил в силу 01.07.2012 г.).
9. О государственной регистрации товаров со дня вступления в силу технических регламентов. Письмо управления Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту от 28.06.2012 г. № 01—09/1418.

10. Технический регламент таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» от 09.12.2011 г. № 022/2011 (вступит в силу 01.07.2013 г.).
11. Технический регламент таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» от 15.06.2012 г. № 027/2012 (вступит в силу 01.07.2013 г.).
12. Об отмене обязанности оформления удостоверения качества и безопасности пищевой продукции. Письмо Роспотребнадзора от 24.01.2012 г. № 01–09–165.
13. Организация и осуществление производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических мероприятий. СП 1.1.1058–01 с дополнением № 1 СП 1.1.2193–07.
14. О действии СП 1.1.1058–01. Письмо Роспотребнадзора от 15.02.2012 г. № 01/1350–12–32.
15. Хотимченко С.А., Волкова Н.А., Гордо Г.Н. Управление качеством и безопасностью пищевых продуктов. Учебное пособие. — М., 2009. — 48 с.
16. О типовых программах производственного контроля. Письмо Роспотребнадзора от 13.04.2009 г. № 01/4801–9–32.
17. О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля. № 294-ФЗ от 26.12.2008 г. в редакции федеральных законов № 365-ФЗ от 27.12.2009; № 66-ФЗ от 26.04.2010; № 242-ФЗ от 18.07.2011 г.
18. Об утверждении правил аккредитации граждан и организаций, привлекаемых органами государственного контроля (надзора) и органами муниципального контроля к проведению мероприятий по контролю. Постановление правительства РФ от 20.08.2009 г. № 689.
19. Административный регламент исполнения федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека государственной функции по проведению проверок деятельности юридических лиц, индивидуальных предпринимателей и граждан по выполнению требований санитарного законодательства, законодательства РФ в области защиты прав потребителей, правил продажи отдельных видов товаров. Приказ Роспотребнадзора от 16.07.2012 г. № 764.
20. Об уведомительном порядке начала осуществления отдельных видов предпринимательской деятельности. Постановление правительства РФ, 2009 г. № 584.
21. О применении норм КоАП при проведении административного расследования в связи с вступлением в силу Федерального закона № 380-ФЗ. Письмо Роспотребнадзора от 30.03.2010 г. № 01/4556–0–32.
22. Санитарно-эпидемиологическая оценка обоснования сроков годности и условий хранения пищевых продуктов. МУК 4.2.1847–04.
23. Суханов Б.П., Керимова М.Г., Елизарова Е.В., Чигирева Э.И. Санитарно-эпидемиологическая экспертиза пищевых продуктов при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза // Вопросы питания. — 2011. — Т. 80. — № 4. — С. 25–31.
24. О порядке информационного взаимодействия. Письмо Роспотребнадзора и Федеральной таможенной службы от 27.06.2011 г. № 01/7904–1–32 и от 24.06.2011 г. № 01–11/29707.
25. Об изменениях в порядке осуществления санитарно-карантинного контроля. Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 25.09.2011 г. № 121.

*НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова*

*The Research institute of pharmacy
of the I.M. Sechenov First MSU*

МАТЕРИАЛЫ IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

MATERIALS OF THE IV SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «ACTUAL PROBLEMS OF DRUG SAFETY ESTIMATION»

(ABSTRACTS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., д. 45

Телефон: 8 (499) 128–33–92

E-mail: 1285788@farm.mma.ru

Материалы поступили в редакцию: 14.04.2013

Материалы приняты к печати: 07.05.2013

В соответствии с Приказом о Плате научно-практических мероприятий ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России на 2013 г. от 24.12.12 г. № 629/Р (п. 9), 28 марта 2013 г. в Научно-исследовательском институте фармации состоялась IV научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств».

Организаторами конференции выступили: Секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов и Научно-исследовательский институт фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Проведение очередной конференции было обусловлено необходимостью рассмотрения вопросов, связанных с современными проблемами доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных препаратов в нашей стране и за рубежом.

В настоящее время нерешенными остаются многие вопросы, связанные с безопасностью применения лекарственных средств различного происхождения, проблемами доклинических и клинических исследований лекарственных средств, в т. ч. современных лекарственных форм. В связи с выходом в РФ нового издания «Руководства по проведению доклинических и клинических исследований лекарственных средств» важным является и ознакомление широкой аудитории специалистов с новыми

подходами к оценке безопасности лекарственных средств. Проблема гармонизации требований к проведению исследований безопасности остается актуальной в связи с новым уровнем знаний в области безопасности лекарственных средств, с появлением новых зарубежных рекомендаций и требований. Поэтому для рассмотрения на конференции были запланированы следующие вопросы:

- 1) новые методологические подходы к доклинической оценке безопасности лекарственных средств различного происхождения;
- 2) особенности токсикологического изучения современных лекарственных форм;
- 3) проблемы гармонизации доклинических токсикологических исследований с международными рекомендациями (OECD, EMA, FDA, ICH, WHO);
- 4) экспертные аспекты оценки безопасности лекарственных средств;
- 5) современные подходы к оценке безопасности на этапах разработки и внедрения лекарственных средств.

С приветственным словом к участникам конференции обратились заслуженный деятель науки РФ, заместитель председателя правления Российского общества токсикологов, председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, председатель Проблемной комиссии «Лекарственная токсикология и безопасность

фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, член совета по этике Минздрава РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Гуськова Татьяна Анатольевна, ответственный секретарь Всероссийской общественной организации токсикологов, профессор Хамидулина Халида Хизбулаевна, заместитель Председателя Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, главный редактор журнала «Фармация», зав. кафедрой фармакогнозии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАМН, д.ф.н., профессор Самылина Ирина Александровна, зам. директора НИИ фармации по научной работе, д.ф.н., доцент Пятигорская Наталья Валерьевна.

На конференции были заслушаны и обсуждены доклады, посвященные различным актуальным проблемам клинической оценки безопасности лекарственных средств: проблеме выбора начальной дозы препарата для первого назначения человеку во время проведения I фазы клинических испытаний, принципам системы оценки безопасности лекарственных средств при клинических исследованиях и после регистрации (фармаконадзор) в России и других странах, некоторым аспектам клинической оценки безопасности на этапе внедрения лекарственных средств, современным подходам к исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. Часть докладов была посвящена различным проблемам доклинической оценки безопасности лекарственных средств: результатам комплексных исследований потенциальных рисков для человека лекарственных веществ и продуктов питания в наноразмерном состоянии (локализация, динамика накопления и элиминация в организме животных), предложениям по модернизации отечественного методологического подхода по изучению общетоксического действия лекарственных средств, анализу тенденций в современных подходах к доклинической оценке безопасности лекарственных средств, актуальным задачам генотоксикологической оценки лекарственных средств, возникающим вследствие инновационного развития современной фармакологии и новых представлений о патогенетической роли генотоксических событий, проблеме разработки гармонизированного подхода к доклинической оценке безопасности лекарственных средств, рекомендуемых для педиатрии, особенностям методических подходов к доклинической оценке эффективности и безопасности ренопротекторных препаратов. Важными современными аспектами, обеспечивающими безопасность лекарственных средств различного происхождения, являются их качество, возможность анализа высокоэффективными методами, гармонизированные подходы к нормированию токсикологически зна-

чимых примесей, обеспечение экологической безопасности в отношении отходов производства лекарственных средств. Данные аспекты также были отражены в докладах конференции.

Всего в работе конференции приняли участие 86 человек: сотрудники НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Государственного научного центра «Институт иммунологии» ФМБА России, Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ, ГНУ ВИЛАР РАСХН, Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГУП «ГНЦ Ниопик», МФТИ, НИИ Митоинженерии, ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, ФГБУН «Институт физиологически активных веществ» РАН, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», ФГУП «ГосНИИОХТ», ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и фармацевтических заводов.

Представленные доклады вызвали многочисленные вопросы аудитории и бурное обсуждение. Многие предложения участников мероприятия были внесены в проект Решения конференции, в котором было указано, что важным является продолжение проведения ежегодных научно-практических мероприятий, посвященных различным проблемам оценки безопасности лекарственных средств, позволяющих специалистам в период между съездами и конгрессами актуализировать уровень знаний о подходах к доклиническим и клиническим исследованиям безопасности лекарственных препаратов.

Проведение очередной научно-практической конференции по оценке безопасности лекарственных средств проходило в преддверии проведения съезда токсикологов России в ноябре 2013 г., на котором будут представлены обобщенные результаты совместной работы НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов и Проблемной комиссии «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по безопасности РАМН и посвященных оценке безопасности лекарственных средств.

Учитывая значимость проблемы оценки безопасности лекарственных средств, отраженной в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г., участники конференции отметили необходимость дальнейших исследований в направлении доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных средств, в т. ч. в области гармонизации требований и рекомендаций с требованиями GLP, GCP, GVP, ICH, FDA, EMA.

Участники конференции предложили:

- рекомендовать к публикации в ведущих рецензируемых журналах материалы по теме докладов конференции;
- провести следующую ежегодную научно-практическую конференцию, посвященную актуальным проблемам оценки безопасности лекарственных

средств с участием представителей научной общест-венности, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, фармацевтических фирм-производителей;

- доложить о результатах проведения научных мероприятий, посвященных проблемам оценки безопасности лекарственных средств, на Междуна-родном съезде токсикологов России (ноябрь 2013 г.).

ПРОГНОЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ 1-ОЙ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гуськова Т.А.¹, Кулес В.Г.², Миронов А.Н.²

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

Основным результатом доклинического токсико-логического изучения нового фармакологического средства является прогноз его безопасности для че-ловека. При этом особое внимание должно уделять-ся выбору начальной дозы препарата для первого назначения человеку во время проведения I фазы клинических испытаний, задачей которой являет-ся оценка переносимости нового препарата волон-терами, т. е. здоровыми или, как их еще называют, бессимптомными добровольцами среди людей [3]. На этом этапе исследований, как правило, нет до-статочного количества данных, полученных на ма-териале животных, которые позволили бы постро-ить научно обоснованную, фармакокинетическую модель для точного выбора безопасной дозы. По-этому решающими показателями для рекоменда-ции величины безопасной начальной дозы нового препарата для волонтеров являются данные, полу-

ченные при доклинических токсикологических ис-следованиях.

Методология определения первой безопас-ной дозы для человека сводится к следующему: определяется доза без нежелательных эффектов (ДБНОЭ), проявленных на различных видах жи-вотных. Используя коэффициенты пересчета с животных на человека, дозу с наиболее чувстви-тельного животного переводят в дозу, которая эк-вивалентна для человека (ЭДЧ). Далее следует при-менить коэффициент безопасности, как правило, равный 10. Таким образом, можно рекомендовать максимальную начальную дозу для первого назна-чения волонтер (МРНД). Этот процесс рассчитан на нахождение верхнего предела рекомендованной начальной дозы и ни в коей мере не препятствует использованию препаратов в более низких началь-ных дозах.

СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ПОСЛЕ РЕГИСТРАЦИИ

Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К., Романов Б.К., Переверзев А.А.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Минздрава России, г. Москва

Безопасность лекарственного средства (ЛС) — это характеристика ЛС, основанная на сравни-тельном анализе его эффективности и риска при-чинения вреда здоровью. Этот риск может быть связан с развитием нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР) на ЛС, а также вслед-ствие «off-label»-назначений ЛС (с нарушением предписаний инструкции по применению ЛС) или вследствие неэффективности или недостаточно-го действия ЛС. Для оценки безопасности ЛС при широком применении в медицинской практике (а в

ряде стран в последнее время — и при клинических исследованиях ЛС) используется «фармаконадзор». Согласно определению Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), фармаконадзор — это на-ука и деятельность, направленные на выявление, оценку и предупреждение неблагоприятных реак-ций или любых иных возможных проблем, связан-ных с ЛС. Глобальная (всемирная) система фарма-конадзора впервые была реализована в 1967 г. как Программа ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС (МБЛС), разработанная на основе Резолю-

ции Всемирной ассамблеи здравоохранения (WHA 20.51). В рамках этой Программы в 1968 г. в г. Уппсала (Швеция) был открыт Международный центр МБЛС (УМС).

В 2013 г. в Программе ВОЗ участвует 111 стран, включая Россию (с 1997 г.), и 32 страны являются «ассоциативными членами» Программы ВОЗ по МБЛС. Принцип работы систем фармаконадзора всех стран, участвующих в Программе ВОЗ по МБЛС, единый. В основе этой системы лежит метод спонтанных сообщений («метод желтой карты») о случаях НР на ЛС. Этот метод был разработан в 1964 г. в Великобритании, он доступен и позволяет выявлять 2 из 4 типов НР (типы «А» и «В» — дозозависимые и дозозависимые НР), но при условии, что будет репортировано хотя бы 3% от всех случаев НР. Каждая страна-участник Программы ВОЗ обязана направлять в базу данных УМС (VigiBase) не менее чем 1 сообщение о НР на ЛС каждые 3 мес. В настоящее время VigiBase содержит информацию о более чем 8 млн. таких сообщений. Примерно 50% этих сообщений поступает из США, примерно 35% — из стран Европы, Австралии и Японии, примерно 15% — из других стран, включая Россию (806 сообщений за 2012 г.). В 30 странах Европейской Экономической Зоны (это 27 стран — членов Европейского Союза, а также Исландия, Лихтенштейн и Норвегия) с 2001 г. действует единая система фармаконадзора (EudraVigilance), созданная под патронажем Европейского Медицинского Агентства (ЕМА, ранее — ЕМЕА) согласно Директиве 2001/20/ЕС.

Европейская система фармаконадзора, также как и Центры Программы ВОЗ по МБЛС, функционирует в соответствии с правилами качественной практики фармаконадзора (GVP), которые в настоящее время разрабатываются ЕМА. Руководство по GVP состоит из 16 «модулей», которые описывают все аспекты теории фармаконадзора (и соотношение между собой различных модулей), однако не содержат конкретики о применении этой теории на практике. Очередное издание GVP должно быть утверждено ЕМА во 2-м квартале 2013 г. Отличие Ев-

ропейской системы фармаконадзора от Программы фармаконадзора ВОЗ заключается в наличии не только сообщений о НР на зарегистрированные ЛС (The Eudra Vigilance Post-authorisation Module, EVPM), но и отдельного раздела по сообщениям о НР и НР на ЛС в ходе проведения их клинических исследований (КИ) — Eudra Vigilance Clinical Trial Module (EVCTM).

Система фармаконадзора в России в целом гармонизирована с Правилами GVP и функционирует на основе метода спонтанных сообщений, а также сбора и анализа периодических сообщений о безопасности ЛС (PSUR), отчетов о безопасности разрабатываемых ЛС (DSUR) и сообщений о непредвиденных подозреваемых серьезных нежелательных явлениях (SUSAR), которые возникли при проведении КИ ЛС (если даже часть из этих КИ проведена в России). К сожалению, ключевые показатели работы системы фармаконадзора в России за последние годы нельзя признать удовлетворительными. Уровень репортируемости о случаях НР на ЛС составляет на 2013 г. всего 3% от должного уровня для стран с развитой системой фармаконадзора (при этом структура НР соответствует таковой для беднейших и развивающихся стран); PSUR подаются только лишь на 5% от общего числа зарегистрированных в России ЛС. Уровень репортируемости о SUSAR при КИ составляет примерно 0,06% от уровня стран с развитой системой фармаконадзора, а качество DSUR и PSUR не выдерживает никакой критики из-за отсутствия (в 100% случаев) надлежащим образом проведенной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС (с расчетом «шкалы пользы», «шкалы вреда» и научно обоснованной оценки полученных значений). Общей проблемной областью для глобальной и локальных систем фармаконадзора до сих пор является «слабость» методического обоснования вырабатываемых заключений и административных решений, которые вследствие этого пока что вынужденно опираются на экспертные заключения — как со стороны заявителей, так и со стороны регуляторов.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО МОДЕРНИЗАЦИИ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Березовская И.В.

*Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (ОАО ВНИЦ БАВ),
Московская область, г. Старая Купавна*

Введение в Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств 2012 г. издания раздела по воспроизведенным лекарственным препаратам безусловно заслу-

живает одобрение. Однако считаю должным предложить внести ряд дополнений, способных увеличить информативность раздела и, соответственно, надежность исследований. В раздел не

вошли рекомендации по программе доклинических исследований новых лекарственных форм и новых комбинаций воспроизведенных лекарственных препаратов. Ряд предложений будет внесен в базовый документ по изучению обще-

токсического действия лекарственных средств. В частности, по изучению острой токсичности на крупных животных, по необходимости восстановления полной информации о межвидовом переносе доз и др.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Васильев А.Н.

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Минздрава России, г. Москва*

Анализ современных отечественных и зарубежных методических рекомендаций указывает на отчетливую тенденцию к оптимизации и сокращению объема доклинических исследований безопасности лекарственных средств (ЛС) на ранних стадиях их клинической разработки. Показательной характеристикой современных тенденций развития методологической базы могут служить изменения во второй редакции Руководства Международной Конференции по Гармонизации ICH M3 (R2), в котором была произведена ревизия содержания и включены принципиально новые разделы. Объектами ревизии стали следующие новые и измененные разделы:

- исследования острой токсичности;
- предельная доза в токсикологических исследованиях;
- продолжительность исследования при повторном введении для негрызунов;
- определение первой дозы для человека;
- эксплораторные клинические исследования;
- исследования генотоксичности;
- исследования репродуктивной токсичности;
- сроки для специальных исследований;
- исследования токсичности для клинических испытаний в педиатрии;

- исследования иммунотоксичности;
- исследования фототоксичности;
- доклинические исследования лекарственной зависимости;
- доклинические исследования лекарственных комбинаций.

Кардинальной новацией методологического подхода является доклиническая программа для поисковых (эксплораторных) клинических исследований, которые проводятся при условии заведомо низкого уровня риска нежелательного действия, что делает возможным сокращение времени и затрат на отбор и ускоренную разработку наиболее перспективных кандидатов ЛС. Кроме того, современные изменения методологии доклинических исследований обусловлены общей тенденцией к сокращению использования лабораторных животных в соответствии с реализацией «принципов 3R». При планировании и оценке результатов доклинических исследований на стадии клинической разработки ЛС необходимо учитывать, что условием применения новых методологических подходов является гарантия безопасности участников клинических исследований.

АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ГЕНОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.

ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН, г. Москва

Оценка генетической безопасности является обязательной составной частью системы доклинического изучения безопасности лекарственных средств. Помимо систематической гармонизации международных подходов и совершенствования методов оценки, внимания в этой области требуют новые вызовы, возникающие вследствие инновационного развития современной фармакологии, а также развития новых представлений о патогенетической роли генотоксических событий.

Все больше сведений указывают на самостоятельную патогенетическую роль первичных ДНК-повреждений. Их значимость отмечается не только в механизмах мутагенеза и канцерогенеза, но и в этиопатогенезе широко распространенных патологий. Внедрение современных методов оценки ДНК-повреждений (метод ДНК-комет) параллельно решает важнейшую задачу оценки органо- и тканеспецифичности действия генотоксикантов.

Совершенствования требуют методологические подходы по оценке генотоксичности в генеративных клетках. Регламентированный на сегодня тест на индукцию доминантных летальных мутаций в силу ряда значимых недостатков не позволяет в полной мере оценить вероятные генотоксические риски, что требует разработки новых методологических подходов, основанных на использовании комплекса тестов. При этом важнейшей задачей представляется оценка потенциальной анеугенности, лежащей, по современным представлениям, в основе многих репродуктивных нарушений.

Вне рамок генотоксикологических исследований лекарственных средств остается изучение их мутаген-модифицирующих свойств. Накоплен значительный экспериментальный материал по антимутагенной активности лекарств, разработана концепция фармакологической защиты генома, антимутагены определены как новый класс фармакологических средств. Это определяет как современную задачу оптимизацию методологических подходов к направленному поиску, изучению и разработке фармакологических антимутагенов. Не менее актуальной представляется оценка потенциальной комутагенной активности лекарственных средств, представляющей собой скрытую угрозу. Неизученность этого вопроса определяет в качестве одного из важнейших направлений генотоксикологии лекарств исследование закономерностей и механизмов комутагенных эффектов, что позволяет оценить их реальный генетический риск для человека, а также выработать оптимальные схемы их безопасного применения.

Практически не исследована проблема оценки влияния ксенобиотиков на ДНК митохондрий (мтДНК). Ее острота определяется пониманием того, что мутации в митохондриях, унаследованные по материнской линии или приобретенные *de novo*, рассматриваются в качестве важного самостоятельного источника разнообразных патологий. Фактологическая база по данной проблеме на сегодня достаточно слаба, что объясняется отсутствием должных методов оценки индукции митохондриальных мутаций, сложностью оценки и трактовки результатов. Вместе с тем можно рассчитывать, что на фоне бурного раз-

вития молекулярно-генетических методов решение этой актуальной проблемы будет найдено.

Накопленные экспериментальные свидетельства о биологической значимости эпигенетических изменений и их индукции под действием экзогенных факторов являются очевидной предпосылкой для изучения генотоксикологических аспектов этих событий.

Остается открытым вопрос о методологии оценки генетической безопасности лекарственных средств для генотерапии. Проведение стандартной процедуры генотоксикологической оценки для средств этой группы, по мнению многих исследователей, представляется нецелесообразным, хотя, по нашему мнению, данный вопрос в достаточной мере дискуссионный, в особенности относительно *in vivo* тестов. В качестве основных рисков применения средств этой группы рассматриваются потенциальная возможность вертикального переноса целевой последовательности ДНК и/или векторных последовательностей в генеративные клетки, а также вероятность инсерционного мутагенеза и канцерогенеза. Очевидно, что методология оценки должна быть основана на современных молекулярно-генетических и цитогенетических методах, однако на сегодняшний день конкретных решений или предложений к решению данного вопроса не существует.

Большое практическое значение имеет оптимизация подходов к оценке фармакологически значимых нанопроизводных, которые, в отличие от химических фармакологических соединений, могут иметь иную динамику проявления генотоксических эффектов, которые к тому же могут существенно зависеть от пути и/или режима введения исследуемого образца.

Наконец, в настоящее время в России, в странах Европейского союза и США утверждаются / утверждены регламенты, в соответствии с которыми средства для клеточной терапии отнесены к лекарственным средствам и требуют проведения комплекса доклинических и клинических испытаний. Это, в свою очередь, определяет необходимость разработки методологических подходов для оценки их генетической безопасности с учетом специфических требований, связанных с их особенностями.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ

Бортникова В.В., Крепкова Л.В.
ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

Основными требованиями, предъявляемыми ко всем лекарственным препаратам, являются эффективность и безопасность, что особенно ак-

туально, когда речь идет о препаратах для детей. Особенности применения лекарств в педиатрии являются зависимостью их дозирования от возрас-

та и массы тела ребенка, соблюдение адекватности пути введения, рациональной лекарственной формы. Несовершенство процессов метаболизма многих лекарственных препаратов в детском организме существенно меняет фармакокинетику и фармакодинамику, что, в свою очередь, может влиять на их специфическую активность и токсичность.

Одной из важных проблем в педиатрии является внедрение новых лекарств, появляющихся на фармацевтическом рынке. Некоторые из них не предназначены к применению в педиатрической практике не потому, что противопоказаны, а потому, что не прошли соответствующие доклинические и клинические исследования. Сегодня, по некоторым оценкам Британского медицинского журнала, примерно до 80% лекарственных средств, которые можно было бы применять при тяжелых заболеваниях у детей, педиатр не имеет права назначать. Решение этого вопроса должно начинаться с разработки требований к доклиническим исследованиям, на основании результатов которых принимаются решения относительно возможности использования определенного препарата у детей.

В последние годы в Европейском Союзе произошли значительные изменения законодательства в области педиатрических исследований. В 2007 г. ВОЗ издала директиву о значимости и необходимости проведения клинических исследований в педиатрии, что дало возможность фармацевтическим компаниям расширить производство лекарственных средств для детей. Предложенная Европейским советом Директива о лекарствах для детей во многом сходна с Актом о проведении научных исследований в педиатрии, принятым Сенатом США в июле 2003 г., и обязывает Администрацию по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration, FDA) требовать от производителей проведения клинических испытаний с участием детей и устанавливать протоколы для назначения и дозирования лекарств в педиатрии. В 2006 г. в Женеве ВОЗ и ЮНИСЕФ провели совместную консультацию по основным лекарственным средствам для детей, на которой обсуждалась проблема недостатка ассортимента основных лекарств для педиатрии, были установлены приоритеты для включения лекарств для детей в национальные перечни лекарственных средств, подчеркивалась необходимость проведения обязательного мониторинга безопасности и качества педиатрических препаратов, а также необходимость разработки клинических руководств по фармакотерапии у детей.

В Российской Федерации в соответствии с Законом «Об обращении лекарственных средств», принятом в 2010 г., клинические исследования у детей должны проводиться только после того, как препарат будет разрешен для применения у взрослых, но в нем не предусмотрены обязательные доклинические токсикологические исследования на неполовозрелых животных. В настоящее время врачи проводят экстраполяцию данных клинического применения лекарственных средств с взрослых на детей в пересчете терапевтической дозы препарата на массу тела ребенка. Однако единственный путь безопасного применения лекарств в детской практике — это их доклиническое изучение на развивающихся организмах с последующими клиническими исследованиями у соответствующей возрастной группы детей. В 2012 г. были разработаны «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств, предлагаемых для педиатрической практики», которые вошли в «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией д.м.н. А.Н. Миронова. Согласно опубликованным сведениям, все лекарственные препараты, рекомендуемые для применения у детей, должны проходить обязательное доклиническое исследование на развивающихся животных разных возрастных групп, соответствующих возрасту ребенка. В зависимости от поставленных целей и задач эксперименты проводят на крысах, крольчатах или щенятах. Оценивают токсичность препарата при однократном и длительном введении животным с еженедельной оценкой основных интегральных показателей, изучением периферической крови, функционального состояния основных органов и систем организма и патогистологическим исследованием.

Особое внимание необходимо уделить изучению безопасности лекарственных средств, предназначенных для применения у новорожденных и недоношенных детей. Для этих целей в эксперименте используют крысят или мышат 1–2-дневного возраста. Препарат вводят парентерально или наружно. При этом на протяжении опыта оцениваются физическое развитие и поведение крысят, а в конце эксперимента проводятся гематологические, биохимические и патогистологические исследования.

Таким образом, проведение экспериментальных токсикологических исследований лекарственных средств, предназначенных для педиатрии на неполовозрелых животных разных возрастных групп, позволяют с большей вероятностью спрогнозировать безопасность и переносимость лекарственных средств у детей.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РЕНОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Лесиовская Е.Е.
ФГБУ «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
г. Санкт-Петербург

Инструкции по изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний почек на этапе доклинического исследования (ДИ) не вошли в новое руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Ранее были опубликованы методические подходы к доклинической оценке эффективности нефропротекторов в журнале «Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения» в 2007 г. [авторы: Лесиовская Е.Е., Сивак К.В., Николаев В.О., Сюбаев Р.Д., Верстакова О.Л., Бобылев В.Г., Богданов А.Н.]. Однако, в связи с накопившимся опытом, эти разработки были пересмотрены: часть экспериментальных моделей убрана, дополнены экспериментально отобранные сроки введения препаратов и параметры оценки их эффективности.

Ренопротекторные препараты представлены следующими фармакотерапевтическими группами: антигипоксические и антиоксидантные препараты (натрия фумарат, цитруллин малат, аргинина сукцинат, ресвератрол, убидекаренон, левокарнитин, кардонат), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, кальциевых каналов), вазодилатирующие препараты (донаторы азота оксида, дофамин), диуретики (эффекторы $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера, осмотические диуретики, фитопрепараты), гипоазотемические препараты (кетостерил, хофитол, леспеплан), ингибиторы инфильтрации почечной ткани полиморфноядерными лейкоцитами при трансплантации почек (микофенолат мофетил, такролимус, дерматан сульфат) и др. Для большинства лекарственных препаратов из этого списка характерно наличие тех или иных форм проявления ренопротекторных свойств на фоне лечения основной патологии, чаще всего сердечно-сосудистой и метаболической. В клинике доказана нефропротекторная активность рамиприла(та), валзартана и нитрендипина при вторичной артериальной гипертензии и сахарном диабете. Изучена эффективность кетоаналогов аминокислот и левокарнитина, наряду с гипоазотемической терапией и диализом, у больных с хронической почечной недостаточностью. Были продемонстрированы эффекты лечения кардонатом поздних гестозов у беременных на функции почек. Было установлено, что применение микофенолата мофетила ограничивает прогрессивную инфильтрацию трансплантата лейкоцитами в раннем периоде, что играет существенную роль в

активации нефрофибротических процессов и снижает эффективность пересадки почки.

В эксперименте на первом этапе ДИ нами предлагается изучать эффективность заявляемых новых субстанций (препаратов) в батарее следующих тестов: в физиологических условиях оценивать диуретическую активность веществ в различных вариантах водной или солевой нагрузки от 2 до 5% от массы тела (блокаторы карбоангидразы, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера, осмотические и гемодинамические диуретики, сердечные гликозиды). Однако нами было выявлено, что в условиях здорового организма на животных трудно интерпретировать результаты влияния на диурез недиуретических средств, обладающих ренопротекторными свойствами (метаболические корректоры). В качестве бесспорных скрининговых тестов патологии в начале изучают антигипоксическую активность и ренопротекторные свойства: соединения вводят рекомендованным путем лабораторным животным (мышь) за 1–2 и/или 24 ч. до моделирования гипоксии (гипобарическая, гемическая и гистотоксическая гипоксия) или отравления солями тяжелых металлов (ТМ; смертельные дозы дихлорида ртути, ацетата уранила). Оценивается продолжительность жизни в условиях гипоксической среды, выживаемость. На фоне отравления ТМ оценивают выживаемость в течение 3–7 дней.

Предлагаемые тесты наиболее показательны и не требуют специального оборудования (исключение составляет барокамера), что позволяет проводить первичный скрининг большого числа как доз, так и наименований субстанций (препаратов). Рекомендуемый диапазон тестируемых первично дозировок находится от 1/1000 до 1/50 от LD_{50} . Оптимально исследовать не менее трех доз, взятых с логарифмическим шагом в 10 в двукратном (2 серии) исследовании. Получение позитивных результатов по тестам антигипоксической активности и по выживаемости при остром отравлении ТМ, а также особенности структуры соединений, определяют выбор экспериментальной модели на крысах, уточняющей механизм ренопротекторного действия. Для препаратов с диуретическими и антиоксидантными эффектами используют экспериментальную модель острого тетрахлорметанового нефроза (гепато-ренальный синдром). Антигипертензивные соединения (донаторы азота оксида, ингибиторы АПФ, рецепторы АТII, кальциевые каналы) изучают на модели артериальной гипертензии с дисфункцией эндотелия

(солевая нагрузка + ингибитор NO-синтазы, напр., L-NAME). Потенциальные ингибиторы прогрессирования нефрофиброза (иммунодепрессанты, блокаторы протеинкиназы, субстраты соединительнотканного матрикса почек) изучают на модели односторонней обструкции мочеточника на крысах. Позитивные результаты уточняют в повторном эксперименте с фокусировкой на экспериментальном диапазоне терапевтических доз и курс введения.

На втором этапе ДИ изучается безопасность заживаемых новых субстанций (препаратов). Исследования проводят на здоровых животных и в условиях патологии органов выделения, т. к. это позволяет оценить как переносимость и местно-раздражающие свойства, так и способность к кумуляции, если основным или конечным органом детоксикации являются почки. Оптимальным вариантом для изучения безопасности соединений в условиях патологии мочеиссудительной системы является модель односторонней обструкции мочеточника, приводящая к прогрессированию нефрофиброза одной почки к 14–21 сут. после наложения лигатуры на мочеточник. Вторая почка остается функционально активной, но обеспечивает в первую неделю 50% эффективной фильтрации, что в случае возможных нефротокси-

ческих свойств проявится в изменении показателей мочи (изолированный мочевои синдром) и/или крови (нефритический, нефротический синдром, ОПН). При анализе суточной мочи в качестве скрининга используют тест-полоски, для уточнения во всех положительных на белок пробах количественно определяют соотношение белка и креатинина в суточной моче (г/ммоль). Рассчитывают клиренс креатинина и мочевины, концентрационный индекс по осмоларности (моча / плазма). При изучении безопасности диуретиков на крысах часто выявляли в крови признаки развития эксикоза (увеличение уровня белка), гипонатриемию, гипомагниемию, гипокальциемию, гиперлипидемию, повышение активности щелочной фосфатазы; в моче отмечали гипостенурию на фоне полиурии. Функциональный тест на секреторную активность канальцевого эпителия проводят по выведению во времени фенолсульфоталеина (проба Раунтри-Герайти).

Таким образом, на основании анализа данных, полученных в клинических исследованиях, и собственных экспериментальных данных предлагается новая схема доклинического изучения эффективности и безопасности ренопротекторных препаратов с учетом механизмов их терапевтического действия.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА

Смолярчук Е.А.

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
г. Москва*

Отдел внедрения новых лекарственных средств НИИ фармации был создан прежде всего для проведения клинического этапа исследований биоэквивалентности и клинических исследований I–IV фаз, в котором все сотрудники в первую очередь являются исследователями.

Основной задачей отдела является получение данных о безопасности новых и/или воспроизведенных лекарственных средств. Для выполнения вышеуказанной задачи сотрудники отдела проводят комплекс мероприятий, направленный на предупреждение возникновения каких-л. нежелательных явлений до приема исследуемого лекарственного средства, а также регистрацию возникающих нежелательных явлений / серьезных нежелательных явлений уже после приема исследуемого препарата. Уделяется особое внимание выявлению не только ожидаемым, но и непредвиденным неблагоприятным лекарственным реакциям.

До введения исследуемого лекарственного средства собирается фармакологический анамнез и

субъекты исследований предупреждаются о возможных нежелательных явлениях, а также о том, что при любом изменении в самочувствии необходимо им связаться с врачом-исследователем.

После введения исследуемого лекарственного средства в отделе проводится круглосуточный врачебный мониторинг с использованием системы видеонаблюдения; существует возможность привлечения специалистов интенсивной терапии и узкопрофильных специальностей. Кроме того, осуществляется весь комплекс лабораторно-инструментальных методов обследования.

После регистрации нежелательного явления устанавливается причинно-следственная связь с приемом исследуемого препарата, заполняется соответствующая форма репортирования, которая подается Спонсору в строгие временные рамки.

На основании получения данных принимается решение о дальнейшей судьбе исследуемого препарата: приостановка его применения, внесение изменений в инструкцию или полное его изъятие из обращения.

СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ НА ЭТАПАХ РАЗРАБОТКИ, ВНЕДРЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Медведев Ю.В., Ярушок Т.А., Шамаль Л.Л.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

Определение концентрации лекарственного вещества (ЛВ) в плазме крови необходимо на этапе доклинических исследований нового ЛВ, на этапе проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного средства (ЛС) и в некоторых случаях на этапе применения ЛС.

Для определения концентрации ЛВ в плазме крови чаще всего применяют спектрофотометрию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию и капиллярный электрофорез.

Спектрофотометрическое определение проводят прямым измерением оптической плотности или косвенным способом — после проведения иммуноферментных реакций. Спектрофотометрический метод анализа позволяет провести определение большого количества проб за малое время, характеризуется высокой чувствительностью при проведении иммуноферментных реакций, простотой.

Хроматографические методы (газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография — ВЭЖХ) за счет стадии хроматографического разделения позволяют проводить определение веществ на фоне мешающих компонентов плазмы с высокой специфичностью, чувствительностью и точностью и поэтому их применяют чаще, чем спектрофотометрические методы.

Капиллярный электрофорез (КЭ) также позволяет проводить определение веществ на фоне мешающих компонентов плазмы с высокой специфичностью, чувствительностью и точностью, однако механизм разделения веществ отличается от ВЭЖХ. КЭ может быть методом выбора, в том случае, если не удастся достичь разделения веществ с помощью ВЭЖХ.

Хроматографические методы и капиллярный электрофорез применяют на этапах разработки, внедрения и применения ЛС, спектрофотометрический метод используют в основном на этапах применения ЛС.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОПЕЙНОЙ ОЦЕНКЕ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЬЯКА В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Гравель И.В.¹, Терешкина О.И.¹, Клемпер А.В.³, Рудакова И.П.¹, Самылина И.А.²

¹ *НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*

² *кафедра фармакогнозии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*

³ *кафедра фармакогнозии СПбФА, г. Санкт-Петербург*

В последние десятилетия проблеме загрязнения лекарственного растительного сырья (ЛРС) экотоксикантами уделяется большое внимание. Содержание в ЛРС радионуклидов, тяжелых металлов, пестицидов и их переход в извлечения и лекарственные растительные препараты (ЛРП) изучены достаточно подробно. В результате проведенных исследований для ГФ XII издания были разработаны проекты ОФС «Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания пестицидов в лекарственном растительном сырье», был пересмотрен проект ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье». Сведения о других экотоксикантах, которые могут накапливаться в ЛРС и обнаруживаться в ЛРС, в частности, о неорганических соединениях мышьяка, весьма ограничены. Поэтому следующий этап наших исследований — изучение содержания мышьяка в ЛРС.

Изучены токсикометрические характеристики неорганических соединений мышьяка, которые по-

казали опасность поступления в организм человека даже небольших доз этих токсикантов. Определены растительные гипераккумуляторы мышьяка, которые могут содержать в надземных частях неорганические соединения мышьяка до 20 мг/г на воздушно-сухую массу (трава щавеля кислого, листья мяты водяной и др.). Проведены исследования по переходу соединений мышьяка из ЛРС в водные извлечения, которые показали, что максимальная доза в извлечении из ЛРС более чем в 10 раз может превышать минимальную токсическую для человека — 10 мг. Учитывая, что извлечения из ЛРС принимают большими курсами, длительно, по 2–4 недели и более, риск медицинского применения сырья возрастает, так как минимальная токсическая доза при хроническом воздействии меньше — 2 мг. Следовательно, содержание мышьяка в используемых человеком растениях необходимо контролировать.

Изучены методы анализа и подходы к нормированию мышьяка в ЛРС. Фармакопейными методами определения мышьяка в разных странах являются:

пламенная атомно-абсорбционная спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой и колориметрический метод. В фармакопеях ряда стран (Китая, Японии, Таиланда, Сингапура и др.) предельное содержание мышьяка в ЛРС нормируется не более 2–5 мкг/г сухой массы. В ГФ XII издания содержание мышьяка в ЛРС не регламентируется, однако в БАД на растительной основе нормирование мышьяка в России осуществляется в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078–01 (0,1 мг/кг). Вместе с тем из-за отсутствия рекомендаций по сбору с учетом возможного содержания экотоксикантов, ЛРС может содержать повышенные концентрации неорганических соединений мышьяка.

На основании проведенных информационно-аналитических и экспериментальных исследований для включения в проект ОФС ГФ РФ XII издания «Определение содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье» были предложены:

— модифицированная методика колориметрического определения мышьяка в ЛРС, для которой проведена валидация, определены правильность, сходимость (прецизионность), специфичность, предел количественного определения, диапазон определяемых концентраций;

— гармонизированный подход к нормированию мышьяка в ЛРС.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И НАСЕЛЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ОТХОДОВ ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Зрелова Л.В.¹, Терешкина О.И.¹, Дементьева Н.Н.²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

²ООО «ЭкООнис — экологически чистые технологии», г. Москва

На рынке лекарственных средств большая доля приходится на препараты, обладающие биологической активностью — антибиотики, противоопухолевые, гормональные, психотропные препараты и др. С каждым годом увеличиваются их разнообразие и объемы производства. Однако эти вещества не безвредны для окружающей среды и человека. В первую очередь это относится к синтетическим лекарственным средствам. Например, некоторые из антибиотиков относятся к 1 и 2 классу опасности. Накапливаясь в окружающей среде (в частности, в водных экосистемах) вследствие их медленного разложения, они могут оказывать негативное воздействие на природную среду, а также приводить к образованию новых токсичных соединений. В докладе Всемирной организации здравоохранения была выражена обеспокоенность в связи с попаданием лекарственных препаратов в окружающую среду. Предприятия, осуществляющие фармдеятельность (производство лекарственных препаратов, транспортировка, хранение, реализация), безусловно, являются источниками массированного поступления биологически активных соединений в окружающую среду. Фактически все отходы предприятия, осуществляющего производство лекарственных препаратов, содержат определенное количество токсикологически опасных веществ. Это относится и к промышленным выбросам предприятия в воздушную среду, и к сточным водам, и к твердым отходам. Однако если для промышленных выбросов и сточных вод существуют отдельные нормативы и некоторое

методическое обеспечение, то твердым отходам до настоящего времени не уделяется достаточно внимания, хотя именно они содержат наибольшие концентрации компонентов лекарственных средств, обладающих токсичностью, а также бицидной, гормональной и психотропной активностью. Это в первую очередь продукция, утратившая потребительские свойства (просроченные лекарства) или не отвечающая им по своим качественным характеристикам (брак и фальсификат), а также осадок и ил очистных сооружений, фильтрующий материал воздушных фильтров фармацевтических предприятий. Последние являются концентраторами компонентов лекарственных препаратов, содержащимися в промышленных стоках и выбросах предприятия, однако в них контролируются вообще, либо крайне ограничено из-за отсутствия методического обеспечения. Предпринимаемые в настоящее время меры по законодательному обеспечению правил обращения с отходами объектов фармацевтической деятельности не могут быть решены только специалистами природоохранных организаций, не имеющих необходимых знаний о специфике лекарственных препаратов и возможной их деградации в объектах окружающей среды, что обуславливает необходимость исследований по разработке гармонизированного научно-методического подхода к определению токсичности и класса опасности твердых отходов фармацевтических предприятий с учетом международного опыта.

ПРИМЕНЕНИЕ УСКОРИТЕЛЬНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Будь В.И.
«Токио Бозэки» (РУС)

Ускорительная масс-спектрометрия (УМС) — это ядерно-физический метод регистрации долгоживущих радиоизотопов (в частности, углерода-14) путем прямого подсчета атомов. Уже несколько десятилетий УМС находит применение в таких областях, как археология, геология, экология. В последнее время особый интерес к данному методу исследований проявляют специалисты медико-биологических направлений. Впервые возможности метода УМС для решения медицинских проблем продемонстрировал John S. Vogel с сотрудниками в 1990 г.

Ускорительная масс-спектрометрия является ультра-чувствительным аналитическим методом, который позволил развить такое важное направление исследований, как микродозирование, которое на сегодняшний день используется в качестве стратегического инструмента при токсикологических исследованиях на начальной стадии разработки лекарств. В настоящее время доступно значительное количество данных по фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД) синтетических фармацевтических препаратов с молекулярной массой в несколько сотен дальтон, полученных методом микродозирования с применением УМС.

Помимо химически синтезированных молекул активной фармацевтической субстанции (АФС) малой молекулярной массы существует множество доступных на рынке или исследуемых макромолекул, которые являются естественными веществами организма. Это приводит к особым трудностям при определении их фармакокинетических параметров. Большинство доступных методов, используемых для количественного определения экзогенно вводимых белков, не позволяют выявить различия между нативным белком организма и экзогенным белком. Очевидно, что колебания концентраций эндогенных белков, вызванные стимуляцией или обратной регуляцией (например, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1 — insulin-like growth factor-1)), могут быть причиной ошибочных подсчетов параметров. С помощью введения ^{14}C -метки можно легко различить экзогенные и эндогенные белки.

Применение УМС в исследованиях биофармацевтических препаратов, таких как белки, открывает широкие возможности для изучения ФК и ФД лекарств-кандидатов. В последнее время число экспериментальных работ по микродозированию данной группы соединений с применением УМС неуклонно растет.

Требования к рукописям, представляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- ★ Материалы представляются в печатном и электронном виде в формате .DOC или .RTF. Текст статей печатается на одной стороне листа A4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее по 30 мм, правое — 15 мм.
- ★ Общий объем рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.
- ★ Страницы нумеруются внизу справа. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- ★ Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- ★ Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:

ОБРАЗЕЦ:

УДК 614.2:616-08

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА,
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕГО КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ЛИЦАМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ
ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Александрова О.Ю., Боговская Е.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения России, г. Москва

1. УДК на основании ключевых слов.
2. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки и выделения полужирным шрифтом.
3. Аннотация на русском и английском языках (каждая не более 0,5 стр.).
4. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).
5. Текст статьи должен включать:
 - введение;
 - актуальность;
 - обоснование;
 - цель работы;

- материал и методику исследования;
- результаты исследования;
- обсуждение;
- заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

6. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи // Название журнала. — 1994. — № 1. — С. 15–24.

Петров П.П. Название книги. — М.: Наука, 1990. — 230 с.

Петров П.П. Название статьи // Название сборника / Под ред. Иванова И.И. — М.: Наука, 1990. — С. 15–24.

Если источник имеет до 4-х авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4-х авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.».

7. На отдельной странице помещают следующие сведения о всех авторах:

- 1) фамилия, имя, отчество (полностью на русском и английском языках);
- 2) ученая степень и звание;
- 3) основное место работы или учебы без аббревиатур и должность;
- 4) полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Следует обязательно указать автора, с которым редакция может вести переписку.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом — направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Для аспирантов, докторантов и соискателей ученой степени необходимо предоставление рецензии от доктора наук по специальности и рекомендации научного руководителя.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.



Первый Московский
государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Испытательная лаборатория экспертизы качества лекарственных средств НИИ Фармации приглашает к сотрудничеству



На рынке оказания профессиональных услуг открыта новая испытательная лаборатория экспертизы качества лекарственных средств:

Аттестат аккредитации № РОСС RU.001.21ФЛ от 18.10.2012 г. на техническую компетентность и независимость

Зарегистрирован в Реестре Федеральной службы по аккредитации

Услуги Испытательной лаборатории доступны для всех заявителей, чья деятельность соответствует заявленной области аккредитации.

Лаборатория проводит:

- независимую экспертизу лекарственных средств и БАД;
- апробацию методов проведения испытаний;
- повторные испытания лекарственных средств по письмам Росздравнадзора с целью подтверждения качества;
- оценку эквивалентности лекарственных средств «in vitro» (тест сравнительной кинетики растворения).

Область аккредитации

Лекарственные средства: субстанции, лекарственные средства для инъекций, сухие лекарственные формы для инъекций (порошки, суспензии, эмульсии для инъекций), глазные капли, растворы для внутреннего и наружного применения, аэрозоли, таблетки и драже, капсулы, суппозитории, мази (кремы, гели, линименты, пасты), лекарственное растительное сырье и сборы, настойки, эликсиры, экстракты.

Гомеопатические препараты: лекарственные формы для инъекций, жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения, растворы и разведения (потенции), суппозитории, мази, таблетки и драже, гранулы (крупинки), матричные гомеопатические настойки.

Биологически активные добавки: БАД на основе: белков, аминокислот и их комплексов; преимущественно липидов животного и растительного происхождения: растительных масел, рыбьего жира, животных жиров, смешанной жировой основы; усвояемых углеводов, в т. ч. меда с добавками биологически активных компонентов, сиропов и др.; пищевых волокон (целлюлозы, камедей,





пектина, гумми, микрокристаллической целлюлозы, отрубей, фруктоолигосахара, хитозана и др. полисахаридов); чистых субстанций (витаминов, минеральных веществ, органических кислот и др.) или их концентратов (экстрактов растений и др.); природных минералов (цеолитов и др.), в т. ч. мумие; растений, в т. ч. цветочной пыльцы: сухие (чай), жидкие (эликсиры, бальзамы, настоики и др.); продуктов пчеловодства (маточного молочка, прополиса и др.) сухих.

Методы проведения испытаний

- ИК-спектрометрия, УФ-спектрометрия, атомно-абсорбционная спектрометрия;
- хроматография (ВЭЖХ, ГЖХ, тонкослойная хроматография);
- титриметрия;
- определение температуры плавления и затвердевания;
- поляриметрия, рефрактометрия;
- осмолярность;
- радиационный контроль лекарственного растительного сырья и другие Фармакопейные методы;
- экспресс-метод контроля качества на основе БИК-спектрометрии.

Для БАД по показателям:

- содержание токсичных элементов;
- показатели подлинности, общий азот, аминокислотный состав;
- микотоксины;
- пестициды;
- радионуклеиды;
- плотность, показатель преломления, эфирное число, йодное число, число омыления, перекисное число, пероксиды и др.

Достоверное и качественное проведение испытаний – ключевой фактор нашей лаборатории. Весь арсенал оборудования подобран в строгом соответствии с методами Государственной Фармакопеи XI и XII изданий.

Подбор оборудования проходил после изучения предложений мировых лидеров по производ-



ству аналитического оборудования. Среди них: Agilent Technologies, Varian, ERWEKA GmbH, Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Gonotec GmbH, Mettler Toledo GmbH, A&D Company Ltd, Buchi Labortechnik AG, Atago, BINDER GmbH и другие.

Испытательная лаборатория функционирует на основании требований международных стандартов и новых критериев, установленных к испытательным лабораториям законодательством Российской Федерации.

В лаборатории действует хорошо организованная система обеспечения качества, описанная в документах трех уровней – руководстве по качеству, стандартах учреждения, стандартных операционных процедурах.



117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

тел/факс: +7 (499) 120 31 21

E-mail: ilek@farm.mma.ru

ПЕРЕЧЕНЬ КНИГ, ВЫШЕДШИХ В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ ПЕРВОГО МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

1. **Методические рекомендации и контрольные задания по аналитической химии** / Под ред. Ю.Я. Харитонов (Фармацевтический факультет)
Кол-во страниц: 106. Формат: А5.
2. **Биоорганическая химия. Графический материал к курсу лекций** / В.Л. Белобородов, С.Э. Зурабян, И.А. Селиванова, Н.Н. Артемьева, М.А. Залесская (Фармацевтический факультет, кафедра органической химии)
Кол-во страниц: 32. Формат: А5.
3. **Биоорганическая химия. Лекции** / Под редакцией Тюкавкиной Н.А., Зурабяна С.Э. (Фармацевтический факультет, кафедра органической химии)
Кол-во страниц: 120. Формат: А5.
4. **Упражнения по биохимии** (на французском) / Под ред. Северина С.Е. (Фармацевтический факультет, кафедра биологической химии)
Кол-во страниц: 178. Формат: А5.
5. **Сборник тестовых заданий по биологической химии «Биохимия полости рта»** / Под ред. Северина С.Е. (Фармацевтический факультет, кафедра биологической химии)
Кол-во страниц: 232. Формат: А5.
6. **Брадикардии диагностика и лечение** / Желнов В.В., Комарова И.С. (Лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии № 2)
Кол-во страниц: 54. Формат: А5.
7. **Безопасность и эффективность лекарственных растений** / Булаев В.М., Сычев Д.А., Ших Е.В.
Кол-во страниц: 248. Формат: А5.
8. **Анализ лекарственных препаратов группы галогенов и их производных** / Под ред. Раменской Г.В. (Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии)
Кол-во страниц: 122. Формат: А5.
9. **Дифференциальная диагностика при анемии** / Дворецкий Л.И. (Лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии № 2)
Кол-во страниц: 58. Формат: А5.
10. **Информационное обеспечение фармацевтического бизнеса. Практикум** / Л.А. Лобутева, О.В. Захарова (Фармацевтический факультет, кафедра организации и экономики фармации)
Кол-во страниц: 56. Формат: А5.
11. **Клинико-фармакологические аспекты взаимодействия лекарственных средств с позиций персонализированной медицины** / Под ред. Кукеса В.Г. (Лечебный факультет кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней)
Кол-во страниц: 212. Формат: А5.
12. **Диагностика постуральных дисфункций в мануальной терапии** / В.А. Фролов, В.Г. Лим (Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра мануальной терапии)
Кол-во страниц: 68. Формат: А5.
13. **Сборник заданий к промежуточному и итоговому контролю по курсу «Биотехнология»** / Под ред. Луценко С.В. (Фармацевтический факультет, кафедра биотехнологии)
Методическая разработка предназначена для студентов фармацевтических факультетов, изучающих курс «Биотехнология».
Кол-во страниц: 78. Формат: А5.
14. **Руководство для проведения практических занятий по генетической инженерии** / Под ред. Луценко С.В. (Фармацевтический факультет, кафедра биотехнологии)
Кол-во страниц: 42. Формат: А5.
15. **Организация медицинского снабжения воинской части** / Щербак В.А., Трегубов В.Н. (Учебный военный центр)
Кол-во страниц: 234. Формат: А5.

16. **Организация фармацевтической помощи** / Под ред. Кривошеева С.А. (*Фармацевтический факультет, кафедра организации и экономики фармации*)
Кол-во страниц: 138. Формат: А4.
17. **Патология. Руководство к практическим занятиям на французском языке** / Введенская О.Ю. (*Фармацевтический факультет, кафедра патологии*)
Кол-во страниц: 124. Формат: А5.
18. **Преподавание военно-медицинских дисциплин в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова** / Путило В.М., Бабенко О.В., Карпенко И.В., Собакарь С.В. (*Учебный военный центр*)
Кол-во страниц: 58. Формат: А5.
19. **Психолого-педагогические основы профессиональной деятельности преподавателя медицинского вуза** / Под ред. Вاجةевской Н.Е. (*Факультет управления и экономики здравоохранения, кафедра теории и технологии обучения в высшей школе*)
Кол-во страниц: 172. Формат: А5.
20. **Фармакогнозия. Рабочая тетрадь к практическим занятиям по анализу фасованной продукции** / Бобкова Н.В., Сорокина А.А. (*Кафедра фармакогнозии*)
Кол-во страниц: 80. Формат: А4.
21. **Рабочая тетрадь по фармацевтической технологии. Часть 1** / И.И. Краснюк, Л.А. Король (*Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической технологии*)
Кол-во страниц: 204. Формат: А4.
22. **Рабочая тетрадь по фармацевтической технологии. Часть 2** / И.И. Краснюк, Л.А. Король (*Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической технологии*)
Кол-во страниц: 216. Формат: А4.
23. **Рабочая тетрадь по фармацевтической технологии. Часть 3** / И.И. Краснюк, Л.А. Король (*Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической технологии*)
Кол-во страниц: 80. Формат: А4.
24. **Физико-химические методы анализа элементного состава растительного сырья** / Ю.Я. Харитонов (*Фармацевтический факультет, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии*)
Кол-во страниц: 128. Формат: А5.
25. **Учебно-методические пособия по биологии, химии, русскому языку** / Под ред. Свистунова А.А. (*Факультет довузовского образования*)
Кол-во страниц: 375. Формат: А5.
26. **Организация информационно-статистической деятельности медицинской службы воинской части** / Н.А. Миняйлов, В.Н. Трегубов (*Учебный военный центр*)
Кол-во страниц: 160. Формат: А5.
27. **Организация лечебно-эвакуационных мероприятий в войсковом звене медицинской службы** / С.Г. Захаров, В.Н. Трегубов, В.А. Щербак (*Учебный военный центр*)
Кол-во страниц: 172. Формат: А5.
28. **Управление повседневной деятельностью медицинской службы войскового звена** / В.Н. Трегубов, А.В. Губанов (*Учебный военный центр*)
Кол-во страниц: 236. Формат: А5.
29. **Экономика: сборник ситуационных задач** / Федорова Ю.В. (*Кафедра экономики и менеджмента*)
Кол-во страниц: 128. Формат: А5.
30. **Рабочая тетрадь по фармацевтической технологии. Промышленное производство лекарственных препаратов** / Краснюк И.И., Дёмина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н., Ивасько Е.П. (*Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической технологии*)
Кол-во страниц: 242. Формат: А4.
31. **Сборник тестов, вопросов, задач по фармацевтической химии. 3 курс** / Под ред. Раменской Г.В. (*Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии*)
Кол-во страниц: 378. Формат: А5.
32. **Сборник тестов, вопросов, задач по фармацевтической химии. 4–5 курс** / Под ред. Раменской Г.В. (*Фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии*)
Кол-во страниц: 382. Формат: А5.

Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ПРЕДЛАГАЕТ
Вашему вниманию

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ

для слушателей подготовительных курсов
по химии, биологии, русскому языку

Эти издания адресованы:

- выпускникам средней школы и абитуриентам для подготовки к единому государственному экзамену по химии, биологии и русскому языку. Тренировочные задания по каждому предмету сгруппированы по экзаменационным темам в соответствии с требованиями ЕГЭ;
- преподавателям подготовительных курсов медицинских ВУЗов и учителям русского языка, химии и биологии школ для эффективной организации учебного процесса в рамках подготовки выпускников школ и абитуриентов к ЕГЭ.

*Рекомендуются как учебно-методические
пособия для подготовительных курсов*



Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ЗАКАЗ И ПОЛУЧЕНИЕ ПОСОБИЙ:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, (здание НИЦ, 12-й этаж, левое крыло)

+ 7 (495) 609 14 00 (доб. 3024)

E-mail: izdatelstvo@mma.ru